

Діагностика та лікування первинного гіпотиреозу лікарем загальної практики – сімейним лікарем

О.В. Процюк

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Зниження функції щитоподібної залози зустрічається у 0,2–1% чоловіків та в 1,4–5% жінок у загальній популяції, а в осіб віком понад 60 років ще частіше – у 2,5% чоловіків та у 6% жінок.

Гіпотиреоз у 95% випадків має первинну, тобто тиреогенну природу, лише 5% випадків припадають на центральний гіпотиреоз, пов'язаний із порушенням функції гіпофізу (недостатнє вироблення тиреотропного гормону) та гіпоталамусу (порушення синтезу тиреоліберину).

Неспецифічність клінічних проявів гіпотиреозу є причиною обстеження пацієнта щодо рівня тиреоїдних гормонів при наданні первинної медичної допомоги. Отже, скринінг первинного гіпотиреозу є частою клінічною ситуацією у практиці лікаря загальної практики–сімейного лікаря.

Згідно з «Настановою 00514. Гіпотиреоз» фінського медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd, використання якої погоджено Наказом Міністерством охорони здоров'я України № 1422 від 29 грудня 2016 р., діагностика гіпотиреозу та лікування первинного гіпотиреозу є завданнями спеціалістів первинної медичної допомоги. Зниження функції щитоподібної залози може мати субклінічну та маніфестну форми, які виявляють під час аналізу результатів тиреоїдних гормонів та клінічних ознак захворювання, потребують різних підходів лікування. Лікарі призначають замісну терапію препаратами левотироксину натрію пацієнтам різних вікових груп та залежно від причин, що призвели до гіпотиреозу.

Пацієнтам віком до 55 років левотироксин натрію призначають у добовій дозі 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла. Пацієнтам віком понад 55 років добову потребу у левотироксині натрію обчислюють з розрахунку 0,9 мкг/кг маси тіла, до уваги беруться наявні серцево-судинні захворювання. При значному ожирінні розрахунок проводиться на «ідеальну» масу тіла.

На прикладі чотирьох клінічних випадків представлено розрахунок дози та правила призначення левотироксину натрію. Також наведено тактику лікаря загальної практики–сімейного лікаря щодо контролю замісної терапії препаратами левотироксину у пацієнтів з первинним гіпотиреозом.

Ключові слова: первинний гіпотиреоз, лікар загальної практики–сімейний лікар, замісна терапія, левотироксин.

Diagnosis and treatment of primary hypothyroidism in primary care

O.V. Protsiuk

Decreased thyroid function occurs among 0,2–1% of men and 1,4–5% of women in the general population, and among people over 60 years among 2,5% of men and 6% of women.

Hypothyroidism in 95% of cases is caused by thyroid dysfunction (primary hypothyroidism), only 5% of cases are central hypothyroidism, associated with dysfunction of the pituitary gland (insufficient production of thyroid-stimulating hormone) and hypothalamus (impaired thyroliberin synthesis).

Nonspecific clinical manifestations of hypothyroidism are the reason for examining the patient for thyroid hormone levels in primary care.

Primary hypothyroidism screening is a common clinical situation in the general practitioner's practice. According to Guideline 00514. Hypothyroidism of the Finnish Medical Research Society Duodecim Medical Publications Ltd, the use of which is approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 1422 of December 29, 2016, diagnosis of hypothyroidism and treatment of primary hypothyroidism are the tasks of primary care professionals.

Decreased thyroid function may have subclinical and manifest forms, which are detected in the analysis of the results of thyroid hormones and clinical signs of the disease, require different treatment approaches. There are the differences in the use of levothyroxine replacement therapy in patients of different ages and depending on the causes of hypothyroidism.

Patients under 55 years old are prescribed levothyroxine sodium in a daily dose of 1,6–1,8 µg/kg body weight. In patients over 55 years old, the daily requirement of levothyroxine sodium is calculated at 0,9 µg/kg body weight, taking into account existing cardiovascular disease. If patients are obese, the calculation is made on the «ideal» weight.

The calculation of the dose and rules of levothyroxine sodium prescription in primary care are presented on the example of four clinical cases. The algorithm for control levothyroxine replacement therapy in patients with primary hypothyroidism is also presented.

Keywords: primary hypothyroidism, general practitioner, replacement therapy, levothyroxine.

Діагностика і лічення первинного гіпотиреозу в врачом общей практики–семе́йным врачом

О.В. Процюк

Снижение функции щитовидной железы встречается у 0,2–1% мужчин и у 1,4–5% женщин общей популяции, а у лиц старше 60 лет еще чаще (у 2,5% мужчин и 6% женщин).

Гипотиреоз в 95% случаев имеет первичную, то есть тиреогенную природу, только 5% составляют случаи центрального гипотиреоза, связанные с нарушением функции гипофиза (недостаточная выработка тиреотропного гормона) и гипоталамуса (нарушение синтеза тиреолиберина).

Неспецифичность клинических проявлений гипотиреоза является причиной определения уровня тиреоидных гормонов при оказании первичной медицинской помощи, поэтому скрининг первичного гипотиреоза является частой клинической ситуацией в практике врача общей практики–семе́йного врача.

В соответствии с «Рекомендацией 00514. Гипотиреоз» финского медицинско-научного сообщества Duodecim Medical Publications Ltd, использование которой утверждено Приказом МЗ Украины № 1422 от 29 декабря 2016 г., диагностика гипотиреоза и лечение первичного гипотиреоза – задача специалистов первичного медицинского звена.

Снижение функции щитовидной железы может иметь субклиническую либо манифестную формы, которые выявляются при анализе результатов тиреоидных гормонов и клинических признаков заболевания, требуют различных подходов в лечении.

Пациентам в возрасте до 55 лет левотироксин натрия назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела, больным старше 55 лет суточную потребность в левотироксине натрия определяют из расчета 0,9 мкг/кг массы тела. Важно обратить внимание на наличие сердечно-сосудистой патологии у пациента.

На примере четырех клинических случаев представлен расчет дозы и правила применения левотироксина натрия. Также приведена тактика врача общей практики–семе́йного врача относительно контроля заместительной терапии препаратами левотироксина у пациентов с первичным гипотиреозом.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, врач общей практики–семе́йный врач, заместительная терапия, левотироксин.

Гіпотиреоз – клінічний синдром, який розвивається внаслідок тривалої та стійкої нестачі в організмі тиреоїдних гормонів та зниження їхніх біологічних ефектів. За даними різних авторів, гіпотиреоз виявляють у 0,2–1% чоловіків та в 1,4–5% жінок у загальній популяції [1, 2]. В осіб віком понад 60 років цю недугу діагностують частіше – у 2,5% чоловіків та у 6% жінок [2].

У 95% випадків гіпотиреоз пов'язаний з нездатністю власне щитоподібної залози виробляти тиреоїдні гормони, тобто гіпотиреоз є первинним, або тиреогенним. Найчастішою причиною первинного гіпотиреозу є аутоімунний тиреоїдит, первинний гіпотиреоз також розвивається після тиреоїдектомії або застосування радіоактивного йоду. Близько 5% випадків гіпотиреозу представлені центральними формами, що розвиваються через недостатнє вироблення тиреотропного гормону (ТТГ) у гіпофізі (вторинний гіпотиреоз) або тиреолиберину у гіпоталамусі (третинний гіпотиреоз) [3]. Вкрай рідкісним є периферійний гіпотиреоз, що пов'язаний із резистентністю рецепторів тканин до тиреоїдних гормонів [4].

Згідно з Наказом МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., українські лікарі у своїй роботі можуть використовувати міжнародні клінічні протоколи, зокрема протоколи фінського медично-наукового товариства Duodecim Medical Publications Ltd. за умови, що заклад охорони здоров'я затвердив внутрішнім наказом використання цих протоколів [5]. Відповідно до «Настанови 00514. Гіпотиреоз» товариства Duodecim діагностику гіпотиреозу та лікування первинного гіпотиреозу проводять спеціалісти первинної медичної допомоги [6].

Клінічні прояви гіпотиреозу неспецифічні. Обстеження на наявність гіпотиреозу слід призначити пацієнту, який скаржитися на втому, закрепи, мерзлякуватість, сухість шкіри, порушення оваріально-менструального циклу, зниження пам'яті, уповільнення частоти серцевих скорочень [6, 7]. В осіб похилого віку

гіпотиреоз може проявлятися когнітивними порушеннями, депресією [8].

Для діагностики первинного гіпотиреозу необхідно визначити концентрацію ТТГ у сироватці крові [8]. Якщо у щитоподібній залозі виробляється недостатня кількість тиреоїдних гормонів, то за принципом «негативного зворотного зв'язку» рівень ТТГ буде підвищуватися [9]. Рівень ТТГ може незначно перевищувати верхню межу норми (в діапазоні від верхньої межі норми до 10 мОД/л), забезпечувати утримання секреції тиреоїдних гормонів на нижній межі норми, тоді йдеться про субклінічний гіпотиреоз. Суттєве підвищення рівня ТТГ та зниження вмісту тиреоїдних гормонів свідчать про маніфестний гіпотиреоз [6]. У випадку центрального гіпотиреозу (вторинного чи/та третинного) рівень ТТГ у крові нижче нижньої межі норми або у межах норми, проте не здатний впливати на рецептори тиреотропного гормону, рівень тиреоїдних гормонів знижений (табл. 1) [6].

Субклінічний гіпотиреоз може бути транзиторним станом, супроводжувати інфекційні захворювання, оперативні втручання, кровотечі; у таких випадках медикаментозне лікування не потрібне [6]. Субклінічний гіпотиреоз частіше спостерігається в йододіфіцитних регіонах, потребує призначення препаратів калію йодиду у добовій дозі та підтвердження стійкості гормональних змін через 6–8 тиж [10, 11]. Препарати левотироксину натрію призначають у випадку виявлення субклінічного гіпотиреозу під час вагітності [12].

Слід зазначити, що діапазон норми ТТГ під час вагітності змінюється залежно від терміну вагітності, а саме: у I триместрі становить 0,1–2,5 мОД/л, у II триместрі – 0,2–3,0 мОД/л, у III триместрі – 0,3–3,5 мОД/л [13]. Субклінічний гіпотиреоз є приводом для визначення у пацієнта антитіл до тиреоїдної пероксидази, тобто виключення чи підтвердження аутоімунного тиреоїдита [3, 6].

Диференційна діагностика форм гіпотиреозу і тактика лікаря загальної практики–сімейного лікаря

Форма гіпотиреозу	Рівень гормонів	Тактика лікаря загальної практики–сімейного лікаря
Субклінічний гіпотиреоз	ТТГ незначно підвищений Тироксин вільний у межах норми	Підтвердити гормональні зміни через 6–8 тиж; визначити рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази
Маніфестний гіпотиреоз	ТТГ підвищений Тироксин вільний знижений	Призначити замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів (левотироксин натрію)
Центральний гіпотиреоз	ТТГ знижений або в межах норми Тироксин вільний знижений	Направити пацієнта до закладу спеціалізованої медичної допомоги

Маніфестний гіпотиреоз є показанням для призначення замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів. На сьогодні застосування препаратів левотироксину натрію рекомендується в якості препарату вибору для компенсації гіпотиреозу через високий профіль безпеки, простоту застосування, тривалий період напіввиведення та низьку ціну [14]. Препарати трийодтироніну можна призначати хворим, у яких розвинулася тиреоїдна кома, заради отримання швидкого ефекту та в разі резистентності до препаратів левотироксину. Існують комбіновані препарати тиреоїдних гормонів: тиреотом (містить 40 мкг левотироксину натрію та 10 мкг трийодтироніну), тиреотом-форте (120 мкг левотироксину натрію та 30 мкг трийодтироніну), тиреокмб (70 мкг левотироксину натрію, 10 мкг трийодтироніну та 150 мкг калію йодиду) [15].

Доза левотироксину натрію залежить від причини гіпотиреозу та підбирається індивідуально. Пацієнтам молодше 55 років за відсутності серцево-судинних захворювань левотироксин натрію призначають у добовій дозі 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла; хворим віком понад 55 років або пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями – 0,9 мкг/кг маси тіла; при значному ступені ожиріння розрахунок слід зробити на «ідеальну» масу тіла [16]. Якщо зниження функції щитоподібної залози спричинив аутоімунний тиреоїдит, потреба в левотироксині натрію визначається як 1,6 мкг/кг «ідеальної» маси тіла пацієнта, проте залежить від того, якою мірою у пацієнта збережена секреція тиреоїдних гормонів [3, 6].

У випадку тиреоїдектомії чи застосування радіоїодтерапії доза левотироксину натрію становить 100–200 мкг на добу [6], повну замісну дозу призначають наступного дня після операції. Препарат приймають натще за 30 хв до сніданку, обов'язково зранку (до 12:00); терапевтичний ефект спостерігається через 7–12 днів, протягом того самого часу зберігається дія після відміни препарату; клінічний ефект при гіпотиреозі виявляється через 3–5 діб від початку вживання левотироксину натрію [16].

У випадку збільшення або зменшення дози контроль рівня ТТГ при первинному гіпотиреозі здійснюється через 6–8 тиж (або через 4 тиж за С. Schalin-Jäntti та співавт. [6]). При досягненні компенсації гіпотиреозу контроль ТТГ рекомендують здійснювати кожні 1–2 роки [6], проте є пацієнти, у яких потреба левотироксину натрію у холодну пору року вище, а у спекотну – нижче, тому контроль ТТГ протягом першого року лікування слід проводити перед початком зимового та літнього періоду.

Лікування маніфестного гіпотиреозу не можна починати із застосування повної замісної дози левотироксину натрію. Початкову дозу для пацієнтів молодого віку, яка становить 25 мкг/добу (або 50 мкг/добу за С. Schalin-Jäntti та співавт. [6]), призначають на 5–7 днів; при добрій переносимості початкової дози збільшуємо її на 25 мкг/добу кожні 5–7 днів до запланованої дози. Для контролю компенсації гіпотиреозу оцінюємо рівень ТТГ у крові через 6–8 тиж від дня, коли пацієнт почав отримувати повну дозу левотироксину натрію, за результатами контрольного рівня ТТГ за потреби збільшуємо чи зменшуємо дозу.

Клінічний випадок 1

У жінки віком 35 років діагностовано аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз; ТТГ – 18,3 мОД/л (норма – 0,4–4,0 мОД/л), тироксин вільний 0,68 нг/дл (норма – 0,93–1,7 нг/дл). Оскільки маса тіла жінки становить 55 кг, то необхідна доза левотироксину натрію становить 88 мкг/добу (з розрахунку 1,6 мкг/кг) [16]. Препарат левотироксин натрію представлений різними дозами (25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг, 175 мкг, 200 мкг) для зручності пацієнта; для титрації дози можна обрати дозування 25 мкг.

Отже, перший тиждень лікування пацієнтка прийматиме 25 мкг левотироксину натрію за 30 хв до сніданку, другий тиждень – 50 мкг, починаючи з третього тижня – 75 мкг на добу. Контроль рівня ТТГ у крові рекомендуємо через 8 тиж від моменту призначення лікування (через 6 тиж від дня призначення повної дози препарату). Слід пам'ятати, що потреба пацієнтки у левотироксині натрію була визначена як 88 мкг/добу, натомість прийматиме вона 75 мкг/добу, адже підбираючи дозу левотироксину натрію, ми надаємо перевагу меншій дозі, а не більшій (з метою уникнення передозування препарату).

Наприклад, через 8 тиж лікування рівень ТТГ у крові становить 1,8 мОД/л, тобто доза препарату підібрана правильно, слід продовжити лікування у тій самій дозі. Протягом першого року вживання левотироксину натрію контроль рівня ТТГ слід призначати перед спекотним та холодним періодом року (у наших широтах це кінець травня та листопада).

Уявімо, що через 8 тиж від початку лікування рівень ТТГ в крові не нормалізувався, а становив 7,8 мОД/л, тобто доза препарату недостатня, необхідно збільшити її до 100 мкг/добу, наступний контроль ТТГ крові призначити через 6 тиж. Якщо нормалізація рівня ТТГ не відбувається при застосуванні розрахованої для пацієнта дози левотироксину натрію, слід з'ясувати, чи

дотримується пацієнт правил вживання препарату, чи не приймає протягом 4 год препарати, що містять кальцій, залізо, алюміній, які знижують біодоступність левотироксину натрію [17–19].

Для пацієнтки дітородного віку актуальною буде бесіда щодо можливості планування вагітності після компенсації гіпотиреозу, відсутності шкідливих ефектів препарату на плід та неприпустимості зниження дози левотироксину натрію чи відміни препарату під час вагітності [12, 20–22]. Для настання вагітності на тлі вживання левотироксину натрію оптимальним вважається рівень ТТГ менше 2,5 мОД/л [12]. Під час вагітності контроль рівня ТТГ у крові необхідно провести у I триместрі та звернутися до лікаря з питань корекції дози препарату, адже потреба в левотироксині натрію під час вагітності збільшується [12, 23].

У старшому віці відбувається фізіологічне зниження секреції тиреоїдних гормонів, натомість чутливість рецепторів периферійних тканин підвищується, тому замісна терапія левотироксином натрію у таких пацієнтів має певні особливості [8]. Пацієнтам віком понад 55 років препарат призначають з розрахунку 0,9 мкг/маси тіла [16], при лікуванні маніфестного гіпотиреозу початкова доза удвічі менша, ніж у пацієнтів молодого віку (12,5 мкг/на добу або 25 мкг/добу за С. Schalin-Jäntti та співавт. [6]), враховуються наявні серцево-судинні захворювання пацієнта. Досить часто спостерігається компенсація маніфестного гіпотиреозу при застосуванні низьких доз левотироксину натрію (25–50 мкг/добу).

Рекомендації Європейської тиреоїдологічної асоціації з лікування зниження функції щитоподібної залози в осіб віком понад 65 років наведені у табл. 2.

Клінічний випадок 2

Жінка, 71 рік, у 2019 р. перенесла інфаркт міокарда (приймає бісопролол 2,5 мг, раміприл 2,5 мг, торасемід, кислоту ацетилсаліцилову, розувастатин 5 мг). Під час проведення УЗД щитоподібної залози виявлено ознаки аутоімунного тиреоїдиту, ТТГ – 5,121 мОД/л (норма – 0,27–4,2 мОД/л). У пацієнтки субклінічний гіпотиреоз, для підтвердження аутоімунного тиреоїдиту необхідно визначити рівень антитіл до тиреопероксидази у крові [3, 6]. Потреби у замісній терапії на сьогодні немає з урахуванням віку пацієнтки та анамнезу серцево-судинної патології. Рекомендовано контролювати рівень ТТГ 1 раз на рік або частіше у разі появи симптомів гіпотиреозу, проводити УЗД щитоподібної залози 1 раз на рік.

Частою клінічною ситуацією у практиці сімейного лікаря є контроль компенсації післяопераційного гі-

потиреозу. Лікар загальної практики–сімейний лікар може його здійснювати, якщо причиною тиреоїдектомії не було злоякісне новоутворення, або ж пацієнт, прооперований з приводу злоякісного новоутворення, вже не спостерігається у закладі спеціалізованої медичної допомоги [24].

Клінічний випадок 3

Чоловік, 59 років, звернувся зі скаргами на головний біль, підвищення артеріального тиску до 160/90 мм рт.ст., прискорене серцебиття. У 2008 році переніс тиреоїдектомію з приводу дифузного токсичного зоба, приймає левотироксин натрію 175 мкг/добу. Результати аналізу крові на тиреоїдні гормони: ТТГ – 0,01 мОД/л (норма 0,27–4,2 мОД/л), тироксин вільний – 1,76 нг/дл (норма – 0,93–1,7 нг/дл).

У пацієнта діагностовано післяопераційний гіпотиреоз, але через надмірну дозу левотироксину натрію він перебуває у стані медикаментозного гіпертиреозу, про що свідчить підвищений рівень тироксину вільного та подавлений рівень ТТГ. Необхідно рекомендувати зменшити дозу левотироксину натрію на 25 мкг на добу, через 6 тиж здійснити контроль рівня гормонів і якщо рівень ТТГ буде нижче нижньої межі норми, то продовжити зниження дози препарату.

Клінічний випадок 4

Жінка, 30 років, тиреоїдектомія у листопаді 2020 р., радіоїодтерапія у лютому 2021 р., сканування з радіоактивним йодом у вересні 2021 р. (довідки про операцію, патогістологічне дослідження, радіоїодтерапію не надано). З вересня по листопад приймала 150 мкг левотироксину натрію, відзначала серцебиття, дратівливість, неможливість набрати масу тіла.

Рівень ТТГ від 12.11.2021 р. – 0,045 мОД/л (норма – 0,27–4,2 мОД/л); після отримання результатів самостійно знизила дозу препарату до 100 мкг на добу. Зі слів пацієнтки, вона була прооперована з приводу злоякісного новоутворення щитоподібної залози, наслідком комбінованого лікування (тиреоїдектомії у 2020 р., радіоїодтерапії у 2021 р.) став гіпотиреоз, важка форма.

У цьому випадку не потрібно змінювати дозу препарату на рівні первинної медичної допомоги, слід призначити контроль рівня ТТГ у крові та рекомендувати звернутися у спеціалізований заклад, адже у таких пацієнтів рекомендовано утримання рівня сироваткового ТТГ нижче референтного діапазону (на рівні 0,05–0,1 мОД/л) [24]. Слід нагадати, що не можна самостійно змінювати дозу препарату.

Таблиця 2

Застосування препаратів левотироксину натрію у пацієнтів віком понад 65 років

Рівень ТТГ	Рекомендації
0,4–4,4	Нормальне референтне значення
4,5–6,9	Лікування левотироксином натрію не рекомендовано
7–9,9	Розглянути застосування левотироксину натрію
>10	Застосувати левотироксин натрію для запобігання розвитку клінічного гіпотиреозу, серцевих ускладнень, серцево-судинної смертності

ВИСНОВКИ

1. Обстеження пацієнта з тиреоїдною патологією – часта клінічна ситуація у практиці лікаря загальної практики–сімейного лікаря в Україні. Використовуючи можливість нормативної бази, сімейний лікар самостійно формує маршрут пацієнта, виявляє порушення функції

щитоподібної залози, визначає достатність замісної терапії у випадку первинного гіпотиреозу [3, 6, 25].

2. Наведені клінічні випадки демонструють відмінності у призначенні замісної терапії левотироксином натрію, контролю компенсації гіпотиреозу у різних клінічних ситуаціях.

Відомості про автора

Процюк Ольга Вікторівна – Кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 288-10-34 (33); (044) 362-04-68. *E-mail*: procuk@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-5038-3375

Information about the author

Protsiuk Olha V. – Department of Family Medicine and outpatient care of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 288-10-34 (33); (044) 362-04-68. *E-mail*: procuk@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-5038-3375

ПОСИЛАННЯ

- Pankiv VI. Syndrom hipotyreozy [Internet]. *Int J Endocrinol.* 2012;5(45). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/33389>
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526
- Schalin-Jäntti C, Pelttari H, Autoimunny Tyreoidyt. *Nastanova 00512.* [Internet]. Duodecim. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00512&format=pdf>
- Zelinska NB. Yuvenilny hipotyreozy. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology* 2015;1:69-70
- Ministerstvo okhorony zdorovya. Pro vnesennya zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy vid 28.09.2012 № 751 [Internet]. 2016. 2016. Nakaz N 1422. 2016 Hrud 12. Available from: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE30398Z.html
- Schalin-Jäntti C, Pelttari H. Hypothyroidism. *Nastanova 00514.* [Internet]. Duodecim. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00514&format=pdf>
- Schalin-Jäntti C, Pelttari H. Obstezhennya patsiyenta zi skarhamy, shcho pov'yazani zi shytovydnoyu zalozoyu. *Nastanova 00509.* [Internet]. Duodecim. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00509&format=pdf>
- Zynych OV, Zynych PP. Sovremennye predstavleniya ob osobennostyah zameshtitelnoy terapii tireoidnyhmi gormonami v pozhilom vozraste I pri komorbidnyh sostoyaniyah [Internet]. *Zdorovya Ukr.* 2018;6(427). Available from: <https://health-ua.com/articl e/36365-sovremennye-predstavleniya-ob-osobennostyah-zameshtitelnoy-terapii-tireoidny>
- Filimonov VI. Fizioloziya lyudyny u zapytannyh I vidpovidyah. *Vinnytsya: Nova knyha;* 2009, s. 137-56.
- Mamemko MYe. Hipotyreozy u ditey. *Sovremennaya pediatri.* 2017;6(86):17-27.
- Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshyna IM, Holinko OM, Holub IO. Porushennya makro- ta mikroelementnoho zabezpechennya u hvoryh na vuzlove patolohiyu shytovydnoyi zalozy z rahioniv postrazhdalych pislya Chornobyl'skoyi avariyi. *Mizhnar Endokrynol Zhurn.* 2017;(6):11-8.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76-94. doi: 10.1159/000362597
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Kenned D Burman, Anne R Cappola, Francesco S Celi, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
- Jacqueline J, Bianco AC, Cappolac FS, Celi AR, Fiers E, Heuer H, et al. Dayan Evidence-Based Use of Levothyroxine / Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document *Eur Thyroid J.* 2021;10:10-38. doi: 10.1159/00051297
- Ministerstvo okhorony zdorovya. Instruktsiya dlya zastosuvannya levothyroxynu natriyu L-Tyroxyn-Darnytsya [Internet]. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/lkiview.php?id=3126>
- Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014;35:433-512.
- Eisenberg M. Distefano TSH based protocol, tablet instability, and absorption effects on LT4 bioequivalence. *Thyroid.* 2009;19(2):103-10. doi: 10.1089/thy.2008.0148
- Visser WE, Van Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol.* 2013;79(5):595-605. doi: 10.1111/cen.12281
- Tymchenko OI, Hoyda NH, Matyukha LF, Lynchak OV, Vovk IB, Protsiuk OV et al. Prophylaktyka vrodzhenoy patolohiyi, spontannyh vykydniv ta neplidyya v ramach nadannya pervynnoyi medykosanitarnoyi dopomohy. *Kyiv;* 2014. 46 p.
- Tymchenko OI, Lynchak OV, Pokanyevych TM, Protsiuk OV, Prykhodko AM. Henofond I zdorovya: mozlyvosti simyeynoho liikarya v konteksti prophylaktyky zahvoryuvan. *Kyiv;* 2012. 70 p.
- Hoyda NH, Protsiuk OV, Yashchenko OB, Lynchak OV, Tymchenko OI. Mozlyvosti pervynnoyi prophylaktyky vrodzhenoy patolohiyi v ramach obovyazkiv derzhavy ta simyeynoho liikarya. *Widomosci Lekarskie.* 2014;LXVII(2):176-9.
- Ministerstvo okhorony zdorovya. Pro orhanizatsiyu ambulatornoyi akusherskohinekologichnoyi dopomohy v Ukraini. 2011. Nakaz № 417. 2011 Lip 15. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>
- Schalin-Jäntti C, Pelttari H. Sposterzhennya za patsiyentamy z rakom shytovydnoyi zalozy na pervynnyi medychnyi dopomozni pislya pochatku likuvannya. *Nastanova 01064* [Internet]. Duodecim. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01064&format=pdf>
- Schalin-Jäntti C, Pelttari H. Vuzlove abo dyfuzne zbilshennya shytovydnoyi zalozy. *Nastanova 00510* [Internet]. Duodecim. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00510&format=pdf>

Стаття надійшла до редакції 10.03.2022. – Дата першого рішення 08.04.2022. – Стаття подана до друку 15.04.2022