

**В.В. ФАДЕЕВ**, д.м.н., замдиректора по научной работе ФГБГ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ

## ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Об актуальности проблемы гипотиреоза в клинической практике врачей абсолютно любых специальностей говорить не приходится. Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10–12% [6, 13, 16]. В последнее десятилетие появилось большое число работ, посвященных проблеме гипотиреоза, которые преобразили наши взгляды на всю патологию щитовидной железы. В первую очередь это связано с внедрением в клиническую практику современных препаратов тиреоидных гормонов. Действительно, на фоне относительно малообременительного приема этих препаратов гипотиреоз становится для пациента, по сути, не болезнью, а образом жизни, который практически не подразумевает особых ограничений. Так, гипотиреоз, по современным представлениям, перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения болезни Грейвса (диффузного токсического зоба) и терапии  $I^{131}$ , фактически став их целью. Наряду с этим гипотиреоз остается единственным неопровержимым и жизненно необходимым показанием для назначения препаратов тиреоидных гормонов.

*Ключевые слова: гипотиреоз, тиреотоксикоз, синтетические препараты, низконормальный диапазон*

### ■ ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ ГИПОТИРЕОЗА

Диагностика гипотиреоза, т. е. доказательство факта снижения функции щитовидной железы (ЩЖ), проста, весьма конкретна и доступна. Она подразумевает определение уровня ТТГ и Т4, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 – о явном, или манифестном, гипотиреозе. Значительно большую проблему представляет собой определение показаний для проведения этого исследования, поскольку хорошо известно, что клиническая картина гипотиреоза крайне неспецифична: даже «явные симптомы» могут не найти подтверждения при гормональном исследовании. Наряду с этим, явный гипотиреоз, сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ, иногда протекает бессимптомно. Если говорить о субклиническом гипотиреозе, то он в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет проявлений, которые бы позволили его заподо-

зрить. Сопоставив эти факты с тем, что, по данным многих проспективных исследований, даже субклинический гипотиреоз может иметь достаточно серьезные последствия [1], возникнет закономерный вопрос о целесообразности широкого использования гормонального исследования у лиц, не предъявляющих никаких жалоб, т. е. о скрининге гипотиреоза у взрослых. Если обратиться к последним, вышедшим в 2012 г. рекомендациям по диагностике и лечению гипотиреоза Американской ассоциации клинических эндокринологов, то они не поддерживают всеобщий скрининг взрослого населения на гипотиреоз, указывая лишь на то, что он целесообразен у лиц старше 60 лет – возрастная группа, в которой он чаще всего встречается [10]. Объясняется это, судя по всему, тем, что в результате скрининга преимущественно будет выявляться гипотиреоз субклинический, в отношении которого нет четких представлений о необходимости заместительной терапии. Отсюда возникает вопрос: есть ли основание активно выявлять заболевание, в отношении которого четко не разработана врачебная тактика. С другой стороны, если рассматривать все варианты нарушения функции ЩЖ, как явные, так и манифестные, включая как гипотиреоз, так и

тиреотоксикоз, проведение скрининговой оценки уровня ТТГ как минимум в госпитальной выборке, т. е. среди лиц, уже обратившихся за медицинской помощью, на наш взгляд, вполне оправданно, и для этого есть следующие основания.

1. Распространенность различных нарушений функции ЩЖ значительна.

2. Явный гипотиреоз и тиреотоксикоз имеют хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья. При этом субклинический гипотиреоз имеет тенденцию прогрессировать до манифестного, особенно у лиц с циркулирующими антителами к ЩЖ. Кроме того, субклинический гипотиреоз может быть ассоциирован с обратимой на фоне заместительной терапии гиперхолестеринемией, особенно в тех случаях, когда уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л; у части пациентов субклинический гипотиреоз сопровождается рядом обратимых симптомов, в т. ч. когнитивными нарушениями. Субклинический тиреотоксикоз у пожилых лиц сопровождается повышенным риском мерцания предсердий и снижения минеральной плотности костной ткани, особенно если речь идет о женщинах постменопаузального возраста.

3. Определение уровня ТТГ является точным, широко доступным, надежным и относительно недорогим тестом для диагностики любых вариантов нарушения функции ЩЖ.

4. Имеются эффективные методы лечения как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза.

В исследовании Danese M.D. et al. [7] изучалась экономическая эффективность скрининга гипотиреоза у взрослых с учетом стоимости скрининга и экономической выгоды от раннего назначения L-T4. В результате было показано, что соотношение затрат и эффективности такого скрининга значительно не отличается от стандартных, принятых в клинической медицине скрининговых процедур.

Следует заметить, что на сегодняшний день, т. е. в ситуации, когда скрининг на гипотиреоз у взрослых еще не получил распространения, определение уровня ТТГ является наиболее часто проводимым гормональным исследованием. Так, по данным рынка тест-систем для определения уровня ТТГ, в Великобритании с населением 59 млн человек еже-

годно производится около 9–10 млн определений уровня этого гормона [11].

## ■ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

До середины XX в. 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, формировались в период, когда еще не

**■ Необходимость проведения скрининговой оценки уровня ТТГ среди лиц, обратившихся за медицинской помощью, обусловлено высокой распространенностью различных нарушений функции ЩЖ и неблагоприятными последствиями**

было современных препаратов левотироксина (L-T4). В этой связи в отношении любого заболевания ЩЖ, даже такого тяжелого, как рак, существовал и, к сожалению, продолжает существовать постулат (часто подсознательный) о том, что гипотиреоз является тяжелым, если не сказать фатальным, осложнением этих заболеваний (например, аутоиммунного тиреоидита) или методов их лечения (болезни Грейвса, рака, многоузлового зоба). Безусловно, такой подход был вполне оправдан в ситуации, когда в распоряжении эндокринологов был один только экстракт ЩЖ животных. Появление точно дозированных синтетических препаратов тиреоидных гормонов в корне изменило представление о лечении заболеваний ЩЖ. Тем не менее до настоящего времени приходится сталкиваться с подходами, при которых сами по себе лечебные вмешательства,

направленные, по мнению их разработчиков, на предотвращение гипотиреоза (иммуносупрессоры, глюкокортикоиды и плазмаферез при АИТ) или на сохранение эутиреоза (органосохраняющие операции при раке, «экономные» резекции ЩЖ при болезни Грейвса), оказываются в сотни раз опаснее (рецидив тиреотоксикоза, метастазирование рака и т. д.), чем гипотиреоз, который на фоне приема современных препаратов L-T4 становится для пациента, как указывалось, не заболеванием, а образом жизни [14, 15]. Современные точно дозированные синтетические препараты L-T4 по структуре не отличаются от T4 человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего один раз в день. В ряду других эндокринных заболеваний, требующих хронической заместительной терапии (сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия L-T4 при гипотиреозе справедливо считается золотым стандартом. Для этого есть несколько причин.

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

2. Единственной жизненно важной 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 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 некоторых лекарственных препаратов).

5. Высокая биодоступность L-T4 при пероральном приеме.

6. Длительный период полужизни L-T4 в плазме (около 7 сут.).

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

8. Относительная дешевизна препаратов L-T4.

9. Качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-T4, практически незначительно отличается от такового для лиц без гипотиреоза.

**■ Золотым стандартом лечения гипотиреоза считается терапия левотироксином (L-T4). Современные синтетические препараты L-T4 по структуре не отличаются от T4 человека и позволяют эффективно поддерживать эутиреоз при однократном приеме препарата в сутки**

Последнее положение получило подтверждение как многолетней клинической практикой, так и длительными проспективными исследованиями. Так, в популяционное исследование Peterson K. et al. [14], которое продолжалось на протяжении 12 лет (с 1968–1969 по 1980–1981 гг.), были включены 1 462 женщины среднего возраста, среди которых 29 в течение 1–28 лет получали заместительную терапию L-T4 по поводу гипотиреоза. 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 L-T4, и в контрольной группе (n = 968).

Эти данные во многом и определяют развитие современной тиреологии, и через их призму необходимо смотреть на многие заболевания ЩЖ. Так, если гипотиреоз в 40–70-е гг. рассматривался как одно из осложнений лечения болезни Грейвса (операции или I<sup>131</sup>), 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 ежедневного приема L-T4. Именно эти данные позволили внедрить в клиническую практику во всем мире алгоритм лечения высокодифференцированного рака ЩЖ, подразумевающий полное

удаление из организма тиреоидной ткани (удаление всей железы и аблативная терапия I-131).

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и подробно обсуждаются во многих руководствах [3, 9]. Суммировать их можно следующим образом.

1. Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительны препараты L-T4.

2. Эутиреоз у взрослых обычно достигается назначением L-T4 в дозе 1,6 мкг/кг массы тела в день. Потребность в L-T4 у детей значительно выше и может достигать 4 мкг/кг в день. Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально, в зависимости от возраста, веса тела и наличия сопутствующей патологии сердца.

3. Потребность в L-T4 с возрастом снижается. Некоторые пожилые люди могут получать менее 1 мкг/кг L-T4 в день.

4. Потребность в L-T4 увеличивается во время беременности. Оценка функции ЩЖ у беременных женщин проводится не реже одного раза в 6–8 нед., при этом целевой уровень ТТГ в первом триместре составляет 0,1–2,5 мЕд/л, а во втором и третьем – 0,1–3,0 мЕд/л.

5. У женщин с гипотиреозом в постменопаузе, которым назначается заместительная терапия эстрогенами, для поддержания нормального уровня ТТГ может понадобиться увеличение дозы L-T4.

6. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах нормы (0,4–4,0 мМЕ/л).

7. Целью заместительной терапии вторичного гипотиреоза является поддержание уровня Т4 крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя.

8. Уровень ТТГ медленно меняется после изменения дозы L-T4; его исследуют не ранее чем через 6–8 нед. после этого.

9. Пациентам, получающим подобранную дозу L-T4, рекомендуется ежегодно исследовать уровень ТТГ. На уровне ТТГ не сказывается время забора крови и интервал после приема L-T4.

10. L-T4 должен приниматься натощак в одно и то же время суток и как минимум с интервалом в

4 ч до или после приема других препаратов или витаминов.

11. Прием таких препаратов и соединений, как холестирамин, железа сульфат, соевые белки, сульфат и антациды, содержащие гидроксид алюминия, которые снижают абсорбцию L-T4, может потребовать увеличения его дозы.

12. Увеличение дозы L-T4 может понадобиться при приеме пациентом рифампина и антиконвульсантов, которые изменяют метаболизм гормона.

Хорошо известно, что значительно хуже выполняются рекомендации по приему сразу нескольких препаратов либо при необходимости сложного дробления таблеток. Например, при ограниченном 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. В России в настоящее время зарегистрированы 9 дозировок Эутирокса: 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг в одной таблетке, что позволяет подобрать максимально точную дозу препарата, существенно облегчает подбор терапии и обеспечивает лучшую компенсацию гипотиреоза.

## ■ ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в организме уровня тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям. На сегодняшний день единственными клетками, реакция которых на уровень тиреоидных гормонов в организме может быть измерена количественно, т. е. объективно, являются тиротропоциты аденогипофиза. Как указано выше, целью заместительной терапии является стойкое поддержание уровня ТТГ в пределах нормы (0,4–4,0 мЕд/л). Здесь следует указать на то, что на протяжении последних 10 лет активно обсуждается вопрос о том, что более физиологичным следует считать поддержание уровня ТТГ в т. н. низконормальном диапазоне: 0,4–2,0 мЕд/л. Обсуждение этого вопроса закономерно вытекает из каждодневной клинической практики. Совершенно очевидно,

что у одного и того же пациента уровень ТТГ может сохраняться в пределах нормы (0,4–4,0 мЕд/л) при назначении ему разных доз L-T4. Какую дозу L-T4 предпочесть, если уровень ТТГ остается нормальным как при назначении 100 мкг, так и при назначении 125 мкг в день? На 25 мкг больше или меньше? Рассуждения о т. н. низконормальном уровне ТТГ базируются на том факте, что у подавляющего большинства людей уровень ТТГ в норме как раз и составляет 0,4–2,0 мМЕ/л. Как было показано в Викгемском исследовании, уровень ТТГ более 2,0 мМЕ/л ассоциирован с повышенным риском развития гипотиреоза у носителей антител к ЩЖ [17]. Интересны результаты крупного популяционного исследования NHANES-III [8]. В него вошли 17 353 жителя США в возрасте старше 12 лет. После исключения всех лиц с тиреоидной патологией (зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз и др.), принимающих препараты, влияющие на функцию ЩЖ, андрогенов и эстрогенов, а также беременных женщин была сформирована референтная популяция, состоящая из 13 344 человек. В этой популяции средний уровень ТТГ составил 1,5 мМЕ/л (95%-ный доверительный интервал, 1,46–1,54 мМЕ/л). Таким образом, в норме (США – регион с нормальным йодным обеспечением) истинный средний уровень ТТГ с 95%-ной вероятностью лежит в узком интервале между 1,46 и 1,54 мМЕ/л. Тем не менее на сегодняшний день доказательств того, что поддержание уровня ТТГ в низконормальном диапазоне имеет какие-либо преимущества, нет [10].

В последние 10–15 лет вновь возрос интерес к использованию при гипотиреозе комбинированной терапии препаратов L-T4 и L-T3, предпосылкой чему явились некоторые клинические и экспериментальные исследования [5]. Тем не менее эти работы на сегодняшний день еще не получили окончательной клинической оценки.

### ■ ЯТРОГЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Среди всех случаев первичного гипотиреоза не менее трети приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на ЩЖ или после терапии радиоактивным  $I^{131}$  [16]. Здесь хоте-

лось бы остановиться на наиболее актуальной проблеме – послеоперационном гипотиреозе в результате операций по поводу болезни Грейвса (диффузного токсического зоба).

**■ Целью оперативного лечения болезни Грейвса является удаление всей ЩЖ, которое гарантирует невозможность сохранения (рецидива) тиреотоксикоза. Использование такого подхода к лечению болезни Грейвса стало возможным после внедрения в клиническую практику современных препаратов L-T4**

В многочисленных исследованиях, которые изучали отдаленный катамнез пациентов, прооперированных на ЩЖ, было совершенно закономерно показано, что вероятность развития послеоперационного гипотиреоза зависит от объема оперативного вмешательства. Если в целом говорить об общих тенденциях лечения токсического зоба – как болезни Грейвса, так и многоузлового токсического, то хирургическое лечение по поводу этих заболеваний предпринимается все реже, за исключением стран, в которых традиционно доминирует этот метод лечения, в т. ч. нашей. Основным же методом лечения токсического зоба на протяжении последних нескольких десятилетий стала терапия  $I^{131}$ .

Прежде всего нужно сказать о том, что болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). Следует подчеркнуть, что при болезни Грейвса ЩЖ является мишенью (одной из мишеней) для антител, которые вырабатываются иммунной системой. В связи с этим ни оперативное лечение, ни терапия радиоактивным йодом не являются этиотропными, т. е. направленными на первопричину заболевания, а подразумевают лишь удаление из организма гиперфункционирующей ЩЖ, которое практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса. До того, как был выяснен патогенез

болезни Грейвса, идеология хирургического лечения этого заболевания выглядела следующим образом: у пациента с тиреотоксикозом чаще всего выявлялось увеличение размера ЩЖ, и для того, чтобы нормализовать уровень тиреоидных гормонов, нужно удалить часть органа. Наиболее распространенной операцией была и остается в нашей стране до сих пор субтотальная резекция ЩЖ. В дальнейшем стало очевидно, что болезнь Грейвса – это системное аутоиммунное заболевание, а оставление при субтотальной резекции части ЩЖ – это оставление в организме мишени для стимулирующих антител, что приводит к рецидиву тиреотоксикоза. Поскольку удаление части железы практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса, прогнозируемых исходов у оперативного лечения болезни Грейвса может быть только два:

1. При сохранении большого тиреоидного остатка у пациента, вследствие воздействия на него стимулирующих антител, развивается рецидив тиреотоксикоза; в данном случае традиционно используется термин «рецидив», хотя, по сути дела, речь идет о продолжении заболевания.

2. При удалении всей ЩЖ или большей ее части у пациента развивается гипотиреоз, поскольку из организма удаляется мишень для антител.

В ряде случаев после частичного удаления ЩЖ, видимо, вследствие спонтанной иммунологической ремиссии, какое-то время сохраняется эутиреоз. Такой исход оперативного лечения, наряду с тем, что бывает относительно редко, невозможно прогнозировать у отдельных пациентов. Таким образом, единственным одновременно благоприятным и прогнозируемым исходом и целью оперативного

лечения болезни Грейвса является удаление всей ЩЖ, гарантирующее невозможность сохранения (рецидива) тиреотоксикоза. Такой подход к лечению болезни Грейвса стал принципиально возможен после того, как в клиническую практику были внедрены современные препараты L-T4 и были разработаны принципы лечения гипотиреоза, которые подробно описаны выше. По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора при болезни Грейвса (золотым стандартом) стала тиреоидэктомия. Если эти операции проводятся в специализированных учреждениях, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) немногим превышает таковой при субтотальной резекции. Так, Barakate M.S. et al. [4] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 1 365 пациентов с болезнью Грейвса, прооперированных в интервале между 1957 и 2000 гг. За этот период у 1 246 больных была произведена субтотальная резекция ЩЖ, а у 119 – тиреоидэктомия. При анализе отдаленных последствий хирургического лечения доля стойких осложнений между двумя группами не отличалась. Авторы делают вывод о том, что субтотальная резекция ЩЖ по поводу болезни Грейвса имеет непредсказуемый результат (часто рецидив тиреотоксикоза, часто послеоперационный гипотиреоз, очень редко сохранение стойкого эутиреоза) и одинаковый риск послеоперационных осложнений с тиреоидэктомией, в связи с чем на сегодняшний день проведение субтотальных резекций ЩЖ по поводу болезни Грейвса логически (исходя из патогенеза заболевания) и практически не обосновано.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко И.А., Фадеев В.В. // Пробл. эндокринологии. 2002. Т. 48. №2. С. 13–22.
2. Фадеев В.В., Лесникова С.В. // Пробл. эндокринологии. 2003. Т. 49. №2. С. 23–31.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: руководство для врачей. М.: РКИ Северо пресс, 2002.
4. Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T.S. et al. // ANZ J. Surg. 2002. Vol. 72. P. 321–324.
5. Bunevičius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R., Prange A.J. // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 424–429.
6. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 526–534.
7. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L., Powe N.R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. №9. P. 2993–3001.
8. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 489–499.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.