

ГИПОТИРЕОЗ:

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. В статье представлены сведения о распространенности, этиологии, клинической картине гипотиреоза. Обсуждаются принципы диагностики дефицита тиреоидных гормонов и заместительной терапии левотироксином. Также рассматриваются факторы, влияющие на качество компенсации гипотиреоза, и основные причины декомпенсации заболевания.

Ключевые слова:

гипотиреоз
аутоиммунный тиреоидит
левотироксин
заместительная терапия

Гипотиреоз – дефицит тиреоидных гормонов в организме. По патогенезу выделяют первичный гипотиреоз (развившийся вследствие патологии самой щитовидной железы) и вторичный (вследствие дефицита тиреотропного гормона). Наиболее часто у взрослых (почти в 99% случаев) развивается *первичный гипотиреоз*, причиной его развития в большинстве случаев служит хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), реже – резекция щитовидной железы, терапия радиоактивным йодом и ряд других факторов. При этих состояниях развивается, как правило, стойкий, необратимый дефицит тиреоидных гормонов. При ряде заболеваний (подостром, послеродовом, цитокин-индуцированном тиреоидите), а также при воздействии ряда лекарственных препаратов (избыточные дозы йода, тиреостатики) может развиваться *транзиторный гипотиреоз*, который самолимитируется в процессе естественного течения заболевания или после прекращения воздействия вызвавшего его фактора (например, после отмены тиреостатика). Очень редко (примерно в 1% случаев) развивается вторичный гипотиреоз. Причинами его развития служат, как правило, различные деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Чаще всего это макроаденомы гипофиза и супраселлярных структур, а также оперативные вмешательства или облучение по поводу этих заболеваний.

Распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет около 2%, но в отдельных возрастных группах может достигать 6–8%. Наиболее высокая распространенность первичного гипотиреоза у женщин старшего возраста. По данным одного из крупных популяционных исследований, в группе женщин в возрасте 18–24 лет гипотиреоз был выявлен у 4%, среди женщин старше 74 лет уже у 21% обследованных, та же закономерность прослеживается у мужчин: если среди мужчин

18–24 лет распространенность гипотиреоза составляла 3%, то в популяции старше 74 лет – 16% [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления гипотиреоза достаточно разнообразны, их выраженность определяется возрастом пациента, скоростью развития дефицита тиреоидных гормонов, а также этиологией заболевания. К наиболее частым симптомам гипотиреоза относятся: снижение потоотделения, охриплость голоса, парестезии, сухость кожи, запоры, снижение слуха, прибавка веса, замедление движений, огрубение кожи, периорбитальные отеки, похолодание кожи. Основная трудность в диагностике гипотиреоза обусловлена неспецифичностью симптомов и отсутствием патогномичных для данного состояния признаков, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания.

В разное время в литературе обсуждались шкалы клинической оценки симптомов гипотиреоза, однако ни одна из них не получила широкого распространения в клинической практике. Так, в одном из проведенных популяционных исследований использовали анкету, состоящую из вопросов, касающихся 14 наиболее часто встречающихся симптомов гипотиреоза. По результатам было показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом какие-либо симптомы встречались чаще, чем у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Также у пациентов с гипотиреозом (и субклиническим, и манифестным) симптомы гипотиреоза встречались статистически значимо чаще, чем у здоровых. Вместе с тем около 30% пациентов с манифестным гипотиреозом не предъявляли никаких жалоб, а пациенты с эутиреозом в 20% случаев отмечали наличие 4 и более жалоб [1].

ДИАГНОСТИКА

В основе лабораторной диагностики гипотиреоза лежит определение в крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (свТ4). Основное значение при этом отводится уровню ТТГ. Определение свТ4 является дополнительным, а определение трийод-

тиронина (Т3) не целесообразно. Обнаружение изолированного повышения уровня ТТГ при нормальном уровне свТ4 свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение свТ4 – о явном, или манифестном, гипотиреозе.

Таким образом, при постепенном развитии гипотиреоза вначале происходит повышение уровня ТТГ как наиболее чувствительного показателя функции щитовидной железы. Дальнейшее снижение функции щитовидной железы, характерное для хронического АИТ, приведет к постепенному снижению уровня Т4 в крови. При подозрении на гипотиреоз в большинстве случаев достаточно определения уровня ТТГ. Для вторичного гипотиреоза будет характерно снижение одновременно уровня ТТГ и свТ4. Определение уровня общего Т4 в рутинной практике имеет значительно меньшее по сравнению с определением уровня свТ4 значение, т. к. на концентрацию общего Т4 будут оказывать влияние любые изменения уровня и связывающей активности белков-транспортёров, в первую очередь тироксинсвязывающего глобулина.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Манифестный гипотиреоз служит абсолютным показанием для назначения заместительной терапии. Препаратом выбора служит левотироксин (L-T4) в силу его эффективности, длительного опыта использования, благоприятного профиля безопасности, простоты приема, высокой биодоступности, большого периода полужизни в крови (около 7 сут.) и низкой стоимости [2].

В целом история заместительной терапии гипотиреоза насчитывает уже более 120 лет. Первыми препаратами были экстракты щитовидной железы скота, которые использовались практически до 60-х гг. прошлого столетия. Существенными недостатками данной терапии служили невозможность точного дозирования и, как следствие, отсутствие достижения стойкого эутиреоза, возможность образования антител к животному белку и риск развития серьезных аллергических реакций. В дальнейшем в клинической практике стали применяться синтетические препараты L-T4. Однако, в связи с тем, что в то время использовались методы определения уровня ТТГ, обладающие низкой чувствительностью в нижнем диапазоне значений, не позволявшие отличить подавленный уровень ТТГ от показателей, находящихся на нижней границе нормы, рекомендуемая заместительная доза L-T4 составляла 200–400 мкг/сут. Прием такой дозы L-T4 у большинства пациентов сопровождался значительным повышением уровня Т4 в сыворотке и развитием ятрогенного тиреотоксикоза [3]. В 70-х гг. были опубликованы результаты ряда исследований, продемонстрировавших эффективность терапии L-T4 в дозе 100–150 мкг/сут [4–6]. И в дальнейшем для заместительной терапии стали использовать L-T4 в гораздо меньших дозах.

На сегодняшний день рекомендуемая заместительная доза L-T4 при манифестном гипотиреозе составляет 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в день. Начальная доза препарата и быстрота достижения полной заместительной

дозы L-T4 будут зависеть от возраста пациента, тяжести и длительности гипотиреоза, массы тела и наличия сопутствующей кардиальной патологии. Например, при гипотиреозе, развившемся после тиреоидэктомии, или при вторичном гипотиреозе для достижения компенсации гипотиреоза потребуются более высокие дозы L-T4. В то же время у пациентов старшего возраста потребность в препарате может снижаться по ряду причин, при этом уменьшение дозы L-T4 может достигать 20%.

Обычно прием L-T4 начинают с небольшой дозы, с постепенным увеличением ее до полной заместительной. В основе такого подхода лежат представления о том, что при длительном гипотиреозе происходит сенсбилизация тканей (прежде всего миокарда) к гормону, и назначение полной заместительной дозы может привести к явлениям, аналогичным избытку тиреоидных гормонов. Однако если речь идет о молодых людях без сопутствующей сердечной патологии, то при гипотиреозе любого генеза и выраженности заместительную терапию можно начинать с полной заместительной дозы.

Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза у взрослых остается спорным. Если субклинический гипотиреоз выявлен у беременной или женщины, планирующей беременность, ей сразу назначается заместительная терапия L-T4. В остальных случаях вопрос о назначении терапии решается индивидуально.

L-T4 характеризуется высокой биодоступностью, его необходимо принимать ежедневно утром, натощак, примерно за 30–40 мин до завтрака, запивая водой. Прием пищи, а также любых напитков (молоко, кофе, соки), кроме воды, может существенно ухудшить всасывание препарата [2].

К наиболее частым симптомам гипотиреоза относятся: снижение потоотделения, охриплость голоса, парестезии, сухость кожи, запоры, снижение слуха, прибавка веса, замедление движений, огрубение кожи, периорбитальные отеки, похолодание кожи

Критерием адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе, как известно, служит уровень ТТГ: рекомендуется достижение и поддержание его в пределах референсного интервала 0,4–4,0 мЕд/л. Первое контрольное исследование ТТГ обычно проводится через 2–3 мес. после назначения полной заместительной дозы L-T4. После достижения компенсации гипотиреоза (достижения нормального уровня ТТГ) рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 6–12 мес.

В ряде случаев возникает вопрос об уровне Т4 и Т3 в крови у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию. Поскольку поступление Т3 при монотерапии L-T4 обеспечивается за счет дейодирования тироксина, то поддержание нормального уровня Т3 в крови может свидетельствовать об эффективном дейодировании тироксина в тканях. Однако, по данным ряда авторов, нормальные показатели ТТГ и Т4 сыворотки на

монотерапии L-T4 сопровождаются более низким уровнем Т3 по сравнению со здоровыми людьми [7]. Соответственно, на фоне монотерапии L-T4 при нормальных уровнях ТТГ и Т3 сыворотки нередко отмечается повышение Т4. Но в большинстве случаев при динамическом наблюдении пациентов с первичным гипотиреозом не возникает необходимости контроля уровня тиреоидных гормонов, а определения уровня ТТГ вполне достаточно.

Важным условием адекватной заместительной терапии гипотиреоза служит точность выбранной дозировки L-T4. Левотироксин является препаратом с узким терапевтическим диапазоном, т. е. интервал между недостаточной дозой (уровень ТТГ повышен) и избыточной (уровень ТТГ снижен) очень небольшой и может составлять всего 12,5–25 мкг. В настоящее время доступно большое количество дозировок препаратов L-T4. Наличие препарата L-T4 с широким спектром дозировок, включая 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг, позволяет подобрать адекватную дозу в одной таблетке, что существенно способствует улучшению компенсации гипотиреоза.

Несмотря на простоту и удобство заместительной терапии L-T4, в клинической практике врачи нередко сталкиваются с *декомпенсацией гипотиреоза*, иногда стойкой. Как известно, длительная передозировка, а также стойкий дефицит тиреоидных гормонов приводят к неблагоприятным последствиям. Ятрогенный тиреотоксикоз является фактором риска фибрилляции предсердий и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [8, 9], а недостаточная доза L-T4 сопровождается симптомами и клиническими проявлениями гипотиреоза.

Среди причин, которые могут привести к декомпенсации гипотиреоза, следует выделить: одновременный прием препаратов, влияющих на абсорбцию (холестирамин, сульфат алюминия, гидроксид алюминия, сульфат железа, волокнистые пищевые добавки, карбонат кальция) или клиренс L-T4 (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, сертралин, хлорохин); несоблюдение пациентом правильного режима применения L-T4, нерегулярность приема препарата. Так, в одной из работ 20 пациентам с компенсированным гипотиреозом назначили 1 200 мг кальция (в виде карбоната кальция) одновременно с L-T4. Уровень ТТГ определяли исходно, через 2 мес. приема кальция и еще спустя 2 мес. после отмены кальция. Уровень ТТГ повысился в среднем с 1,6 до 2,7 мЕд/л и в дальнейшем снизился до 1,4 мЕд/л после отмены кальция [10]. Причем кальция карбонат, цитрат и ацетат оказывают схожее влияние, снижая абсорбцию L-T4 примерно на 20% у здоровых взрослых [11]. Влияние поливитаминов на всасывание L-T4 подробно не изучалось, но, поскольку в состав комплексных препаратов нередко входят соли кальция и железа, это потенциально может привести к нарушению всасывания L-T4 [2]. Если пациенту назначены другие препараты, то по возможности их прием нужно отделить от приема L-T4, т. е. не принимать все препараты одновременно.

Иногда для достижения целевого уровня ТТГ пациенты получают дозу L-T4, значительно превышающую рас-

четную. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации целесообразно провести обследование таких пациентов на наличие гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, атрофического гастрита или целиакии. В дальнейшем, в случае выявления и эффективного лечения данных заболеваний, необходимо повторно оценить уровень ТТГ с последующей коррекцией дозы левотироксина при необходимости [2].

Следует помнить, что причиной декомпенсации могут служить и такие объективные факторы, как использование препарата с истекшим сроком годности или несоблюдение условий хранения препарата (температурный режим и влажность). Соблюдение режима приема L-T4 может быть затруднительным для пациентов, постоянно получающих другие лекарственные средства, особенно требующие определенных условий приема (например, бисфосфонаты). Закономерно, что пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов, могут быть менее склонны к соблюдению режима и регулярности приема L-T4. Также с пациентами следует обсудить необходимость ежедневного приема препарата. Однократная суточная доза L-T4 составляет 14% от суммарной недельной дозы препарата. Учитывая длительный период полужизни левотироксина, становится очевидным, что пропуск препарата даже несколько раз в месяц будет отражаться на уровне ТТГ.

В целом применение современных препаратов тиреоидных гормонов обеспечивает достижение компенсации гипотиреоза, что приводит к улучшению самочувствия пациентов, купированию симптомов и повышению качества жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Internal Med.*, 2000, 160: 526-534.
2. 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 Dec, 24(12): 1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
3. Toft AD. Thyroid hormone replacement—one hormone or two? *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340: 469-470.
4. Evered D, Young ET, Ormston BJ et al. Treatment of hypothyroidism: a reappraisal of thyroxine therapy. *British medical journal*, 1973, 3(5872): 131-134.
5. Helfand M, Crapo LM. Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. *Annals of internal medicine*, 1990, 113(6): 450-454.
6. Stock JM, Surks MI, Oppenheimer JH. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290: 529-533.
7. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT et al. Evidence for tissue hypothyroidism in treated hypothyroid patients with "euthyroid" TSH levels. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002, 25(Suppl. 7): 083.
8. Helfand M, Redfern C. Screening for thyroid disease. *Annals of internal medicine*, 1998, 129(issue 2): 144-158.
9. Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.*, 2002, 137: 904-914.
10. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.*, 2000, 11: 967-971.
11. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 2011, 21: 483-486.