

## Обзор литературы

**Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы****Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По современным представлениям, лечение манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии левотироксином (L-T<sub>4</sub>), что обеспечивает поддержание компенсации заболевания. Достижение компенсации в подавляющем большинстве случаев приводит к нормализации самочувствия больных, купированию симптомов гипотиреоза и, как следствие, повышению качества жизни. Однако, по данным разных авторов, у 5–10% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T<sub>4</sub>, сохраняются сниженное настроение, повышенные уровни тревожности и депрессии, несмотря на поддержание стойко нормального уровня ТТГ. В обзоре обсуждаются подходы к ведению таких пациентов и как один из вариантов – перевод на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином (L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>).

**Ключевые слова:** первичный гипотиреоз, заместительная терапия, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, левотироксин, трийодтиронин.

**Treatment of primary hypothyroidism: unresolved issues****Madiyarova M.M., Morgunova T.B., Fadeyev V.V.**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine disorders. According to modern concepts, replacement monotherapy with levothyroxine (L-T<sub>4</sub>) is the treatment of choice in primary hypothyroidism. In most cases, compensation of hypothyroidism leads to relief of symptoms and, as a consequence, improvement the quality of life. However, according to different authors, 5–10% of patients with hypothyroidism receiving adequate replacement therapy with L-T<sub>4</sub> have persistent symptoms of hypothyroidism, increased levels of anxiety and depression. The review discusses approaches to managing of such patients, and as one of the options – transfer to combination therapy with levothyroxine and triiodothyronine (L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>).

**Key words:** primary hypothyroidism, replacement therapy, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, levothyroxine, triiodothyronine.

**Введение**

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Причиной развития первичного гипотиреоза у взрослых в большинстве случаев служит хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), реже гипотиреоз развивается вследствие резекции щитовидной железы (ЩЖ), терапии радиоактивным йодом и ряда других факторов. По современным представлениям, лечение манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии левотироксином (L-T<sub>4</sub>), что в ситуации адекватно подобранной дозы обеспечивает поддержание компенсации заболевания, оцениваемой по уровню тиреотропного гормона (ТТГ). Достижение компенсации в подавляющем большинстве случаев приводит к нормализации самочувствия больных, купированию симптомов гипотиреоза и, как следствие, повышению качества жизни. Однако, по данным разных авторов, у 5–10% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T<sub>4</sub>, сохраняются сниженное настроение, повышенные уровни тревожности и депрессии, несмотря на поддержание

стойко нормального уровня ТТГ. Кроме того, сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза.

Следует отметить, что поддержание нормального уровня ТТГ отражает достаточный уровень тиреоидных гормонов на монотерапии L-T<sub>4</sub> только на уровне тиреотрофов гипофиза, но не позволяет сделать вывод о нормальном уровне тиреоидных гормонов во всех периферических тканях. Сохраняющиеся симптомы, неудовлетворенность своим самочувствием, повышенный уровень свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) и сниженный – свободного трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>) в сочетании с отдельными биохимическими отклонениями могут свидетельствовать о недостаточной эффективности заместительной монотерапии L-T<sub>4</sub> у ряда пациентов с гипотиреозом. Как один из вариантов ведения таких пациентов обсуждается перевод на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином (L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>). Комбинированная терапия L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> за последние годы приобрела определенную популярность, хотя объективных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией L-T<sub>4</sub> получено не было. Вместе с тем,

по данным отдельных исследований, пациенты отдают предпочтение именно комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>.

Монотерапия L-T<sub>4</sub> остается стандартным методом заместительной терапии, однако согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации 2012 г. для отдельных пациентов возможно назначение комбинированной терапии в качестве экспериментального подхода. Также в этих рекомендациях были сформулированы подходы к назначению комбинированной терапии, однако отмечено, что этот вариант лечения остается не до конца изученным и целесообразно проведение дальнейших исследований по данной теме [1].

### **История заместительной терапии гипотиреоза**

Первым препаратом был экстракт щитовидной железы овцы, который G. Murray в 1891 г. впервые применил в виде внутримышечных инъекций, а уже через год — перорально. В 1914 г. Edward Kendall выделил из щитовидной железы активное вещество, получившее название “тироксин”. Его попытки синтезировать это соединение не увенчались успехом, и лишь в 1926 г. C.R. Harrington синтезировал тироксин [2]. Однако, учитывая высокую стоимость синтетического тироксина, большинство пациентов до 1960-х гг. прошлого столетия принимали высушенный экстракт щитовидной железы скота, содержащий тиреоглобулин, соотношение в котором тироксина и трийодтиронина составляло около 2–3 : 1. Недостатками данной терапии были невозможность точного дозирования и, как следствие, отсутствие достижения стойкого эутиреоза, слишком высокое содержание йода, усиленный переход T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub> при длительном хранении, возможность образования антител к животному белку и риск развития серьезных аллергических реакций [3].

В последующем в 1952 г. был открыт второй гормон щитовидной железы — трийодтиронин. Принимая во внимание тот факт, что щитовидная железа продуцирует два гормона — тироксин (T<sub>4</sub>) и трийодтиронин (T<sub>3</sub>), долгое время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использование комбинации T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub>. Однако в 1970 г. L.E. Braverman, K. Sterling и соавт. открыли периферическое превращение тироксина в трийодтиронин, в связи с чем T<sub>4</sub> стали рассматривать в качестве прогормона T<sub>3</sub> [3]. Это и послужило основой преимущественного использования в последующем и по настоящее время монотерапии синтетическим L-T<sub>4</sub> [4]. Начиная с 1970-х гг. терапия синтетическим левотироксином постепенно замещала применяемые до того времени экстракты щитовидной железы животных для лечения пациентов с гипотиреозом. Так, в США назначе-

ние препаратов экстракта ЩЖ скота в период 1964–1988 гг. постепенно снижалось, а препаратов L-T<sub>4</sub> — росло. Согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 1980-х и 1990-х гг., препаратом выбора служил синтетический L-T<sub>4</sub>. Вместе с тем в рекомендациях 2000-х гг. помимо монотерапии L-T<sub>4</sub> обсуждалась возможность использования также комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> в лечении пациентов с гипотиреозом.

Параллельно работам по изучению метаболизма тиреоидных гормонов интенсивно развивалась лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. Появление высокочувствительных методов определения уровня ТТГ в 1980-х гг. привело к существенным изменениям в заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов, поскольку стало очевидным, что для достижения нормального уровня ТТГ требуются гораздо меньшие дозы L-T<sub>4</sub>.

Таким образом, согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 1980-х и 1990-х гг., препаратом выбора служил синтетический L-T<sub>4</sub>, цель назначения терапии — поддержание уровня ТТГ в пределах нормальных значений. Вместе с тем в литературе стали появляться сообщения о недостаточно хорошем самочувствии ряда пациентов на фоне подобранной заместительной терапии L-T<sub>4</sub>, ухудшении самочувствия при переводе с препарата экстракта ЩЖ скота на монотерапию L-T<sub>4</sub>. И в 1999 г. появилась первая работа, а в дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда проспективных исследований, сравнивающих преимущества и недостатки заместительной монотерапии L-T<sub>4</sub> и комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>.

### **Заместительная монотерапия левотироксином: нерешенные вопросы**

Гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, а L-T<sub>4</sub> — одним из наиболее часто выписываемых препаратов. Так, в Великобритании в 2010 г. было выписано более 23 млн рецептов на L-T<sub>4</sub> [5]. Выявление манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии L-T<sub>4</sub> в расчетной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг веса. Причем для конкретного пациента заместительная доза L-T<sub>4</sub> будет определяться рядом факторов: прежде всего этиологией гипотиреоза, выраженностью дефицита тиреоидных гормонов и возрастом. Так, при гипотиреозе, развившемся вследствие АИТ, заместительная доза будет составлять в среднем 1,6 мкг/кг веса, в то время как пациентам после тиреоидэктомии или при вторичном гипотиреозе потребуются более высокие дозы L-T<sub>4</sub> для достижения компенсации. У пациентов старшего возраста замес-

тительная доза может быть меньше, поскольку с возрастом уменьшается масса безжировой ткани, являющейся лучшим предиктором дозы L-T<sub>4</sub> [6]. И закономерно при манифестном гипотиреозе доза будет выше по сравнению с субклиническим.

Критерием адекватности проводимой терапии служит достижение и поддержание уровня ТТГ в пределах референсных значений. Контроль уровня ТТГ рекомендуется через 6–8 нед после назначения терапии или изменения дозы препарата. После достижения эутиреоза рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 12 мес. Хотя, по мнению ряда авторов, более частый контроль адекватности терапии способствует повышению приверженности пациентов лечению [4].

При всей простоте заместительной терапии первичного гипотиреоза в клинической практике врачи сталкиваются с рядом трудностей. Одна из них – недостижение компенсации заболевания или декомпенсация после периода стойкого эутиреоза. По данным разных авторов, частота декомпенсации гипотиреоза у взрослых составляет от 32,5 до 62% [7–11]. Помимо плохого самочувствия, снижения работоспособности и качества жизни длительно некомпенсированный гипотиреоз сопряжен с риском развития осложнений. Так, по данным R.W. Flynn и соавт. [12], риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и переломов повышен у пациентов как с высоким, так и с подавленным уровнями ТТГ по сравнению с пациентами в эутиреозе на фоне заместительной терапии: скорректированный относительный риск составляет 1,95 (1,73–2,21), 1,80 (1,33–2,44) и 1,83 (1,41–2,37); 1,37 (1,17–1,60), 1,6 (1,10–2,33), 2,02 (1,55–2,62) соответственно.

Еще одна проблема, связанная с лечением гипотиреоза, – недостаточно хорошее самочувствие ряда пациентов, несмотря на стойкую компенсацию заболевания. Этот вопрос часто обсуждается в литературе, так как сохраняющиеся симптомы нередко служат поводом для дополнительного обращения пациента с гипотиреозом к врачу, проведения обследования с целью выяснения причины неудовлетворительного самочувствия.

Однако, как хорошо известно, симптомы дефицита тиреоидных гормонов неспецифичны, что, с одной стороны, в значительной степени затрудняет диагностику гипотиреоза, с другой стороны, создает определенные сложности именно в ситуации сохраняющихся симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе. В одном из проведенных популяционных исследований, Колорадском, 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. Закономерно у большинства людей без нарушения функции ЩЖ каких-либо симптомов выявлено не было, тогда как пациенты с гипотиреозом отмечали наличие 4 и более симптомов. Однако примерно в трети случаев пациенты с манифестным гипотиреозом не предъявляли никаких жалоб, а пациенты с эутиреозом в 20% случаев отмечали наличие 4 и более жалоб. Таким образом, было показано, что чувствительность отдельных симптомов колеблется от 2,9 до 24,5%. И хотя вероятность гипотиреоза возрастает с увеличением числа симптомов, отсутствие симптомов не исключает наличие заболевания [7].

В литературе в разное время было описано несколько шкал для оценки самочувствия и выраженности симптомов гипотиреоза, но ни одна из предложенных на сегодняшний день шкал не получила широкого применения в клинической практике [13–15].

Потенциально подобные шкалы могут быть использованы для оценки адекватности заместительной терапии гипотиреоза и, возможно, в качестве дополнительного метода для решения вопроса о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [16].

Какова тактика ведения таких пациентов в клинической практике? По мнению многих авторов, при наличии у пациента сохраняющихся неспецифических симптомов необходимо прежде всего исключить наличие других аутоиммунных заболеваний, поскольку, как известно, аутоиммунная патология щитовидной железы нередко сочетается с рядом других аутоиммунных заболеваний, в частности, пернициозной анемией, болезнью Аддисона, целиакией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. Так, у 9,67% пациентов с болезнью Грейвса и у 14,3% с хроническим аутоиммунным тиреоидитом развивается другая аутоиммунная патология. Наиболее частая патология – ревматоидный артрит диагностируется у 3,15% пациентов с болезнью Грейвса и у 4,24% – с АИТ [17].

Следующим шагом в ведении таких пациентов является поиск сопутствующих заболеваний, которые могут объяснять наличие подобных неспецифических жалоб, особенно депрессии, распространенность которой в популяции гораздо выше, чем манифестного гипотиреоза. Кроме того, в ряде работ было показано, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями депрессия развивается чаще по сравнению

с людьми без патологии щитовидной железы. В Норвежском исследовании HUNT 2 [18] была проанализирована связь между уровнем ТТГ и показателями тревожности и депрессии у пациентов старше 40 лет. Проведенный анализ показал, что у женщин, получающих препараты L-T<sub>4</sub>, высокий уровень тревожности и депрессии встречается чаще по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ (распространенность депрессии – 18,4 и 13,0%,  $p < 0,001$ , тревожности – 23,4 и 18,7%,  $p < 0,001$  соответственно). Кроме того, при обследовании таких пациентов необходимо исключить и другие возможные причины неудовлетворительного самочувствия, такие как анемия, латентный железodefицит, гиперпаратиреоз.

Вместе с тем следует отметить, что, по данным ряда исследований, в целом самочувствие пациентов с компенсированным гипотиреозом может быть несколько хуже, чем у пациентов без нарушения функции ЩЖ. По данным первого популяционного исследования, выполненного P. Saravanan и соавт. [19] в Великобритании, у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже как показатели общего самочувствия, так и выраженность симптомов гипотиреоза по сравнению со здоровыми. В эту работу был включен 961 пациент с гипотиреозом в возрасте 18–75 лет на заместительной терапии L-T<sub>4</sub>. Из сохраняющихся симптомов пациенты с гипотиреозом чаще отмечали снижение памяти, ощущение общей слабости, повышенную утомляемость. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию L-T<sub>4</sub>, даже в ситуации стойкой компенсации показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе людей без гипотиреоза. Однако, по мнению авторов, проведенная работа свидетельствует только о несколько худшем самочувствии пациентов, получающих заместительную терапию L-T<sub>4</sub>, но не позволяет выявить причину этого. Кроме того, в данном исследовании были собраны сведения о результатах последнего уровня ТТГ и, поскольку не определяли уровень ТТГ на момент включения в исследование, ряд пациентов могли быть в состоянии декомпенсации.

В 2005 г. были опубликованы результаты еще одного исследования, в котором проводилась оценка психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с компенсированным гипотиреозом [20]. В исследование был включен 141 пациент в возрасте от 18 до 70 лет с гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита. На момент включения все пациенты получали адекватную заместительную терапию L-T<sub>4</sub>. У пациентов оценивали скорость психомоторных реакций с помощью тестов Digit Symbol subtest и Memory Compa-

risation Task, внимание (тест Paced Auditory Serial Addition Task), кратковременную память (Digit Span subtest) и вербальную память (California Verbal Learning Test), качество жизни и общее состояние здоровья (опросники Rand 36-item Health Survey и SCL-90). В проведенном исследовании по ряду изучаемых параметров нейрокогнитивных функций показатели у пациентов были хуже по сравнению с референсными значениями: почти у четверти больных было снижение памяти (ниже 5-го перцентиля) как немедленного, так и отсроченного воспроизведения, а также концентрации внимания. Результаты тестов на скорость психомоторных реакций оказались достаточно противоречивыми: у пациентов отмечено снижение скорости выполнения заданий в начале тестирования, но в дальнейшем, по мере нарастания длительности и сложности задания, результаты были сопоставимы с референсными значениями, а в ряде случаев их превосходили. По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о более “медленном начале” выполнения задания, что подтверждает некоторое снижение внимания у пациентов с гипотиреозом.

Еще в одной небольшой работе, выполненной М.Н. Samuels и соавт. [21], также было показано, что у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже показатели психоэмоционального статуса, общего самочувствия, кратковременной памяти.

Остается не вполне понятным, являются ли результаты проведенных исследований специфичными для гипотиреоза, либо речь идет о снижении общего самочувствия у лиц с любой хронической патологией, при этом порой вне зависимости от ее компенсации, зачастую от одного осознания пациента себя больным [22]. Ранее нами была проведена работа, в которой мы оценивали качество жизни пациентов с гипотиреозом, с узловым зобом и людей без патологии щитовидной железы. В исследование было включено 30 пациентов с компенсированным первичным манифестным гипотиреозом в возрасте от 25 до 55 лет, 28 пациентов с узловым (многоузловым) коллоидным эутиреоидным зобом такого же возраста, не получавших препаратов тиреоидных гормонов, и 30 здоровых. Практически по всем шкалам опросника SF-36 (кроме общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования) показатели качества жизни у пациентов с компенсированным гипотиреозом были статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе здоровых людей. При сравнении качества жизни пациентов с гипотиреозом и узловым зобом по шкалам ролевого физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья показатели па-

циентов с гипотиреозом были значимо хуже по сравнению с пациентами с узловым эутиреоидным зобом. При оценке выраженности депрессии сумма баллов по шкале депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом была значимо выше по сравнению с результатами пациентов с узловым зобом и здоровыми людьми. Таким образом, у пациентов с гипотиреозом даже при стойкой компенсации заболевания практически по всем параметрам качество жизни хуже, чем у людей без нарушения функции ЩЖ, и по многим шкалам (ролевого физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья) хуже по сравнению с пациентами с узловым эутиреоидным зобом. Выраженность депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом существенно выше по сравнению с пациентами с узловым зобом и здоровыми людьми, что может служить одной из причин ухудшения общего самочувствия этих пациентов и снижения качества жизни [23].

Следующий шаг в ведении пациентов с недостаточно хорошим самочувствием на фоне монотерапии L-T<sub>4</sub> — коррекция дозы препарата с целью поддержания уровня ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. Вопрос о целесообразности поддержания “низконормального” уровня ТТГ на протяжении нескольких лет обсуждался в литературе. Основанием для этого послужили результаты популяционных исследований, показавших, что в общей популяции у подавляющего большинства людей уровень ТТГ находится в пределах интервала 0,4–2,0 мЕд/л. В дальнейшем были опубликованы результаты ряда исследований, в которых оценивали преимущества поддержания ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. В отдельных работах были отмечены преимущества поддержания низконормального ТТГ по ряду периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов. Так, в работе J.P. Walsh и соавт. [24] назначение несколько большей дозы L-T<sub>4</sub> способствовало закономерно уменьшению ТТГ, а также снижению уровня общего холестерина (ОХС) у женщин с гипотиреозом. Однако на сегодняшний день нет достаточных оснований рекомендовать всем пациентам назначение заместительной дозы L-T<sub>4</sub>, обеспечивающей уровень ТТГ в нижнем диапазоне значений.

Как обсуждалось ранее, за последние годы были опубликованы результаты ряда рандомизированных исследований, в которых оценивались преимущества и недостатки монотерапии L-T<sub>4</sub> и комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> при гипотиреозе. В настоящее время перевод пациента на комбинацию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> рассматривается как возможный вариант лечения при сохраняющихся симптомах, характерных для гипотиреоза, или неудовлетворительном самочувствии.

## **Монотерапия L-T<sub>4</sub> и комбинированная терапия L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>: преимущества и недостатки**

Первой работой по данной теме было двойное слепое перекрестное исследование, опубликованное R.N. Smith и соавт. в 1970 г. [25]. В это исследование было включено 99 пациентов с первичным гипотиреозом, получавших заместительную терапию L-T<sub>4</sub> в дозе 200–300 мкг/сут. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали в течение 2 мес L-T<sub>4</sub> (в дозе 200 или 300 мкг) или L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> (2 или 3 таблетки соответственно; содержание в каждой таблетке T<sub>3</sub> — 20 мкг и L-T<sub>4</sub> — 80 мкг); затем была произведена смена препарата. По окончании наблюдения 33% пациентов отдали предпочтение монотерапии L-T<sub>4</sub> и 18% — комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>. На фоне применения комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> в течение 2 мес была отмечена более высокая частота побочных эффектов (сердцебиение, нервозность, чувство нехватки воздуха и др.), чем при монотерапии L-T<sub>4</sub>. На основании полученных результатов был сделан вывод о лучшей переносимости монотерапии L-T<sub>4</sub> при сравнении с комбинацией, а также о том, что L-T<sub>4</sub> эффективен в качестве монотерапии и предпочтительнее из-за более продолжительного периода полувыведения.

После длительного перерыва в 1999 г. были опубликованы результаты работы, выполненной R. Vunevičius и соавт. [26]. В исследование было включено всего 33 пациента, группа была неоднородной — в нее вошли пациенты с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и после тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ, период наблюдения составлял 5 нед. На комбинированной терапии было отмечено улучшение ряда психологических и нейрофизиологических показателей, а также качества жизни по сравнению с монотерапией L-T<sub>4</sub> [27]. В дальнейшем результаты этой работы подвергались обсуждению и критике в литературе, однако эта публикация возродила интерес к использованию комбинированной терапии при гипотиреозе.

В 2002 г. были опубликованы результаты еще одной работы, выполненной этими же авторами [27]. В данное исследование было включено всего 13 женщин с гипотиреозом, развившимся как исход тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса. Как и в предыдущей работе, авторы отметили уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза и улучшение настроения на фоне комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>.

В дальнейшем были опубликованы результаты ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы. Исследования отличались по длительности наблюдения, группам пациентов, оцениваемым параметрам и соотноше-

нию L-T<sub>4</sub> к T<sub>3</sub> при комбинированной терапии. Далее приведены основные результаты, полученные в ходе проведенных исследований.

### **Память, внимание, качество жизни**

Во многих из проведенных работ по гипотиреозу в качестве критериев эффективности терапии служили показатели психоэмоционального статуса, памяти, внимания и качества жизни. Хорошо известно, что развитие гипотиреоза сопровождается изменениями психоэмоционального статуса и в ряде случаев ухудшением когнитивных функций. На фоне компенсации заболевания отмечается как субъективное улучшение самочувствия, так и объективно положительная динамика в отношении уровней тревожности, депрессии, памяти и внимания.

В последние годы при проведении клинических исследований в качестве одного из оцениваемых показателей эффективности проводимой терапии широко используется качество жизни. Исследование качества жизни — надежный и простой метод оценки общего благополучия человека, стандартным инструментом которого служит опросник.

В большинстве работ, сравнивающих заместительную моно- и комбинированную терапию, был использован опросник MOS SF-36 [28–30]. Только в трех из проведенных исследований было отмечено улучшение самочувствия и повышение качества жизни пациентов при переводе на комбинированную терапию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> [26–28]. Следует отметить, что во многих работах при смене терапии отмечена динамика уровня ТТГ, что затрудняет сравнительную оценку эффективности вариантов терапии. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном, выполненном J.P. Walsh и соавт. [15], при переводе на комбинированную терапию значимой динамики показателей качества жизни, когнитивных функций, выраженности симптомов гипотиреоза не было. Однако перевод на комбинированную терапию сопровождался повышением уровня тревожности. Вместе с тем в данной работе изменение терапии сопровождалось значимым повышением уровня ТТГ в группе L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>.

В одном из самых крупных исследований — двойном слепом рандомизированном исследовании P. Saravanan и соавт. [13] участвовало 697 пациентов с гипотиреозом. Перевод на комбинированную терапию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> сопровождался значимым повышением уровня ТТГ. Интересен тот факт, что в группе терапии L-T<sub>4</sub> был отмечен выраженный плацебо-эффект, проявившийся улучшением общего самочувствия, отмеченным по шкале GHQ (General Health Questionnaire). Положительная динамика была выявлена через 3 мес и сохранялась через 12 мес наблюдения.

Вместе с тем при переводе на комбинированную терапию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> отмечалось некоторое улучшение по шкале GHQ и опроснику тревоги и депрессии, однако указанная положительная динамика не сохранялась через 12 мес наблюдения.

В двух исследованиях: H.F. Escobar-Morreale и соавт. и B. Nygaard и соавт. — уровни ТТГ были сопоставимы на моно- и комбинированной терапии. В исследовании B. Nygaard и соавт. [28] сообщалось о значительном улучшении качества жизни, снижении уровней депрессии и тревожности при использовании комбинированной терапии.

### **Периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов**

Хорошо известно, что основным критерием адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе служит нормальный уровень ТТГ. В литературе обсуждается вопрос и о возможности использования ряда периферических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии. По данным разных авторов, маркерами периферических эффектов тиреоидных гормонов могут служить: уровень ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), маркеров костного метаболизма (костеобразования и костной резорбции) [31–32]. Ряд данных параметров использовался в клинических исследованиях, сравнивающих эффективность моно- и комбинированной терапии при гипотиреозе.

### **Общий холестерин и кардиоваскулярные факторы риска**

Нелеченый манифестный гипотиреоз сопровождается развитием дислипидемии и более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза.

При манифестном гипотиреозе повышен уровень ОХС, ЛНП, липопротеидов высокой плотности (ЛВП), аполипопротеина В. Патогенез этих изменений подробно изучался разными авторами. В ранних работах было показано, что при гипотиреозе снижается катаболизм ЛНП и, как следствие, увеличивается их период полужизни. Эти изменения обратимы при назначении L-T<sub>4</sub> [33]. Так, в исследовании на культуре фибробластов человека было показано, что при добавлении L-T<sub>3</sub> ускоряется катаболизм ЛНП за счет увеличения числа рецепторов к ЛНП, при этом сродство ЛНП к рецепторам не изменяется. При этом в культуре клеток без рецепторов к ЛНП при добавлении L-T<sub>3</sub> снижения уровня ЛНП не произошло [34]. Таким образом, повышение уровня ЛНП при гипотиреозе обусловлено уменьшением количества рецепторов ЛНП в печени [34]. В идеале заместитель-

ная терапия при гипотиреозе должна нивелировать риск развития ССЗ у этих пациентов. Однако некоторые факторы риска (показатели липидного спектра, функция эндотелия, диастолическая гипертензия) могут не нормализоваться на фоне адекватной заместительной терапии.

Высказывается предположение, что назначение комбинированной терапии таким пациентам позволит устранить имеющиеся факторы риска. Однако только в нескольких исследованиях по комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> и монотерапии L-T<sub>4</sub> оценивали показатели липидного спектра и другие кардиоваскулярные факторы риска. Согласно полученным данным, существенных отличий по уровням ОХС, ЛНП и ЛВП между двумя вариантами терапии не выявлено [13, 26, 35–37]. Только в двух работах произошло улучшение липидного профиля на комбинированной терапии, однако в этих исследованиях при переводе на комбинацию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> было отмечено снижение уровня ТТГ [29, 38].

В проведенных исследованиях существенных отличий по частоте сердечных сокращений, уровням систолического и диастолического артериального давления между вариантами терапии не было [15, 25, 26, 29, 35, 37, 38]. Хотя в работах R.N. Smith и соавт. [25] и W. Siegmund и соавт. [37] были описаны случаи мерцательной аритмии. Однако стоит отметить, что в исследовании R.N. Smith и соавт. применялись достаточно большие дозы тиреоидных гормонов, в частности трийодтиронина, – приблизительно 40–60 мкг/сут, что могло послужить причиной высокой частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

### **Глобулин, связывающий половые гормоны**

В ряде исследований в качестве периферического маркера эффекта тиреоидных гормонов на печень служил уровень ГСПГ. Тот факт, что при тиреотоксикозе повышается уровень ГСПГ, позволил рассматривать данный показатель как критерий влияния T<sub>3</sub> в периферических тканях. Только в трех работах авторы отметили повышение уровня ГСПГ при переводе пациентов с монотерапии L-T<sub>4</sub> на комбинацию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> [26, 29, 39].

В работе U. Schmidt и соавт. [39] уровни ТТГ не отличались между двумя вариантами терапии: медиана ТТГ 0,83 мЕд/л на комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> по сравнению с 1,18 мЕд/л на монотерапии L-T<sub>4</sub>. Уровень ГСПГ остался без изменений на монотерапии L-T<sub>4</sub> и значимо повысился при переводе на комбинацию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> ( $p = 0,015$ ). По мнению авторов, достижение одинакового эффекта на монотерапии и комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>, оцениваемое по уровню

ТТГ, не означает, что на уровне периферических тканей, в частности гепатоцитов, эффект обоих вариантов терапии будет сходным. Однако клиническое значение полученных отличий, и в частности отдаленные результаты выявленных отличий, не до конца понятны.

### **Маркеры костного метаболизма**

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на костную ткань. Развитие гипотиреоза приводит к снижению как костной резорбции, так и костеобразования. Поэтому ряд исследователей оценивали маркеры костного метаболизма при сравнении двух вариантов заместительной терапии. По данным проведенных работ, назначение комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> приводит к повышению метаболизма в костной ткани [15, 29, 39]. Однако следует отметить, что длительность наблюдения составляла 10–15 нед, и сложно судить, сохранялись ли эти изменения в дальнейшем, при более длительном приеме комбинации препаратов. Кроме того, в представленных работах перевод на комбинированную терапию сопровождался снижением уровня ТТГ.

В работе U. Schmidt и соавт. [39] в качестве маркера периферических гормонов использовался также уровень N-терминального натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP). Однако динамики NT-proBNP на разных вариантах терапии не отмечено.

### **Предпочтение пациентами монотерапии L-T<sub>4</sub> или комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>**

В ряде проведенных исследований помимо психоэмоционального статуса и качества жизни авторы также оценивали предпочтение пациентами одного из вариантов заместительной терапии. В четырех исследованиях пациенты отдали предпочтение комбинации L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>, несмотря на отсутствие явных клинических преимуществ [26, 28, 29, 36]. Следует отметить, что в исследованиях R. Bunevicius и соавт. [26] и В.С. Appelhof и соавт. [29] уровень ТТГ был подавлен и, возможно, этим обусловлено предпочтение пациентами комбинированной терапии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании В.С. Appelhof и соавт. [29] пациенты получали один из двух вариантов терапии: монотерапию L-T<sub>4</sub> и комбинированную терапию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> в соотношении 10 : 1 и 5 : 1. Интересен тот факт, что пациенты чаще предпочитали комбинацию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> практически независимо от режима терапии (10 : 1 и 5 : 1, 41,3 и 52,2% соответственно). Вместе с тем предпочтение комбинированной терапии не было ассоции-

ировано с улучшением настроения или когнитивных функций, уменьшением выраженности симптомов.

В двух исследованиях: Н.Ф. Escobar-Morreale и соавт. и В. Nygaard и соавт. — уровни ТТГ были сопоставимы на моно- и комбинированной терапии. Преимуществом данных работ служил перекрестный дизайн, который дал возможность пациентам самостоятельно оценить и сравнить оба варианта лечения. В исследовании В. Nygaard и соавт. 49% больных предпочли комбинированную терапию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>, 15% — монотерапию L-T<sub>4</sub>. В данном исследовании у пациентов, отдавших предпочтение комбинированной терапии тиреоидными гормонами, изначально были более высокие баллы по шкале депрессии в отличие от пациентов, не выбравших ни одного из вариантов заместительной терапии [28].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном Н.Ф. Escobar-Morreale и соавт. [36], 69% пациентов предпочли комбинацию L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>, 8% — монотерапию L-T<sub>4</sub> и 23% не отметили каких-либо преимуществ той или иной терапии.

Разумеется, предпочтения пациентов весьма индивидуальны. Ответы могут зависеть от разных факторов, в частности от способа набора больных в то или иное исследование. Очевидно, что в большинстве исследований пациенты были включены независимо от их удовлетворенности предшествующей монотерапией L-T<sub>4</sub>. Кроме того, пациенты с сохраняющимися симптомами могут быть более мотивированы для смены режима проводимой терапии. Однако в клинической практике именно предпочтение пациентов нередко играет важную роль при выборе варианта заместительной терапии, особенно у пациентов молодого возраста.

В 2006 г. были опубликованы результаты метаанализа 11 клинических исследований, в которых 1216 пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T<sub>4</sub> были рандомизированы в группы монотерапии L-T<sub>4</sub> или комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>. По данным метаанализа не было выявлено отличий по эффективности комбинированной терапии в плане влияния на следующие показатели: боль, депрессия, тревожность, утомляемость, качество жизни, масса тела, ОХС, ЛНП, ЛВП, триглицериды. В 2009 г. были опубликованы результаты систематического обзора, в котором были получены сходные результаты. По результатам проведенного метаанализа авторы высказали сомнение в целесообразности проведения дальнейших исследований по сравнению эффективности двух вариантов терапии. Однако в дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда исследований по данной теме. И в 2012 г. вышли Рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации, со-

гласно которым целесообразно проведение дальнейших исследований, в частности по изучению возможной ассоциации полиморфизма генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов с показателями психоэмоционального статуса и самочувствия у пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T<sub>4</sub> и комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>.

### **Какое соотношение левотироксина и трийодтиронина является оптимальным при назначении комбинированной терапии?**

В представленных работах по сравнению моно- и комбинированной терапии при гипотиреозе использовались разные схемы перевода на комбинацию и соответственно разное соотношение L-T<sub>4</sub> к T<sub>3</sub>. Наиболее часто при переводе на комбинированную терапию дозу L-T<sub>4</sub> уменьшали на 50 мкг, добавляя фиксированную дозу T<sub>3</sub>: 10, 12,5, 20 или 25 мкг в день. Это сопровождалось разным соотношением T<sub>4</sub> к T<sub>3</sub> у пациентов, участвующих в одном исследовании (от 20 : 1 до 4 : 1). Учитывая короткий период полувыведения T<sub>3</sub>, в некоторых исследованиях препарат был разделен на два приема. В проведенных исследованиях обсуждался вопрос о целесообразности использования формы T<sub>3</sub> с замедленным высвобождением, что будет более физиологично имитировать продукцию гормонов ЩЖ.

Исследование с назначением T<sub>3</sub> замедленного высвобождения было проведено G. Hennemann и соавт. [40]. В этой работе наблюдались 15 пациентов, получавших исходно адекватную заместительную терапию L-T<sub>4</sub> в дозе 125–150 мкг. В течение первых 6 нед пациенты продолжили прием L-T<sub>4</sub>, в дальнейшем были переведены на L-T<sub>4</sub> 125 мкг в комбинации с T<sub>3</sub> обычного или замедленного высвобождения в дозе 6 мкг. По результатам закономерно на фоне монотерапии L-T<sub>4</sub> уровень T<sub>3</sub> в крови был значимо ниже по сравнению с обоими вариантами комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> и контрольной группой. Средний уровень T<sub>3</sub> на комбинации L-T<sub>4</sub> с обычным препаратом T<sub>3</sub> не отличался от уровня на фоне T<sub>3</sub> замедленного высвобождения. Однако на фоне комбинации L-T<sub>4</sub> с обычным T<sub>3</sub> отмечалось значимое повышение T<sub>3</sub> через 0–6 ч после приема препаратов, чего не происходило при приеме L-T<sub>4</sub> с трийодтиронином замедленного высвобождения. При сравнении фармакокинетики двух вариантов терапии в целом показатели были сходными. Однако на фоне терапии T<sub>3</sub> с замедленным высвобождением уровень C<sub>max</sub> был ниже, а T<sub>max</sub> — выше по сравнению с обычным T<sub>3</sub>. Таким образом, назначение T<sub>3</sub> с замедленным высвобождением, по мнению авторов, позволяет избежать нефизиологичного подъема уровня T<sub>3</sub> в крови.



## Будет ли нормальным уровень $T_3$ у пациентов, получающих заместительную терапию L- $T_4$ ?

Можно предположить, что у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную заместительную дозу L- $T_4$ , уровень  $T_3$  в крови должен быть в пределах референсных значений. Поддержание нормального уровня  $T_3$  в крови может свидетельствовать об эффективном дейодировании тироксина в тканях. Однако, по данным ряда авторов, нормальные показатели ТТГ и  $T_4$  сыворотки сопровождаются более низким уровнем  $T_3$  по сравнению со здоровыми людьми [41, 42]. Соответственно на фоне монотерапии L- $T_4$  при нормальных уровнях ТТГ и  $T_3$  сыворотки отмечается повышение уровня  $T_4$  [43, 44]. Из этого следует, что соотношение  $T_4$  к  $T_3$  у больных с гипотиреозом, находящихся на монотерапии L- $T_4$ , нередко значительно выше, чем у здоровых.

Вместе с тем можно ли сделать вывод о том, что для терапии гипотиреоза целесообразно использование комбинации L- $T_4$ + $T_3$  или что гипертироксинемия на фоне монотерапии L- $T_4$  обеспечивает нормальный уровень  $T_3$  в клетках? Ответить на этот вопрос можно только путем непосредственного измерения уровня  $T_3$  в тканях [42]. Такие исследования проводились на крысах. В экспериментальных исследованиях, выполненных Н.Ф. Escobar-Morreale и соавт. [45], показано, что у крыс после тиреоидэктомии достижение нормальных уровней  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке крови и периферических тканях, нормализация содержания ТТГ крови отмечались только при назначении комбинации L- $T_4$ + $T_3$ . При этом состояние эутиреоза достигалось назначением значительно меньшей дозы  $T_4$ , чем при монотерапии L- $T_4$ , которая приводила к нормализации тканевого содержания  $T_3$  только в случае назначения супрафизиологических доз препарата. Возможно, неудовлетворительное самочувствие ряда пациентов с гипотиреозом на фоне достаточной дозы L- $T_4$ , что определяется поддержанием нормального уровня ТТГ, обусловлено низким уровнем  $T_3$  в периферических тканях. С этой позиции интересны работы, в которых обследовали пациентов после тиреоидэктомии, у которых нет эндогенной продукции тиреоидных гормонов и сывороточный уровень  $T_3$  обеспечивается только за счет дейодирования  $T_4$ .

Согласно результатам недавно опубликованного крупного исследования J. Jonklaas и соавт. [46], в которое вошло 3875 здоровых людей без нарушения функции щитовидной железы и 1811 пациентов после тиреоидэктомии, получающих адекватную заместительную терапию L- $T_4$ , у пациентов на монотерапии L- $T_4$  уровень  $T_3$  был значимо ниже по сравнению с группой контроля, хотя и в пределах нормальных

значений. У 15,2 и 7,2% пациентов уровень  $T_3$  был ниже, а  $T_4$  — выше, чем у здоровых, несмотря на поддержание нормального ТТГ. Также авторы сделали вывод, что у этих пациентов дальнейшее повышение дозы тироксина не приведет к нормализации уровня  $T_3$  в крови даже в ситуации подавления ТТГ. Таким образом, у многих пациентов на фоне монотерапии L- $T_4$  достигается нормальное соотношение уровней св. $T_3$ /св. $T_4$  в крови. В то же время в подавляющем большинстве случаев достижение компенсации гипотиреоза приводит к нормализации самочувствия и полному купированию симптомов. Однако у части пациентов соотношение св. $T_3$ /св. $T_4$  остается сниженным. И, по мнению авторов, возможно, именно у этих пациентов сохраняются жалобы, неудовлетворенность своим самочувствием, что может отражать недостаточную конверсию L- $T_4$  на периферии [46].

Интересные результаты были получены в небольшой группе пациентов с первичным гипотиреозом при сравнении периферических эффектов монотерапии L- $T_4$  и монотерапии  $T_3$ . Пациенты принимали препарат  $T_3$  или L- $T_4$  три раза в день в дозе, достаточной для достижения целевого ТТГ 0,5–1,5 мЕд/л. Перевод пациентов на монотерапию  $T_3$  привел к значимому уменьшению массы тела и снижению уровней ОХС и ЛНП. В проведенной работе авторы определяли уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови на протяжении суток. Закономерно уровень св. $T_4$  был ниже нормы на фоне монотерапии  $T_3$ , а уровень  $T_3$  — выше по сравнению с монотерапией L- $T_4$ . Несмотря на значительные колебания  $T_3$  на протяжении суток, при применении  $T_3$  уровень трийодтиронина оставался в пределах нормальных значений [47].

Стоит отметить, что  $T_3$ , в отличие от  $T_4$ , является преимущественно внутриклеточным гормоном. Уровни  $T_3$  в плазме и в тканях находятся в динамическом равновесии, однако метаболизм  $T_3$  происходит преимущественно внутри клетки. Следовательно, уровень  $T_3$  в крови не отражает активность и его количество в тканях. И даже нормальная концентрация  $T_3$  в плазме крови не означает, что  $T_3$  во всех тканях также в норме.

## Полиморфизм генов дейодиназ

В норме основным гормоном, продуцируемым щитовидной железой, является тироксин ( $T_4$ ), который в тканях путем дейодирования преобразуется в трийодтиронин ( $T_3$ ), обеспечивающий эффекты тиреоидных гормонов. Синтез и секреция  $T_4$  осуществляются исключительно щитовидной железой, в то время как примерно 80–90%  $T_3$  образуется на периферии дейодиназами 1 и 2 типов (*DIO1* и *DIO2*). Таким образом, источником  $T_3$  может быть как сама

ЩЖ, так и в большей степени периферическое дейодирование  $T_4$ . *DIO1* может активировать или инактивировать  $T_4$ , так как она катализирует как 5'-, так и 5-дейодирование. *DIO1* в основном экспрессирована в щитовидной железе, печени и почках, где она превращает  $T_4$  в  $T_3$  и таким образом значительно увеличивает количество циркулирующего  $T_3$ . *DIO2* экспрессирована преимущественно в центральной нервной системе, костях, коже, гипофизе, бурой жировой ткани. В головном мозге *DIO2* обеспечивает поддержание уровня  $T_3$  за счет локального дейодирования. Дейодиназа 3 типа (*DIO3*) в свою очередь инактивирует  $T_3$ , снижая его концентрацию в тканях, тем самым защищая ткани от избытка тиреоидных гормонов.

Эти процессы могут меняться у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L- $T_4$ , что может быть связано с нарушением функции внутриклеточных дейодиназ, которые не проявляются в норме, но становятся заметными в ситуации, когда функция собственной ЩЖ заменяется приемом постоянной дозы L- $T_4$ . Полиморфизм генов дейодиназ 1 и 2 типов изучался рядом авторов. Так, высказывается предположение, что полиморфизм Thr92AlaD2 (выявляемый у 15% здоровых людей) определяет некоторое снижение активности *DIO2*, что в свою очередь приводит к снижению внутриклеточного содержания  $T_3$  в ряде тканей. В проведенном крупном исследовании V. Panicker и соавт. [48] продемонстрировали на группе 552 пациентов с гипотиреозом, что носительство С-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* ассоциировано с более высоким соотношением св. $T_3$ /св. $T_4$ , более высоким уровнем св. $T_3$  и низким – св. $T_4$ , что может свидетельствовать о большей активности фермента.

В самом крупном из опубликованных по данной теме исследований – еще одной работе V. Panicker и соавт. [49] изучалась связь полиморфизма генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L- $T_4$ , а также динамика оцениваемых показателей при переводе на L- $T_4$ + $T_3$ . Редкий генотип СС полиморфизма rs225014 гена *DIO2* был выявлен у 16% из 552 пациентов. Носительство генотипа СС было ассоциировано с худшими показателями общего благополучия по сравнению с распространенным генотипом ТТ (СС по сравнению с ТТ: 14,1 vs 12,8,  $p = 0,03$ ). Кроме того, у носителей генотипа СС было более выраженное улучшение самочувствия при переводе на комбинированную терапию. При этом ассоциации полиморфных вариантов гена с уровнями тиреоидных гормонов не было.

В проведенных ранее исследованиях подобной ассоциации не было выявлено. Однако в самом круп-

ном из проведенных ранее исследований, в котором участвовал 141 пациент, было показано, что у пациентов с генотипом СС по rs225014 показатели общего самочувствия и качества жизни были ниже по сравнению с носителями других генотипов, однако отличия не были значимыми [50].

В одной из последних публикаций, сравнивающих эффективность монотерапии L- $T_4$  и комбинированной терапии L- $T_4$ + $T_3$ , у 59 пациентов с гипотиреозом было продемонстрировано выраженное положительное влияние комбинированной терапии на показатели качества жизни и уровень депрессии [28]. В дальнейшем эти же авторы изучили в группе пациентов с гипотиреозом возможную связь между полиморфизмами 5 генов, включая полиморфизмы генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014), и психоэмоциональным статусом и качеством жизни. В данное исследование было включено 46 пациентов, у части из которых была отмечена положительная динамика показателей качества жизни и уровня депрессии при переводе с моно- на комбинированную терапию тиреоидными гормонами. Авторы не выявили значимой корреляции ни с одним из полиморфных маркеров. По их мнению, отсутствие корреляции в данной работе может быть обусловлено недостаточной выборкой и, возможно, выраженным плацебо-эффектом.

Дефицит тиреоидных гормонов в той или иной ткани, в частности в головном мозге, может быть обусловлен не только функцией дейодиназ, но и дефектом транспорта гормонов через клеточные мембраны. Одним из таких транспортеров является OATP1C1, который экспрессируется в мелких сосудах головного мозга и имеет высокую специфичность к тироксину. В своем исследовании W. van der Deure и соавт. [51] показали, что данный полиморфизм ассоциирован с усталостью и депрессией, но не связан с нейрокогнитивными дисфункциями.

Таким образом, полиморфизм генов дейодиназ и переносчиков тиреоидных гормонов может играть существенную роль в поддержании уровня  $T_3$  в периферических тканях у пациентов с гипотиреозом, особенно в ситуации отсутствия эндогенной продукции  $T_3$ .

## Заключение

История заместительной терапии гипотиреоза насчитывает уже более 120 лет, однако и на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов в лечении этого распространенного заболевания. Каким является оптимальный уровень ТТГ на фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов? Каковы отдаленные результаты поддержания разных целевых уровней ТТГ? Есть ли необходимость использования дополнительных перифери-

ческих маркеров в оценке адекватности проводимой заместительной терапии? Целесообразно ли назначение комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>? Анализируя все вышеперечисленные работы по изучению преимуществ и недостатков использования комбинированной терапии препаратами L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> по сравнению с монотерапией L-T<sub>4</sub>, мы видим, что полученные результаты достаточно противоречивы: в одних работах были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии в плане влияния на показатели психоэмоционального статуса пациентов, в других исследованиях каких-либо преимуществ комбинированного варианта L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> по сравнению с монотерапией L-T<sub>4</sub> отмечено не было. Тем не менее вопрос о целесообразности назначения комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub>, возможная связь между полиморфизмом генов дейодиназ 1 и 2 типов, биохимических и нейрокогнитивных показателей у пациентов с первичным гипотиреозом сохраняет свою актуальность. Новые данные о полиморфизме генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов могут объяснить различный ответ пациентов на лечение. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, чтобы выявить потенциальный положительный эффект комбинированной терапии L-T<sub>4</sub>+T<sub>3</sub> по сравнению с монотерапией L-T<sub>4</sub> с целью устранения сохраняющихся симптомов гипотиреоза и биохимических нарушений у пациентов с первичным гипотиреозом.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Аналитическая работа проведена при финансовой поддержке ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

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

### Список литературы

1. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA guidelines: The use of l-t4 + l-t3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55-71. doi: 10.1159/000339444
2. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev*. 2014;35(3):433-512. doi: 10.1210/er.2013-1083
3. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, et al. A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: When and what? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):2873-2883. doi: 10.1210/jcem.80.10.7559868
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028. doi: 10.4158/ep12280.gl
5. Vaidya B, Chakera, Pearce. Treatment for primary hypothyroidism: Current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2011;1. doi: 10.2147/dddt.s12894
6. 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: 10.1210/jc.2004-1306
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526. doi: 10.1001/archinte.160.4.526
8. Fade JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (tsh) concentrations in the elderly in the united kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x
9. Leese GP, Jung RT, Scott A, Waugh N, Browning MC. Long term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Health Bull (Edinb)*. 1993;51(3):177-183
10. Liewendahl K, Helenius T, Lamberg BA, et al. Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol*. 1987;116(3):418-424. doi: 10.1530/acta.0.1160418
11. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):M315-M320. doi: 10.1093/gerona/57.5.M315
12. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186-193. doi: 10.1210/jc.2009-1625
13. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, et al. Partial substitution of thyroxine (t4) with tri-iodothyronine in patients on t4replacement therapy: Results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):805-812. doi: 10.1210/jc.2004-1672
14. Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS, et al. Clinical scoring system for hypothyroidism. *J Gen Intern Med*. 1989;4(6):490-492. doi: 10.1007/bf02599546
15. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249
16. Razvi S, Ingoe LE, Mcmillan CV, et al. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(5):713-717. doi: 10.1530/eje.1.01907
17. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010;123(2):183.e181-183.e189. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
18. Panicker V, Evans J, Bjørø T, et al. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on t4: Findings from the hunt study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):574-580. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03521.x
19. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of l-thyroxine: Results of a large,

- controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):577-585. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x
20. Wekking EM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):747-753. doi: 10.1530/eje.1.02025
  21. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in l-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*. 2007;17(3):249-258. doi: 10.1089/thy.2006.0252
  22. Ladenson PW. Psychological wellbeing in patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;57(5):575-576. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01682.x
  23. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш., и др. Качество жизни пациентов с гипотиреозом. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6. – №2 – С. 62–67. [Morgunova TB, Manuilova YA, Madyarova MS, et al. Quality of life in patients with hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(2):62–67] doi: 10.14341/ket20106262-67
  24. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2624-2630. doi: 10.1210/jc.2006-0099
  25. Smith RN, Taylor SA, Massey JC. Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. *BMJ*. 1970;4(5728):145-148. doi: 10.1136/bmj.4.5728.145
  26. Bunevičius R, Kažanavičius G, Žalinkevičius R, et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1999;340(6):424-429. doi: 10.1056/nejm199902113400603
  27. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, et al. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine*. 2002;18(2):129-134. doi: 10.1385/endo:18:2:129
  28. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, et al. Effect of combination therapy with thyroxine (t4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus t4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):895-902. doi: 10.1530/eje-09-0542
  29. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2666-2674. doi: 10.1210/jc.2004-2111
  30. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (t4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than t4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4551-4555. doi: 10.1210/jc.2003-030139
  31. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea M-L, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):924-929. doi: 10.1210/jcem.84.3.5553
  32. Meier C. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: Cross sectional survey. *BMJ*. 2003;326(7384):311-312. doi: 10.1136/bmj.326.7384.311
  33. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438-2444. doi: 10.1210/jc.2003-030398
  34. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(5):887-889. doi: 10.1210/jcem-48-5-887
  35. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism. *JAMA*. 2003;290(22):2952. doi: 10.1001/jama.290.22.2952
  36. Escobar-Morreale HCF. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: A randomized trial comparing l-thyroxine plus liothyronine with l-thyroxine alone. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):412. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00007
  37. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(6):750-757. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02050.x
  38. Regalbuto C, Maiorana R, Alagona C, et al. Effects of either lt4 monotherapy or lt4/lt3 combined therapy in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer. *Thyroid*. 2007;17(4):323-331. doi: 10.1089/thy.2006.0084
  39. Schmidt U, Nygaard B, Jensen EW, et al. Peripheral markers of thyroid function: The effect of t4 monotherapy vs t4/t3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. *Endocr Connect*. 2013;2(1):55-60. doi: 10.1530/ec-12-0064
  40. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, et al. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: Proof of principle. *Thyroid*. 2004;14(4):271-275. doi: 10.1089/105072504323030924
  41. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT. Evidence for tissue hypothyroidism in treated hypothyroid patients with "euthyroid" TSH levels. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(7):83.
  42. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2014;25(2):106-109. doi: 10.1007/bf03343972
  43. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):245-264. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70186-9
  44. Salmon D. 'Chemical hyperthyroidism'. *Arch Intern Med*. 1982;142(3):571. doi: 10.1001/archinte.1982.00340160151027
  45. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar Del Rey F, et al. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2828-2838. doi: 10.1172/jci118353
  46. Jonklaas J. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA*. 2008;299(7):769. doi: 10.1001/jama.299.7.769
  47. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3466-3474.  
doi: 10.1210/jc.2011-1329
48. Panicker V, Cluett C, Shields B, et al. A common variation in deiodinase 1 genediolis associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3075-3081. doi: 10.1210/jc.2008-0397
49. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the *deiodinase 1* gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1623-1629. doi: 10.1210/jc.2008-1301
50. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, et al. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11): 6296-6299. doi: 10.1210/jc.2005-0451
51. Van Der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter *oat-p1c1* are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):804-811. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03267.x

---

**Мадиярова Меруерт Шайзиндиновна** – аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Моргунова Татьяна Борисовна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия. **Фадеев Валентин Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – walfad@mail.ru