

## Принципы гормональной терапии после хирургического лечения новообразований щитовидной железы

В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев, П.О. Румянцев

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Контакты: Павел Олегович Румянцев [rummyantsev.pavel@endocrincentr.ru](mailto:rummyantsev.pavel@endocrincentr.ru)

Назначение тиреоидных гормонов после хирургического лечения опухолевой патологии щитовидной железы (ЩЖ) является частью комплексного плана лечения. При папиллярном, фолликулярном и низкодифференцированном раке ЩЖ показан супрессивный режим лечения, целевое значение тиреотропного гормона (ТТГ)  $\leq 0,1$  мЕд/л. Интенсивность и длительность супрессии ТТГ зависит от степени риска рецидива опухоли, а также от наличия выраженной сердечно-сосудистой патологии. При медулярном и недифференцированном раке ЩЖ, а также после хирургического лечения доброкачественных заболеваний рассматривается заместительный режим терапии препаратами тиреоидных гормонов. Если пациенту произведена частичная резекция ЩЖ по поводу доброкачественного заболевания, вопрос о необходимости назначения левотироксина с заместительной целью должен быть решен на основе мониторинга уровня ТТГ, повышение которого свидетельствует о развитии послеоперационного гипотиреоза. После того, как у пациента на фоне заместительной или супрессивной терапии левотироксином достигнут целевой уровень ТТГ, контроль этого параметра проводится вначале 1 раз в полгода, далее ежегодно.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, опухоли, гормональная терапия

### Thyroid hormone therapy principles after surgery of thyroid tumors

V.E. Vanushko, V.V. Fadeev, P.O. Rummyantsev

FSBI "Endocrinology Research Center", Ministry of Health of Russia, Moscow

Thyroid hormone administration after thyroid tumors surgery is a part of complex treatment strategy. In case of papillary, follicular and poor-differentiated carcinomas suppressive treatment regime is indicated with target TSH level  $\leq 0.1$  IU/l. Intensity and duration of TSH suppressive treatment regime depends on tumor recurrence risk group and presence of severe cardio-vascular disease. In case of medullary and anaplastic thyroid cancer require substitutive treatment regime as well as after benign tumor surgery. If patient has been undergone partial thyroid resection by reason of benign tumor the suppressive treatment necessity would be settled in terms of postsurgical TSH level. Thereafter on substitutive or suppressive L-thyroxine treatment patient has achieved target TSH level the further control of it is conducting half in year and annually later.

**Key words:** thyroid, tumors, hormone therapy

### Введение

Назначение препаратов тиреоидных гормонов после хирургического лечения опухолей щитовидной железы (ЩЖ) является важным компонентом комплексного плана лечения. В случаях злокачественных новообразований назначение тиреоидных гормонов после операции обязательно во всех случаях. После хирургического лечения доброкачественных заболеваний терапия препаратами тиреоидных гормонов также чаще всего назначается, при этом необходимость ее использования зависит от объема операции, развития послеоперационного гипотиреоза, который диагностируется при повышении послеоперационного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. Назначением и дальнейшим контролем эффективности терапии тиреоидными гормонами чаще занимаются эндокринологи, реже онкологи и эндокринные хирурги. Чтобы представить масштабность проблемы послеоперационного ведения пациентов, прооперированных по поводу заболеваний ЩЖ, можно привести всего одну

цифру: при общей распространенности гипотиреоза в популяции до 3,7%, на послеоперационный гипотиреоз по зарубежным данным приходится не менее 1/3 всех случаев.

### Заместительный и супрессивный режимы лечения

После хирургического лечения доброкачественных заболеваний ЩЖ, а также в случае медулярного или недифференцированного рака ЩЖ препараты тиреоидных гормонов назначаются с заместительной целью. Целевым значением ТТГ при заместительной терапии является диапазон референсных значений (0,4–4,0 мЕд/л) (см. рисунок).

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов назначается только больным высокодифференцированным раком ЩЖ (ВДРЩЖ), к которому относят папиллярный и фолликулярный рак, а также низкодифференцированный рак ЩЖ, который встречается крайне редко. Она направлена на компенсацию послеоперационного гипотиреоза и предотвращение

стимуляции опухолевых клеток ТТГ гипофиза. Препаратом выбора как заместительной, так и супрессивной терапии является левотироксин (L-T4). Уровень ТТГ считается супрессированным, если содержание последнего в крови не превышает  $\leq 0,1$  мЕд/л. Уровень ТТГ ниже  $0,4$  мЕд/л, но выше  $0,1$  мЕд/л считается сниженным, но не супрессированным.

L-T4 обладает высокой биодоступностью. Биодоступность, или, проще говоря, всасывание L-T4, существенно снижается, если он принимается с пищей или после еды. Препарат принимается утром, примерно за 30 мин до завтрака, когда желудок пуст, запивается водой, после чего делается получасовая пауза до приема пищи, чтобы L-T4 оказался у места своего всасывания (тонкая кишка) без мешающих этому всасыванию веществ. Препарат должен запиваться именно водой, но не молоком или кофе (это нужно обязательно сказать пациенту). И то и другое снижает абсорбцию L-T4. Если пациент забывает принять L-T4, на следующий день нет необходимости приема удвоенной дозы. В целом, как указывалось, единичные (1–2 раза в месяц) пропуски приема L-тироксина не отразятся на компенсации гипотиреоза.

В таблице приведены базовые принципы заместительной терапии гипотиреоза любой этиологии.

Интенсивность и длительность послеоперационной супрессивной терапии L-T4 больных ВДРЩЖ определяется группой клинического риска (по развитию рецидива опухоли), возрастом пациента и наличием/тяжестью сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых. Супрессивный режим гормонотерапии может быть заменен на заместительный с низко-нормальным уровнем ТТГ (целевое значение ТТГ —  $0,5$ – $1,0$  мЕд/л) в следующих клинических ситуациях:

– группа низкого и среднего риска при подтвержденной стойкой ремиссии (клинической и биохимической);

– пожилые пациенты, пациенты с сопутствующей выраженной сердечно-сосудистой патологией, даже при наличии признаков персистенции заболевания;

– больные группы высокого риска рецидива опухоли при подтвержденной стойкой ремиссии после 5 лет супрессивной терапии тиреоидными гормонами.

Оценка группы риска рецидива ВДРЩЖ осуществляется индивидуально и основывается на следующих клиничко-морфологических критериях.

1. Группа низкого риска — солитарная опухоль T1 (менее 2 см) N0M0 без признаков экстра-тиреоидного распространения.

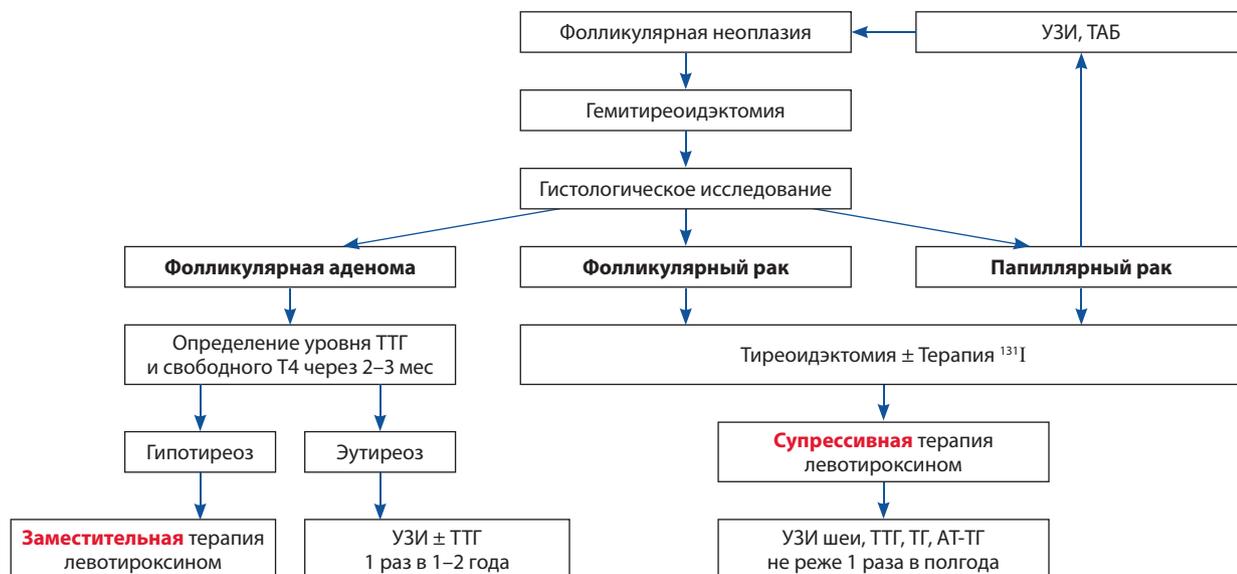
2. Группа среднего риска — T2N0M0 или первично-множественный T1N0M0.

3. Группа высокого риска — любой T3 и T4 или любой T при наличии N1 или M1, пациенты с персистенцией РЩЖ, пациенты после паллиативных операций.

При полном клиническом выздоровлении через 20 лет можно переходить на обычную заместительную терапию L-T4 с поддержанием низко-нормального уровня ТТГ ( $0,5$ – $1,0$  мЕд/л). Однако не стоит прекращать диспансерное наблюдение за пациентами в связи с тем, что рецидивы ВДРЩЖ описаны спустя 30 лет и более после первичного лечения.

#### Расчет дозировки и контроль

Как правило, у пациентов с опухолевой патологией ЩЖ до операции нет гипотиреоза и в этой ситуации очевидно назначение заместительной или супрессивной терапии, начиная со следующего дня после оперативного вмешательства, если спустя короткий срок после опера-



Тактика лечения при опухолях щитовидной железы

## Базовые принципы заместительной терапии гипотиреоза

Гипотиреоз легко диагностируется	Определение уровня ТТГ и свободного Т4 доступно в широкой клинической практике и относительно дешево
Продукция Т4 и Т3 — единственная жизненно важная функция ЩЖ	Дефицит кальцитонина компенсируется за счет его внетиреоидной продукции
Синтетический L-тироксин — точная химическая копия эндогенного	Молекула Т4 достаточно проста для химического синтеза и точно дозируется в таблетке в микрограммах; суточная продукция Т4 у здорового человека составляет около 80 мкг, при этом большая часть циркулирующего в крови Т3 образуется за счет периферического дейодирования Т4
Высокая биодоступность L-Т4 при пероральном приеме	Большая часть L-тироксина всасывается в верхнем и среднем отделе тонкой кишки; его биодоступность составляет около 75%*
Потребность в тироксине меняется редко	Основными факторами, которые могут изменить потребность в L-тироксине, являются изменение массы тела, наступление беременности и действие факторов, изменяющих его биодоступность*. Кроме того, если пациент получает неполную заместительную дозу L-тироксина, потребность в нем может увеличиться вследствие постепенного снижения эндогенной продукции тиреоидных гормонов тиреоидным остатком
Длительный период полужизни L-Т4 в плазме (около 7 дней)	Это позволяет легко моделировать эндогенную продукцию Т4 однократным приемом препарата. В отличие от секреции ТТГ и Т3, продукция Т4 практически лишена циркадианного ритма. Отсюда же — редкие однократные пропуски приема препарата, которые неизбежны при пожизненной терапии и существенно не сказываются на компенсации заболевания
ТТГ — точный критерий адекватности дозы L-тироксина	Продукция ТТГ и Т4 подчиняется принципу отрицательной обратной связи. Двукратное изменение в ту или иную сторону уровня свободного Т4 в крови приводит к 50-кратному изменению продукции ТТГ в противоположную сторону. В связи с этим изменения уровня ТТГ «улавливаются», даже когда уровень свободного Т4 еще находится в пределах референсного интервала (субклинические нарушения функции ЩЖ)
Относительная дешевизна препаратов L-Т4	По ценам на осень 2010 г. стоимость 1 месяца заместительной терапии гипотиреоза составляет 40–60 руб.

\* Многие факторы, в частности другие лекарственные препараты (карбонат кальция, сульфат железа, соевые белки и пр.), нарушение приема L-тироксина (прием с пищей, запивание кофе) и желудочно-кишечные заболевания (спру, ахлоридрия, хеликобактериоз) могут существенно изменить (чаще снизить) его биодоступность.

ции пациенту не планируется терапия радиоактивным йодом, которая осуществляется в гипотиреоидном состоянии при повышенном ТТГ. Расчетная доза L-Т4 для заместительной терапии составляет примерно 1,6 мкг на 1 кг веса пациента. Если необходим супрессивный режим лечения по поводу рака ЩЖ, исходно назначается подавляющая ТТГ ( $\leq 0,1$  мЕд/л) доза L-Т4: около 2–2,5 мкг на 1 кг веса пациента. Коррекция индивидуальной дозы L-Т4 начинается не ранее чем через 2 мес после начала приема препарата, при анализе уровня ТТГ крови. Через 2–3 мес после назначения расчетной дозы L-Т4 проводится определение уровня ТТГ, на основании которого доза препарата корректируется с шагом в 12,5–25 мкг: при сохранении повышенного ТТГ она повышается, при пониженном ТТГ — снижается. Если ТТГ снижен после тиреоидэктомии по поводу ВДРЩЖ, доза L-Т4 зачастую не меняется, поскольку именно подавленный ТТГ является в данном случае целью назначения препарата.

Важнейшим условием адекватной заместительной терапии гипотиреоза является точность выбранной дозировки препарата. L-Т4 является препаратом с очень узким терапевтическим диапазоном. То есть интервал между недостаточной (когда ТТГ повышен) и избыточной

(ТТГ снижен) дозой L-Т4 очень небольшой. Иногда он составляет всего 12,5–25 мкг. В этой связи, на компенсации гипотиреоза может отразиться дробление таблетки. Традиционно в СССР, а затем в РФ были наиболее распространены дозы L-Т4 в 50 и 100 мкг в одной таблетке. В такой ситуации, для того чтобы обеспечить индивидуальную и точную дозировку, приходится дробить препарат, порой выламывая по 1/4 и даже по 1/8 части таблетки. В последние годы ситуация существенно облегчилась тем, что на российском фармацевтическом рынке появилось большее число дозировок L-Т4. Препарат стал выпускаться в дозе 50, 75, 100, 125 и 150 мкг в одной таблетке. Для более точной гормональной коррекции стали появляться дозировки 88, 112, 137 мкг. В такой ситуации стал возможен точный индивидуальный подбор дозы препарата для заместительной, и, что особенно актуально, супрессивной терапии. В свою очередь это позволило существенно повысить качество терапии препаратами тиреоидных гормонов за счет 2 факторов: во-первых, за счет повышения точности дозирования вследствие отсутствия неточностей дробления таблетки, во-вторых, за счет повышения приверженности пациента к лечению (комплаентности), подразумевающему каждодневный прием 1 или 2 целых таблеток.

Если пациенту произведена частичная резекция ЩЖ, вопрос о необходимости назначения L-T4 с заместительной целью может быть решен на основе мониторинга уровня ТТГ в течение нескольких месяцев после операции. Так или иначе, если пациент находился под контролем, у него не может развиваться и существовать длительное время некомпенсированный гипотиреоз, при котором имеет смысл дробное назначение L-T4 с постепенным увеличением дозы.

После того как у пациента на фоне заместительной терапии L-T4 достигнут нормальный уровень ТТГ, контроль этого параметра проводится вначале 1 раз в полгода, далее ежегодно. Наблюдение пациентов, получивших комплексное лечение по поводу ВДРЩЖ, подразумевает более сложный комплекс диагностических мероприятий. Если пациенту выполнена органосохраняющая операция на ЩЖ, то, помимо контроля ТТГ на фоне терапии L-T4, необходим контроль состояния резидуальной тиреоидной ткани, в которой, несмотря на удаление большей части ЩЖ и развитие гипотиреоза, может развиваться рецидив заболевания.

Вопрос, который активно обсуждается последние годы, — целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии L-T4. Как указывалось, в соответствии с общепринятыми рекомендациями он должен поддерживаться в рамках референсного диапазона (0,4–4,0 мЕд/л). Тем не менее ряд руководств, базирясь на том факте, что среди здоровых людей с отсутствием антител к ЩЖ уровень ТТГ в 95% случаев не превышает 2,0 мЕд/л, предлагает рассматривать в качестве целевого именно такой низконормальный уровень ТТГ (0,5–1,0 мЕд/л). К сожалению, проспективные исследования, которые бы подтвердили или опровергли эти рекомендации, пока отсутствуют. Особняком в этом плане стоят работы, подтвердившие факт, что терапия L-T4, направленная на подавление уровня ТТГ (супрессивная терапия), положительно отражается на прогнозе у пациентов с ВДРЩЖ.

К основным объективным факторам, приводящим к необходимости изменения дозы L-T4, относятся: выраженная динамика массы тела, беременность и прогрессирование гипотиреоза у пациентов после органосохраняющих операций на ЩЖ. При значительном увеличении или уменьшении массы тела может произойти соответствующее изменение в потребности в L-T4, что отразится на уровне ТТГ. Это закономерно связано с изменением объема распределения препарата. Другой важнейшей ситуацией, требующей увеличения дозы L-T4 у пациенток с гипотиреозом любого генеза, является наступление беременности. У женщин с исходно компенсированным гипотиреозом дозу L-T4 необходимо на максимально ранних сроках беременности увеличивать примерно на 50% от исходной. Обычно она увеличивается на 50 мкг. Еще одним фактором, который может привести к изменению дозы

L-T4, служит прогрессирование гипотиреоза. В контексте послеоперационного гипотиреоза речь идет о состояниях после органосохраняющих операций. Изначально у пациента выявляется умеренный гипотиреоз, компенсируемый небольшой дозой L-тироксина, которая постепенно увеличивается и достигает полной заместительной по мере прогрессирования деструктивного процесса в остатке тиреоидной ткани. Такая ситуация типична для состояния, когда в тиреоидном остатке со временем развивается тиреоидит.

Еще одной группой пациентов, которая в аспекте заместительной терапии гипотиреоза традиционно рассматривается отдельно, являются лица с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Вопреки расхожему мнению, веских аргументов (данных проспективных контролируемых исследований) о том, что таким пациентам необходимо назначать меньшие дозы L-T4 и, соответственно, поддерживать более высокий уровень ТТГ, нет. Как указывалось выше, в этой ситуации (за исключением послеоперационного гипотиреоза) необходимо начинать терапию гипотиреоза с небольшой дозы L-T4, с ее постепенным повышением до необходимой. Для того, чтобы избежать передозировки и развития медикаментозного тиреотоксикоза у данной категории больных, необходим более частый контроль уровня ТТГ. Более того, если речь идет о больных ВДРЩЖ с сопутствующими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, супрессивная терапия L-T4 в этой ситуации несет потенциально больший риск, чем риск персистенции опухоли. В подобных ситуациях пациентам даже при подтвержденной персистенции заболевания проводится заместительная терапия с удержанием уровня в низко-нормальном диапазоне (целевые значения ТТГ 0,5–1,0 мЕд/л).

Для проведения по клиническим показаниям уточняющей диагностики («стимулированного» уровня ТТГ, радиоiodдиагностики) или терапии радиоактивным йодом у больных ВДРЩЖ нередко производится отмена тиреоидных гормонов, целью которой является достижение высокого уровня ТТГ в крови. В зарубежной практике для этого успешно применяется человеческий рекомбинантный ТТГ, введение которого позволяет избежать дискомфорта для пациентов состояния гипотиреоза. Препарат называется Тироген, но в РФ он пока не зарегистрирован. Отмена левотироксина осуществляется за месяц до диагностики/лечения. Для того чтобы минимизировать период гипотиреоза, иногда применяется следующая схема подготовки: пациент на месяц переводится на прием изоквивалентной дозы трийодтирона, который отменяется за 2 нед до диагностики/лечения. Если планируется диагностика или лечение радиоактивным йодом, то в целях повышения их эффективности весь период после отмены тиреоидных гормонов необходимо придерживаться не содержащей йод диеты.