

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Ванушко В.Э.<sup>1</sup>, Кузнецов Н.С.<sup>1</sup>, Бельцевич Д.Г.<sup>1</sup>, Фадеев В.В.<sup>1</sup>, Кац Л.Е.<sup>1</sup>,  
Ланицаков К.В.<sup>1</sup>, Гурарий И.А.<sup>2</sup>, Федак И.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Эндокринологический научный центр (директор – Академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

<sup>2</sup>Нусcomed Россия-СНГ

### Введение

Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10 — 12%. На протяжении последнего десятилетия взгляды на проблему гипотиреоза претерпели существенные изменения, что в первую очередь связано с внедрением в клиническую практику современных синтетических препаратов левотироксина (L-T4).

Понимание принципов диагностики, лечения и, что наиболее важно, современного представления о клиническом значении гипотиреоза в контексте хирургического лечения заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) абсолютно необходимо эндокринным хирургам.

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Как и недостаточность других гипофиззависимых эндокринных желёз, гипотиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный. Наибольшее клиническое значение имеет первичный гипотиреоз, развивающийся вследствие разрушения или удаления ЩЖ. Среди причин первичного гипотиреоза наибольшее значение в клинической практике имеют хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), оперативные вмешательства на ЩЖ и терапия I-131.

Первичный гипотиреоз классифицируется по степени тяжести на субклинический, манифестный и осложненный. Таким образом, тяжесть гипотиреоза может варьировать от бессимптомного течения заболевания, при котором минимальная гипофункция ЩЖ выявляется только с использованием современных лабораторных методов, вплоть до микседематозной комы.

Минимальная недостаточность функции ЩЖ, при которой определяется изолированное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного тироксина (Т4) в крови обозначается как субклинический гипотиреоз. Факт присутствия или отсутствия каких либо клинических симптомов, для постановки диагноза субклинического гипотиреоза значения не имеет. Недостаточность функции ЩЖ при которой выявляется повышенный уровень ТТГ при сниженном уровне свободного Т4 обозначается как манифестный гипотиреоз. В большинстве случаев при этом удастся выявить той или иной выраженности симптомы гипотиреоза. **Тем не менее, даже при явных лабораторных сдвигах этих симптомов может не быть.** В ситуации, когда гипотиреоз приводит к тяжелым соматическим или неврологическим расстройствам (кретинизм, сердечная недостаточность, микседематозная кома и др.) говорят об осложненном гипотиреозе.

Подчеркнем, что классификация гипотиреоза, которая в настоящее время приводится в большинстве зарубежных руководств, базируется в основном на данных лабораторных исследований, что является ее существенным преимуществом, поскольку она практически полностью лишена субъективизма исследователя.

### Клиника

Клиническая картина гипотиреоза, которая подробно описана в большинстве руководств и учебников, значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. Чем быстрее развивается гипотиреоз (например, после хирургического удаления ЩЖ), тем более явными клиническими проявлениями он сопровождается. С другой стороны, даже при одной и той же тяжести и длительности гипотиреоза, клиническая картина будет весьма индивидуальна. То есть, с одной стороны, совершенно явный гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений и обнаружиться случайно, с другой – некоторые пациенты с субклиническим гипотиреозом могут предъявлять массу характерных для осложненного тяжелого гипотиреоза жалоб.

### Диагностика

Со времени первого описания гипотиреоза (микседемы) прошло уже более 100 лет. За это время подходы к его диагностике принципиально изменились. Доминировавшая в начале XX века клиническая диагностика была практически полностью вытеснена современными высокочувствительными методами гормонального исследования крови. Именно этот факт делает диагностику гипотиреоза простой и четкой, а понимание её принципов — доступным врачам любых специальностей.

В основе современной диагностики гипотиреоза лежит определение в сыворотке крови уровня ТТГ и свободного Т4. Доминирующее значение отводится определению уровня ТТГ. При постепенном развитии гипотиреоза сначала происходит повышение уровня ТТГ — наиболее чувствительного показателя, характеризующего функцию ЩЖ. При подозрении на гипотиреоз достаточно направления пациента на определение одного только уровня ТТГ; в случае, если этот показатель будет в норме или наоборот превысит 10 мМЕ/л - дальнейшее гормональное обследование, в большинстве случаев, не показано: в первом случае нарушение функции ЩЖ отсутствует, во втором имеет место первичный гипотиреоз. При пограничном повышении уровня ТТГ (4 - 10 мМЕ/л) с целью диагностики субклинического гипотиреоза показано определение уровня свободного Т4.

При быстром развитии гипотиреоза, например после хирургического удаления ЩЖ, в начале произойдет снижение уровня свободного Т4, а уровень ТТГ существенно повысится только через 6 – 8 недель после операции.

### Лечение

Гипотиреоз – первое эндокринное заболевание, при котором стала использоваться заместительная терапия. До середины XX века лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов ЩЖ животных. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечивать стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Здесь хотелось бы сделать акцент на одном важном положении, которое, на наш взгляд, продолжает определять подходы к патологии ЩЖ в нашей стране.

Дело в том, что *большая часть представлений, которые сейчас многими рассматриваются как традиционные, сформировались в период, когда еще не было современных синтетических препаратов L-T4*. В этой связи существовал и, к сожалению, продолжает существовать постулат о том, что гипотиреоз является тяжелым, если не сказать фатальным осложнением оперативного лечения различных заболеваний ЩЖ.

Безусловно, такой подход был вполне оправдан в ситуации, когда в распоряжении эндокринологов был только один экстракт ЩЖ животных. Появление точно дозированных синтетических препаратов L-T4 в корне изменило представление о лечении заболеваний ЩЖ и компенсации послеоперационного гипотиреоза. Тем не менее, до настоящего времени приходится сталкиваться с подходами, при которых сами по себе лечебные мероприятия, направленные, по мнению их разработчиков, на предотвращение гипотиреоза (иммуносупрессоры, глюкокортикоиды, плазмаферез при АИТ) или на сохранение эутиреоза (органосохраняющие операции при раке щитовидной железы (РЩЖ), субтотальная резекция ЩЖ при болезни Грейвса), оказываются во много раз опаснее послеоперационного гипотиреоза.

Современные точно дозированные синтетические препараты L-T4 по структуре не отличаются от тироксина человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего один раз в день. В ряду других эндокринных заболеваний, требующих заместительной терапии (сахарный диабет I типа, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия препаратами L-T4 при гипотиреозе справедливо считается «золотым стандартом». Для этого есть несколько причин:

1. Простота диагностики гипотиреоза (в большинстве случаев, достаточно только одного определения уровня ТТГ);

2. Единственной жизненноважной функцией ЩЖ является продукция тиреоидных гормонов;

3. Суточный ритм секреции у тиреоидных гормонов практически отсутствует (вариация ото дня ко дню менее 15%), в связи с чем, ежедневный однократный прием L-T4 в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию;

4. Стабильность потребности организма в тиреоидных гормонах (редкими ситуациями, в которых требуется изменение подобранной дозы L-T4, являются выраженная динамика массы тела, беременность и параллельное назначение лекарственных препаратов, снижающих биодоступность L-T4);

5. Высокая биодоступность L-T4 при пероральном приеме;

6. Длительный период полувыведения L-T4 из организма (около 7 суток);

7. Наличие точного критерия (уровень ТТГ), который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2 – 3 месяцев);

8. Относительная дешевизна препаратов L-T4;

9. Качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-T4, практически не отличается от такового для лиц без гипотиреоза (единственным фактором, который снижает качество жизни, является необходимость однократного ежедневного приема препарата);

Последнее положение получило подтверждение как многолетней клинической практикой, так и длительными проспективными исследованиями. Так, в популяционное исследование Peterson K., с соавт. (1990), которое продолжалось на протяжении 12 лет (с 1968 – 69 по 1980 – 81 годы) были включены 1462 женщины среднего возраста, среди которых 29 в течение 1 – 28 лет получали заместительную терапию препаратами L-T4 по поводу гипотиреоза. В исследовании при помощи анкетирования оценивались риск развития инфаркта миокарда, сахарного диабета, инсульта, рака и смерти от любой причины, а также качество жизни. В итоге было показано, что *продолжительность и качество жизни, а также риск развития основных заболеваний, определяющих эти показатели, не отличались у женщин с гипотиреозом, получавших терапию препаратами L-T4 и в контрольной группе* (n = 968). Эти данные во многом и определяют развитие современной тиреологии. Так, если гипотиреоз в 40 – 70-е годы XX века рассматривался как одно из осложнений лечения болезни Грейвса (операции или I-131), в настоящее время, большинство исследователей считают его целью лечения, поскольку риск, который несет с собой рецидив тиреотоксикоза (а тем более, повторное оперативное вмешательство), несоизмерим с тем дискомфортом, который обусловлен необходимостью однократного ежедневного приема L-T4. Современные принципы лечения гипотиреоза позволили во всем мире внедрить в клиническую практику алгоритм лечения высокодифференцированного РЩЖ, подразумевающий полное удаление ЩЖ с последующей аблативной терапией I-131.

Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в крови определенного уровня тиреоидных гормонов, который полностью удовлетворяет физиологическим потребностям организма. Следует подчеркнуть, что в тех случаях, когда речь идет о гипотиреозе, закономерно развивающемся после оперативного удаления ЩЖ, то есть в ситуации, когда у пациента еще вчера имел место эутиреоз, *полная заместительная доза L-T4 ему должна быть назначена на следующий день после операции*.

В контексте обсуждения, хотелось бы привести данные о том, насколько реально выполняются пациентами с гипотиреозом рекомендации по приему препаратов L-T4. В популяционном исследовании Parle J.V. с соавт. (1993), изучалась база данных пациентов одной из областей в Великобритании. Среди 18944 зарегистрированных пациентов 146 (0,8%) получали L-T4, из них 134 по поводу первичного гипотиреоза. Из последней группы удалось вызвать 97 пациентов и оценить у них уровень ТТГ крови. В итоге оказалось, что отличающиеся от нормы показатели имели 48% больных, при этом у 27% уровень ТТГ был повышен, а у 21% понижен. В полной мере переваливать вину на низкую комплаентность пациентов здесь не приходится, поскольку было доказано, что уровень ТТГ напрямую зависит от той дозы L-T4, которую назначил пациенту врач. Так, уровень ТТГ был выше нормы у 47% пациентов, которым назначалось менее 100 мкг L-T4 в день, а ниже нормы — у 24% пациентов.

По данным Колорадского исследования Canaris G.J. с соавт. (2000), среди 1525 пациентов, получающих L-T4, у 17,6% имел место субклинический гипотиреоз, у 0,7%, несмотря на приём L-T4 – явный гипотиреоз.

Также, хорошо известно, что значительно хуже выполняются рекомендации по приему сразу нескольких лекарственных препаратов, либо при необходимости сложного дробления таблеток. Например, при ограничен-

ном количестве дозировок L-T4 назначение пациенту индивидуальной дозы в 75 и 125 мкг наталкивается на существенное неудобство. В США и многих странах Европы на рынке имеется до 12 дозировок L-T4. На российском рынке представлен препарат L-T4 «Эутирокс» (Германия) в 6 дозировках: 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг. Широкий спектр дозировок существенно облегчает проведение заместительной терапии гипотиреоза, позволяет добиться высокой точности при подборе дозы. Кроме того, удобный режим дозирования и отсутствие необходимости делить таблетку повышает приверженность пациента лечению.

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и подробно обсуждаются во многих руководствах. Одно из последних, выпущенных в нашей стране – Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей), Москва, «РКИ Северо-пресс», 2002. Достаточно ёмко их суммирует международное руководство по лабораторной диагностике заболеваний ЩЖ – Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease, National academy of clinical biochemistry, 2002.

<http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ThyroidDisease/Pages/ThyroidDiseasePDF.aspx>.

## ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКОВ

*Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э.*

**Эпидемиология**