

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ:

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Вторичный гипотиреоз является крайне редкой причиной гипотиреоза у взрослых. Клинические проявления вторичного, так же как и первичного, гипотиреоза неспецифичны, кроме того, недостаточность тиреоидных гормонов зачастую маскируется проявлениями дефицита других тропных гормонов, что затрудняет своевременную диагностику данного заболевания. Определенные трудности вызывает также заместительная терапия вторичного гипотиреоза, поскольку критерием оценки дозы левотироксина служит уровень свободного тироксина в крови, а вопросы об использовании периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов для оценки адекватности проводимой терапии остаются недостаточно изученными.

Ключевые слова: вторичный гипотиреоз, диагностика, заместительная терапия, левотироксин, оценка адекватности терапии.

T.A. GAVRILOVA, T.B. MORGUNOVA, PhD in medicine, V.V. FADEEV, MD, Prof., corresponding member of the RAS
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

SECONDARY HYPOTHYROIDISM: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Secondary hypothyroidism is a very rare cause of hypothyroidism in adults. Clinical manifestations of secondary as well as primary hypothyroidism are nonspecific; in addition, thyroid hormone deficiency often clinically simulates other tropic hormone deficiencies, thus complicating timely diagnosis of the disease. Certain difficulties are also caused by replacement therapy in secondary hypothyroidism, since the level of free thyroxine in the blood is used as the criterion for evaluating levothyroxine dosage, and questions about the use of peripheral markers of thyroid function to assess the adequacy of therapy remain understudied.

Keywords: secondary hypothyroidism, diagnostics, replacement therapy, levothyroxine, assessment of the adequacy of therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный (центральный) гипотиреоз (ВГ) – патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и/или тиреолиберина (ТРГ) гипоталамусом. Подразделение центрального гипотиреоза на вторичный и третичный на сегодняшний день носит скорее академический, а не клинический смысл, поскольку дифференциальная диагностика этих двух состояний затруднена и практически малооправдана в связи с тем, что после установления причины гипотиреоза, вне зависимости от этиологии, пациенту показано назначение заместительной терапии L-T4.

В отличие от первичного гипотиреоза ВГ одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин. По данным разных авторов, распространенность ВГ в популяции составляет от 1:16000 до 1:100000 человек в зависимости от возраста и этиологии [5, 14, 15].

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ТТГ

Для полного понимания различных форм ВГ следует остановиться на физиологии гипоталамо-гипофизарной системы. ТТГ синтезируется тиреотрофами гипофиза в ответ на стимуляцию гипоталамическим ТРГ, который поступает в портальную систему гипофиза. ТТГ состоит из α -субъединицы, которая идентична по структуре для лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего

гормона и хорионического гонадотропина человека, и β -субъединицы, определяющей индивидуальные свойства гормона. Обе субъединицы подвергаются посттрансляционному гликозилированию, которое во многом определяет биологическую активность ТТГ. Для ТТГ характерен циркадный ритм секреции, при этом более низкий его уровень отмечается во второй половине дня и более высокий – в течение ночи [1, 2]. Таким образом, в норме уровень ТТГ может быть на 50% выше в промежутке с 12 ч ночи до 4 ч утра по сравнению с временным периодом от 15 до 19 ч вечера [1]. Секреция ТТГ в основном регулируется по принципу отрицательной обратной связи тиреоидными гормонами и стимулирующим влиянием ТРГ. Соматостатин, дофамин, кортизол и глюкокортикоиды также подавляют секрецию ТТГ.

ТРГ обеспечивает не только стимуляцию синтеза ТТГ, но и посттрансляционное гликозилирование, в результате которого ТТГ приобретает биологическую активность. Нарушение гликозилирования приводит к снижению биологической активности и скорости печеночной деградации ТТГ, как следствие – удлинению периода полужизни и к нормальному или слегка повышенному его уровню в крови [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Причины развития вторичного гипотиреоза различны; в целом ВГ можно разделить на врожденную и приобретенную формы. Причиной врожденного ВГ, как

правило, являются генетические нарушения в таких генах, как ген *rTGF*, *POUF1*, *PROP1*, *HESX1*, *SOX3*, *LHX3* и β -ТТГ [19]. Приобретенный ВГ у детей наиболее часто ассоциирован с хирургическим и лучевым лечением краниофарингиомы [5]. Так, по данным Gopс E.N. с соавт., ВГ развился у 74% пациентов после терапии краниофарингиомы [7].

У взрослых более чем в 50% случаев причиной приобретенного ВГ являются гормонально-активные и гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза, и у этих пациентов ВГ часто сочетается с недостаточностью других гормонов аденогипофиза. Кроме того, опухолью, приводящими к развитию ВГ у взрослых, могут служить краниофарингиомы, глиомы, менингиомы, метастазы в головной мозг [8]. Непосредственной причиной гибели тиреотрофов гипофиза могут быть сдавление растущей опухолевой массой, нарушение кровоснабжения гипофиза или реже кровоизлияние в опухоль, приводящее к апоплексии гипофиза [16]. В ряде случаев причиной развития ВГ у взрослых могут служить инфильтративные поражения гипофиза: аутоиммунный гипопизит, саркоидоз, гистиоцитоз Х, гемохроматоз. Нередко ВГ развивается после радиотерапии опухолей головного мозга. Недостаточность гормонов аденогипофиза, как правило, развивается после лучевого воздействия в суммарной дозе 20 Гр и более. Причем поражение тиреотрофов носит дозозависимый характер: по данным Littlely M.D. с соавт. в течение 5 лет у 9% пациентов, получавших радиотерапию в суммарной дозе 20 Гр, и у 52% пациентов, получавших радиотерапию в дозе более 40 Гр, развился ВГ [11]. Такое отсроченное развитие недостаточности ТТГ является причиной недооценки распространенности данной патологии.

Кроме перечисленных выше причин развития ВГ, следует помнить о возможном влиянии ряда лекарственных препаратов на уровень ТТГ. Так, хорошо известно, что прием метформина, глюкокортикоидов, дофамина и агонистов дофамина, а также аналогов соматостатина может приводить к снижению уровня ТТГ. Вместе с тем в таких ситуациях снижение ТТГ достаточно умеренное и не приводит к развитию клинически значимого ВГ, требующего лечения [9].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ ВГ

Клиническая картина ВГ будет определяться такими факторами, как выраженность дефицита тиреоидных гормонов, наличие дефицита других гормонов гипофиза, возраст пациента (дети, взрослые) и этиология заболевания. Как и при первичном гипотиреозе, клинические проявления ВГ неспецифичны. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на общую слабость, головную боль и репродуктивные или сексуальные расстройства [1].

Основу диагностики ВГ составляют анамнестические данные (наличие объемного образования в области гипофиза, травма, облучение) и лабораторные показатели. Классическим лабораторным признаком ВГ считается одновременное снижение уровней ТТГ и свободного

тироксина (свТ4). Однако на момент постановки диагноза может выявляться также нормальный или даже слегка повышенный уровень ТТГ. В последнем случае определяемый при иммунологическом исследовании ТТГ не обладает биологической активностью, так как находится в гликозилированном состоянии [4, 5]. Таким образом, диагностическое использование отношения ТТГ к свТ4 при вторичном гипотиреозе ограничено, так как не всегда будет отражать истинное функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной оси.

Секреция ТТГ в основном регулируется по принципу отрицательной обратной связи тиреоидными гормонами и стимулирующим влиянием ТРГ

В связи с этим утверждение о том, что ТТГ является единственным достаточным маркером оценки функции щитовидной железы при скрининговом обследовании, можно поставить под сомнение. Представляется целесообразным выделение среди пациентов группы риска развития ВГ (пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство в области гипофиза или лучевую терапию по поводу опухолей головы и шеи), которым необходимо регулярно исследовать как уровень ТТГ, так и уровень свТ4.

После открытия синтетического тиреолиберина в 1969 г. в диагностике ВГ стал широко использоваться стимуляционный тест с ТРГ. Уровень ТТГ исследуется через 20–30 и 60 мин после внутривенного введения 200–500 мг препарата тиреолиберина. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта», характеризующего нормальный ответ на ТРГ-стимуляцию. Считается, что уровень ТТГ около 10 МЕд/мл на 20–30 мин теста и постепенное снижение уровня ТТГ примерно на 8 МЕд/мл в течение последующих 30 мин может расцениваться как адекватная реакция. Однако рекомендуется трактовать как норму повышение уровня ТТГ уже более 5,5 МЕд/мл. В случае гипофизарной недостаточности повышения уровня ТТГ не происходит, либо оно незначительно и сглажено. При гипоталамической недостаточности пик концентрации ТТГ приходится на шестидесятую минуту [3, 12]. В настоящее время в связи с существованием высокочувствительных диагностических систем по определению уровня ТТГ и свТ4 ценность стимуляционного теста с ТРГ значительно снизилась.

В целом на сегодняшний день подходы к диагностике ВГ неоднозначны. Наряду с вариабельностью показателей уровня ТТГ и свТ4, врач должен учитывать факторы риска развития данного заболевания и при наличии таковых проводить ряд исследований, направленных на активное выявление патологии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Для заместительной терапии ВГ используется левотироксин натрия (L-T4), поскольку очевидно, что для оценки адекватности заместительной терапии ВГ не

может использоваться определение уровня ТТГ, коррекция дозы L-T4 происходит под контролем уровня свТ4 в плазме крови. Известно, что уровень свТ4 в здоровой популяции значительно варьирует [2], в связи с чем был установлен широкий референсный диапазон нормальных значений. Определение индивидуального целевого уровня свТ4 на фоне заместительной терапии L-T4 вызывает ряд вопросов.

У взрослых более чем в 50% случаев причиной приобретенного ВГ являются гормонально-активные и гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза, и у этих пациентов ВГ часто сочетается с недостаточностью других гормонов аденогипофиза

По мнению большинства исследователей и в соответствии с рекомендациями Американской тиреоидной ассоциации, при лечении ВГ уровень свТ4 должен находиться в верхней половине референсного диапазона. Целевые показатели могут быть снижены для пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, для которых передозировка препаратов тиреоидных гормонов сопряжена с высоким риском осложнений [10]. Однако крупных рандомизированных исследований в этой области не проводилось. Рекомендация основана на ряде небольших ретроспективных исследований и одном непродолжительном проспективном рандомизированном исследовании. По данным проспективного исследования Slawik M. с соавт., при назначении пациентам с ВГ расчетной дозы L-T4 1,6 мкг/кг массы тела в день по сравнению с использованием «эмпирической» дозы L-T4 (в среднем 1 мкг/кг/день) было отмечено повышение уровня свТ4 до верхней части референсного диапазона, а также снижение массы тела и индекса массы тела, снижение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза по шкале Zulewski, а также снижение уровня креатинкиназы. Однако использование большей дозы L-T4 не сопровождалось улучшением общего самочувствия или когнитивных функций [17].

По мнению Ferretti E. с соавт., пациентам с ВГ моложе 60 лет целесообразно назначать L-T4 из расчета 1,3 мкг/кг массы тела и для пожилых пациентов – 1,1 мкг/кг массы тела [6].

Трудности заместительной терапии ВГ заключаются в том, что, как правило, ее приходится проводить в рамках комбинированной заместительной терапии гипопитуитаризма, оценка адекватности которой затруднена сложностью отнесения тех или иных симптомов и жалоб пациента к неадекватности того или иного ее компонента.

В ретроспективном исследовании, проведенном Alexoroulou O. с соавт., оценивались гормональные показатели у пациентов с ВГ и недостаточностью других тропных гормонов. В исследование было включено 108 взрослых пациентов, причем у 28 их них диагноз ВГ был установлен еще в детском возрасте. При анализе уровня ТТГ

на момент диагностики оказалось, что у большинства пациентов он находился в пределах референсного диапазона, в 8% случаев был снижен и в 8% случаев слегка повышен. Уровень свТ4 также был снижен в большинстве случаев. В 24% случаев уровень свТ4 был низконормальным, причем в основном это было характерно для пациентов, манифестация ВГ у которых произошла в детстве. Уровни общего Т3 и Т4, а также уровень свободного Т3 в подавляющем большинстве случаев находился в пределах референсного диапазона. Тиреоидный профиль не зависел от пола, возраста и причины развития вторичного гипотиреоза. Кроме того, наличие недостаточности других тропных гормонов также не влияло на показатели гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, но требовало назначения большей дозы L-T4.

На фоне терапии L-T4 в 75% случаев отмечалось подавление уровня ТТГ <0,2 МЕд/мл. Известно, что в тех случаях, когда на момент диагностики ВГ уровень ТТГ находится в пределах референсного диапазона или повышен, назначение даже малых доз L-T4 может привести к полной супрессии ТТГ [5]. Это связано с тем, что образующиеся при ВГ иммунореактивные формы ТТГ подавляются гораздо быстрее, чем нативный ТТГ [13]. Уровни общего и свТ4 находились в средней части референсного диапазона, в то время как уровень общего и свободного Т3 был либо на нижней границе нормы, либо снижен. Доза L-T4 в среднем составила 1,6 мкг/кг в сутки, не зависела от пола пациента, но находилась в обратной зависимости с возрастом. Также было выявлено, что пациенты, заболевшие в детстве, нуждались в назначении большей дозы L-T4 по сравнению с пациентами, манифестация ВГ у которых произошла во взрослом возрасте ($1,98 \pm 0,56$ по сравнению с $1,48 \pm 0,41$ мкг/кг/сут, $p < 0,001$). И как уже указывалось выше, пациенты, получающие заместительную терапию по поводу множественной гипофизарной недостаточности, также нуждались в назначении большей дозы L-T4 [1].

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о том, что при назначении или коррекции заместительной терапии ВГ в каждом отдельном случае должен учитываться ряд условий, таких как причина возникновения патологии, возраст манифестации, возраст пациента на момент обследования и лечение недостаточности других тропных гормонов.

Назначение адекватной дозы L-T4 при ВГ важно, так как в противном случае увеличиваются риски развития остеопороза и сердечно-сосудистых осложнений [6, 18]. Таким образом, существует необходимость определения дополнительных параметров (кроме свТ4) для определения адекватности дозы L-T4 при лечении ВГ. Потенциально в качестве периферических маркеров действия тиреоидных гормонов, позволяющих оценить адекватность дозы L-T4, в литературе обсуждаются показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды), уровень креатининкиназы, ферритина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ангиотензинпревращающего фермента, глобулина, связывающего половые гормоны, маркеров костного метаболизма

(костеобразования и костной резорбции), уровень рас- творимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R). Однако в настоящее время нет результатов длительных исследований, позволяющих рекомендовать эти параметры для использования в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что за последние несколько лет были опубликованы результаты ряда исследований, посвя-

щенных ВГ, тем не менее требуется дальнейшее изуче- ние вопросов диагностики и лечения ВГ у взрослых. Результаты недавно проведенных работ позволяют оптимизировать заместительную терапию L-T4 при ВГ, однако до настоящего времени остается неизученным вопрос использования дополнительных перифериче- ских маркеров для оценки адекватности заместитель- ной терапии с целью снижения риска сердечно-сосуди- стых осложнений и улучшения качества жизни взрослых пациентов с ВГ.



ЛИТЕРАТУРА

- Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during fol- low-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*, 2004 Jan, 150(1): 1-8.
- Andersen S, Pedersen K.M., Bruun N.H., Laurberg P. Hospital A. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 Mar, 87(3): 1068-72.
- Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C et al. Do we still need the TRH stimulation test? *Thyroid*, 2007 Jun, 17(6): 529-33.
- Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol*, 1994 Oct, 131(4): 331-40.
- Feldt-Rasmussen U, Klose M. Central hypothy- roidism and its role for cardiovascular risk fac- tors in hypopituitary patients. *Endocrine*, 2016 Oct, 54(1): 15-23. DOI: 10.1007/s12020-016- 1047-x. Epub 2016 Aug 1.
- Ferretti E, Persani L, Giambona S et al. Evaluation of the Adequacy of Levothyroxine Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 Mar, 84(3): 924-9.
- Gonc EN, Yordam N, Ozon A et al. Endocrino- logical outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retro- spective analysis of 66 cases. *Pediatr. Neurosurg. Switzerland*, 2004, 40(3): 112-119.
- Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*, 2015 Feb, 18(1): 169-75. doi: 10.1007/ s11102-014-0559-8.
- Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009 Dec, 23(6): 793-800. doi:10.1016/j.beem.2009.08.003.
- 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.
- Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG et al. Radi- ation induced hypopituitarism is dose-depen- dent. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989, 31: 363-373.
- Ormston BJ, Cryer RJ, Garry R et al. Thyro- trophin-releasing hormone as a thyroid-func- tion test. *Lancet*, 1971 Jul 3, 2(7714): 10-4.
- Persani L, Ferretti E, Borgato S et al. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000 Oct, 85(10): 3631-5.
- Persani L, Bonomi M. Uncertainties in endo- crine substitution therapy for central endocrine insufficiencies : hypothyroidism. *Handb Clin Neurol*, 2014, 124: 397-405. doi: 10.1016/B978- 0-444-59602-4.00027-7.
- Price A, Weetman AP. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ*, 2001 Mar 31, 322(7289): 798.
- Samuels M.H., Ridgway E.C. Central hypothy- roidism. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 1992, 21: 903-919.
- Slawik M, Klawitter B, Meiser E et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroid- ism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007 Nov, 92(11): 4115-22. DOI: 10.1210/jc.2007-0297. Epub 2007 Aug 21.
- Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med*, 1994 Jul 21, 331(3): 174-80.
- Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008 Dec, 4(12): 683-94. doi: 10.1038/ ncpndmet0995.

ПОДОБРАНА СХЕМА ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Сочетание двух препаратов защищает пациентов с сахарным диабетом от потери зрения.

Комбинированное применение двух препаратов при сахарном диабете частично предотвращает гибель клеток сетчатки и уменьшает воспаления – основные симптомы диабетической ретинопатии. По мнению ученых из Университета Флориды (University of Florida) и медицинского центра Университета Эразмус (Erasmus Medical Center), именно за комбинированным препаратом будущее в лечении больных с диабетической ретинопатией.

В течение 12-недельного исследования ученые изучали на моделях мышей воздействие ARNI – ингибитора неприлизина рецепторов ангиотензина – препарата, который сочетает в себе блокатор рецепторов ангиотензина, используемый при гипертонической болезни, и антидиарейное средство тиффан, ингибитор неприлизина. В лабораторных условиях эффективность этого комбинированного препа- рата сравнили с использованием одного лишь блокатора рецепторов ангиотензина. В первом случае потеря капилляров уменьшилась на 68% против 43% – это эффективность одиночного средства.

«Комбинированный препарат не ликвидировал полностью последствия диабетической ретинопатии, но значительно замедлил ее про- явления на мышинной модели. Уменьшая воспаление, мы таким образом защищаем клетки сетчатки и снижаем прогрессирование заболевания», – говорит один из исследователей Тухина Прасад (Tuhina Prasad).

Кроме того, комбинированный препарат и спустя 12 недель оставался эффективным: количество погибших клеток уменьшилось впо- ловину, в то время как при использовании одиночного средства гибель клеток снизилась лишь на 25%.

Ученым еще предстоит изучить возможные побочные явления и долгосрочные эффекты. Тем не менее недавно обнаруженное соеди- нение имеет все перспективы стать эффективным средством для лечения диабетической ретинопатии.

Диабетическая ретинопатия повреждает кровеносные сосуды в сетчатке задней части глаза, что приводит к потере зрения. По оцен- кам Американской академии офтальмологии, в 2016 г. в США было 4,2 млн случаев диабетической ретинопатии среди людей в воз- расте от 40 лет и старше.

