



Синдром гипотиреоза: трудности диагностики и лечения

На сегодняшний день гипотиреоз является одним из частых нарушений функции щитовидной железы. Тем не менее диагноз нередко ставится с большим опозданием даже при выраженной симптоматике, а терапевтические возможности используются не в той мере, в какой это необходимо.

Трудностям диагностики и лечения гипотиреоза была посвящена лекция Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН, заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, состоявшаяся в рамках Школы профессора Н.А. Петуниной «Терапевтическое ведение пациентов с заболеванием щитовидной железы» (Москва, 6 сентября 2024 г.). Особый акцент был сделан на диагностике и лечении более трудных категорий больных, к которым относятся пожилые и беременные.

Сделав краткий экскурс в историю, профессор Н.А. Петунина отметила, что гипотиреоз впервые был описан В. Галлом в 1873 г. Пять лет спустя, в 1878 г., В. Орд предложил термин «микседема» (слизистый отек) и опубликовал первую фотографию пациента с микседемой^{1,2}. На сегодняшний день гипотиреоз рассматривают как клинический синдром, который обусловлен гипопункцией щитовидной железы и характеризуется сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови. При этом принято различать субклинический (легкий и выраженный) и манифестный (осложненный и неосложненный) гипотиреоз. Под субклиническим гипотиреозом понимают преимущественно лабораторный синдром, когда на фоне повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови отмечаются нормальные уровни свободного тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃). «Если у большинства экспертов необходимость назначения заместительной терапии при

выраженном субклиническом гипотиреозе не вызывает сомнений, то вопрос о лечении легкого субклинического гипотиреоза остается предметом оживленных дискуссий», – подчеркнула профессор Н.А. Петунина.

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность субклинического гипотиреоза составляет 130 человек на 1000 населения, манифестного – 8 человек на 1000 населения. Частота встречаемости патологии определяется не только полом, но и возрастом больных. Так, субклинический гипотиреоз выявляется порядка у 10,0% женщин и 3,0% мужчин, манифестный гипотиреоз – у 2,0% женщин и 0,2% мужчин. Среди лиц старше 60 лет манифестный гипотиреоз имеет место у 6,0% женщин и 2,5% мужчин.

Более частой причиной развития гипотиреоза считается аутоиммунный тиреоидит, диагностическими критериями которого выступают первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический), наличие антител

в ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии. К причинам развития гипотиреоза также относят хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы и ее абляцию.

Современные алгоритмы ведения больных гипотиреозом прописаны в международных и российских клинических рекомендациях. По словам профессора Н.А. Петуниной, в динамике лет публиковались рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации, консенсусы Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидологической ассоциации, в которых затрагивались разные аспекты лечения заболевания. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов вышли в свет в 2021 г.

Считается, что определенные трудности в диагностике заболевания могут возникнуть у пожилых пациентов, поскольку симптомы физиологического старения и гипотиреоза зачастую схожи. Так, пожилой возраст

¹ Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2020; 7: 96–107.

² Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. J. Thyroid Res. 2011; 2011: 809341.



Школа профессора Н.А. Петуниной «Терапевтическое ведение пациентов с заболеванием щитовидной железы»

ассоциируется с физиологическими изменениями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, наличием коморбидности и сопутствующих гериаτρических синдромов, снижением функции всех органов и систем. В частности, с возрастом иммунная система претерпевает серию событий в виде ремоделирования и реструктуризации, затрагивающих как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Данный процесс, получивший название «иммуностарение», «иммунопауза» или «иммунная дисрегуляция», подразумевает под собой три главных события, к каковым относятся снижение иммунного ответа, усиление воспалительных и окислительных процессов, производство и высвобождение аутоантител³. Однако носительство аутоантител не всегда сопровождается увеличением частоты возникновения аутоиммунных заболеваний в пожилом возрасте, поскольку повышенная продукция периферических Т-регуляторных клеток (CD4, CD25) может противодействовать образованию аутоантител, защищая от развития аутоиммунных заболеваний³. Согласно данным, представленным академиком Г.А. Мельниченко и профессором В.В. Фадеевым, в клинической картине у лиц с нарушением функции щитовидной железы старше 65 лет отмечаются снижение массы щитовидной железы, меньший размер фолликулов, более каудальное расположение, усиление фиброза и образование узлов.

В отношении лабораторных показателей установлено, что с возрастом уровень сывороточного ТТГ сдвигается к более высоким значениям. В крупных долгосрочных исследованиях с участием лиц пожилого возраста уровень ТТГ увеличивался на 13% (0,32 мЕд/л)

за 13 лет или не изменялся в течение шести-семи лет. В старшей возрастной группе наблюдалась более высокая изменчивость показателя.

На сегодняшний день уже не вызывает сомнений влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. С одной стороны, тиреоидные гормоны увеличивают частоту сердечных сокращений и сердечный выброс, за счет чего возрастает потребность миокарда в кислороде. С другой стороны, повышенная сократимость миокарда снижает конечный диастолический объем и системное сосудистое сопротивление, уменьшая потребность миокарда в кислороде. Это можно рассматривать в качестве возможного объяснения того факта, что назначение заместительной терапии левотироксином (L-T₄) пациентам со стенокардией в 45% случаев не изменяет ее течение. Применение неадекватно высокой стартовой дозы левотироксина пациентами с манифестным гипотиреозом может привести к появлению симптомов ишемической болезни сердца. В этом случае показаны снижение дозы препарата, исследование коронарного кровотока и оптимизация лечения исходной патологии миокарда.

Связь между сердечной недостаточностью и дисфункцией щитовидной железы оценивалась в шести проспективных когортных исследованиях с участием 25 тыс. человек. Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что риск развития сердечной недостаточности возрастал при уровне ТТГ более 10,0 мЕд/л и менее 0,1 мЕд/л. «Представленные данные демонстрируют, что субклинический гипотиреоз также ассоциирован с возрастанием риска развития сердечной недостаточности», – уточнила профессор Н.А. Петунина.

В то же время установлено, что заместительная терапия левотироксином при гипотиреозе снижает риск прогрессирования дисфункции левого желудочка, улучшает систолическую и диастолическую функции, эндотелиальную функцию, тем самым увеличивая сердечный выброс и ударный объем⁴. У больных гипотиреозом также нередко снижается минеральная плотность костной ткани и, следовательно, повышается риск остеопоротических переломов. Так, максимальный риск остеопоротических переломов отмечался при значениях ТТГ менее 0,03 мЕд/л и более 4,0 мЕд/л⁵.

Результаты исследований показывают, что от 15 до 27% пациентов получают повышенные дозы левотироксина. Именно поэтому вопросы безопасности терапии левотироксином постоянно находятся в фокусе внимания исследователей.

Возвращаясь к проблеме диагностики гипотиреоза, профессор Н.А. Петунина отметила, что в большинстве случаев патология имеет неспецифическую клиническую картину и может протекать моносимптомно под маской другого заболевания. В связи с этим у 3–5% больных неэндокринологических отделений может иметь место недиагностированный гипотиреоз. Первичный гипотиреоз может маскироваться под кардиологическими (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца), гастроэнтерологическими (запор, гепатит), ревматологическими (полиартрит, полисиновит, полиартроз), гематологическими (железодефицитная, В₁₂- и фолиевоедефицитная анемия), хирургическими (желчнокаменная болезнь) и гинекологическими (поликистоз яичников,

³ Watad A., Bragazzi N.L., Adawi M., et al. Autoimmunity in the elderly: insights from basic science and clinics – a mini-review. *Gerontology*. 2017; 63 (6): 515–523.

⁴ Udovicic M., Pena R.H., Patham B., et al. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2017; 13 (2): 55–59.

⁵ Teng W., Kahaly G.J. *Levothyroxine and Bone*, 2021.



миома матки, меноррагии, аменорея, гирсутизм и др.) патологиями. Окончательный диагноз «гипотиреоз» устанавливается на основании результатов лабораторных исследований. Прежде всего определяется уровень ТТГ, который в норме должен составлять от 0,4 до 4,0 мЕд/л. При уровне ТТГ более 4,0 мЕд/л необходимо определить уровень свободного T_4 . Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации ТТГ при нормальном уровне свободного T_4 . Отличительной чертой манифестного гипотиреоза будет повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации T_4 . При вторичном гипотиреозе отмечается снижение не только уровня T_4 , но и уровня ТТГ. В ряде случаев значения ТТГ могут не выходить за пределы референсных, однако биологическая активность гормона сокращается. Решить проблему несвоевременного выявления патологии могли бы программы скрининга. Однако в настоящее время только некоторые международные ассоциации предложили проводить скрининг патологии щитовидной железы у взрослого населения. Так, эксперты Американской тиреологической ассоциации советуют проводить скрининг ТТГ каждые пять лет у мужчин и женщин старше 35 лет. Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует проводить скрининг у пожилых пациентов, особенно у женщин. Американская академия семейных врачей делает акцент на скрининге у пациенток старше 60 лет. Показаниями для исследования уровня ТТГ в сыворотке крови служат выявление нарушений функции щитовидной железы, контроль адекватности дозы заместительной терапии, наличие родственников первой линии с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, наличие аутоиммунных заболеваний (сахарный

диабет 1 типа, первичная надпочечниковая недостаточность, пернициозная анемия, витилиго, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) и гиперлипидемии, особенно у лиц молодого возраста, облучение области шеи в анамнезе, в том числе с использованием радиоактивного йода, наличие психических заболеваний, прием амиодарона или лития. Уровень ТТГ в сыворотке крови необходимо определять и у пациентов с такими диагнозами, как анемия, застойная сердечная недостаточность, деменция, запор, дисменорея, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. Что может оказать влияние на уровень ТТГ?

Как уже отмечалось ранее, на уровень ТТГ могут влиять возраст и пол. Так, верхняя граница нормы ТТГ у лиц в возрасте от 50 до 59 лет составляет 4,5 мЕд/л, у лиц старше 80 лет – 7,5 мЕд/л⁶. Немаловажными признаны раса и уровень потребления йода. Известно также, что уровень ТТГ находится ближе к верхней границе нормы у лиц с ожирением и коррелирует с индексом массы тела. Физиологическое преходящее повышение уровня ТТГ может быть обусловлено периодом выздоровления после тяжелого заболевания, не связанного с патологией щитовидной железы, и после различных форм тиреоидита, отменой постоянной терапии T_4 у пациентов с эутиреозом, дефицитом йода, зимним периодом. Увеличенный уровень ТТГ может наблюдаться при нелеченой надпочечниковой недостаточности, наличии гетерофильных антител или феномене макротиротропинемии (макро-ТТГ).

У пожилых пациентов следует проводить дифференциальную диагностику субклинического гипотиреоза и нетиреоидного заболевания. У пожилых гораздо чаще, чем у молодых, встречается синдром эутиреоидной патоло-

гии, под которым понимают симптомокомплекс, развивающийся при различных критических состояниях и характеризующийся изменением функциональной активности оси «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» в отсутствие каких-либо признаков заболевания щитовидной железы. При наличии синдрома эутиреоидной патологии на фоне недавно перенесенных острых заболеваний исследование ТТГ нужно повторить через два-три месяца после выздоровления.

Далее профессор Н.А. Петунина коснулась вопросов терапии гипотиреоза. Золотым стандартом лечения патологии остается заместительная терапия левотироксином натрия, синтетическим левовращающимся изомером тироксина. Данная концепция была сформулирована еще в 70-х гг. прошлого века, после открытия Л. Браверманом и К. Стерлингом периферической конверсии тироксина в трийодтиронин. Целью заместительной терапии является достижение целевого ТТГ и купирование симптомов, ассоциированных с гипотиреозом.

Заместительную терапию левотироксином должны получать пациенты с манифестным гипотиреозом, беременные или планирующие беременность с любым типом гипотиреоза, а также лица с уровнем ТТГ более 10,0 мЕд/л. При субклиническом гипотиреозе заместительная терапия $L-T_4$ показана пациентам моложе 70 лет с симптомами или признаками гипотиреоза, уровнем ТТГ более 7,0 мЕд/л, наличием зоба, высоким сердечно-сосудистым риском (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дислипидемия). Начинать заместительную терапию следует либо со стартовой расчетной дозы левотироксина натрия (1,6–1,8 мкг/кг), либо с небольших доз (12,5–25,0 мкг) с постепенной

⁶ Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al. Serum TSH, T_4 , and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (2): 489–499.



Школа профессора Н.А. Петуниной «Терапевтическое ведение пациентов с заболеванием щитовидной железы»

их титрацией. Левотироксин натрия в дозе 1,6–1,8 мкг/кг показан пациентам с послеоперационным или пострadiационным гипотиреозом. Стратегия назначения малых доз левотироксина с постепенной титрацией обязательна для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и старше 55–60 лет.

Мониторинг состояния пациентов с первичным гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T₄, предусматривает контроль уровня ТТГ через шесть – восемь недель от начала терапии или последнего изменения дозы препарата. По достижении эутиреоза контроль осуществляется через 6 и 12 месяцев, далее – один раз в год или чаще, если этого требует клиническая картина. У пациентов с центральным гипотиреозом уровень свободного Т₄ контролируется через шесть – восемь недель от начала терапии.

Особый вопрос – лечение женщин репродуктивного возраста и беременных с тиреоидной дисфункцией. По словам профессора Н.А. Петуниной, в международных и отечественных руководствах пересмотрены рекомендации по коррекции тиреоидной дисфункции у женщин репродуктивного возраста и беременных. Согласно рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у беременных 2017 г., при значениях ТТГ от 2,5 до 10,0 мЕд/л решение о назначении левотироксина натрия будет зависеть от наличия или отсутствия антител к ткани щитовидной железы, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В отсутствие АТ-ТПО при уровне ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л нет оснований для проведения заместительной терапии, при уровне ТТГ от 4,0 до 10,0 мЕд/л имеются все

основания для назначения такой терапии. При наличии АТ-ТПО левотироксин натрия может быть показан пациентам с концентрацией ТТГ от 2,5 до 4,0 и от 4,0 до 10,0 мЕд/л.

Заместительная терапия левотироксином натрия рекомендуется всем женщинам с субклиническим гипотиреозом и уровнем ТТГ более 4,0 мЕд/л, планирующим беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Эксперты Европейской тиреоидологической ассоциации предлагают рассмотреть возможность назначения малых доз (25–50 мкг) левотироксина натрия при планировании беременности с помощью ВРТ некоторым женщинам с положительным тестом на АТ-ТПО, особенно при наличии таких факторов риска, как возраст старше 35 лет и анамнез привычного невынашивания.

У большинства больных лечение приводит к контролю над гипотиреозом. Сложности с компенсацией заболевания в первую очередь возникают из-за низкой комплаентности, обусловленной режимом приема L-T₄, который прописан в клинических рекомендациях. Так, согласно руководству Российской ассоциации эндокринологов, данный препарат следует принимать утром натощак не менее чем за 30–40 минут до еды, оптимально – за 60 минут до еды. Если в утренние часы также необходимо принимать препараты, которые могут повлиять на всасываемость левотироксина натрия (кальция карбонат, железа сульфат), необходимо соблюдать интервал между приемом около четырех часов.

Следует также помнить, что на биодоступность и дозу левотироксина помимо времени при-

ема и беременности способны влиять выраженные колебания веса, возраст, заболевания желудочно-кишечного тракта, прием нутриентов, содержащих металлы, кальций, и других препаратов, влияющих на всасываемость левотироксина, а также рН среды^{7,8}.

Препараты левотироксина натрия различаются биодоступностью, поэтому при смене препаратов необходим дополнительный контроль уровня ТТГ.

По-разному влияют на стабильность левотироксина натрия и наполнители. Влияние наполнителя на стабильность левотироксина оценивалось в условиях искусственного старения⁹. Установлено, что препарат левотироксина, в состав которого входит лактоза, быстрее снижал свою активность по сравнению с препаратом, изготовленным с использованием двухосновного фосфата кальция. У препарата, содержащего лактозу, за шесть месяцев активность действующего вещества уменьшилась примерно на 30%, что сопровождалось значительным накоплением влаги (0,8–5,0%). При аналогичных условиях хранения снижение активности левотироксина натрия в препарате, произведенном с двухосновным фосфатом кальция, составило лишь 15%. Таким образом, наполнитель с лактозой уступил преимуществу двухосновному фосфату кальция. Это особенно важно для пациентов с гипотиреозом, страдающих лактазной недостаточностью.

В заключение профессор Н.А. Петунина отметила, что сейчас с уверенностью можно говорить о том, что появились новые возможности более детально осуществлять персонализированный выбор лечения. ☺

Подготовила С. Евстафьева

⁷ Skelin M., Lucijanić T., Klarić D.A., et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. Clin. Ther. 2017; 39 (2): 378–403.

⁸ Virili C., Antonelli A., Santaguida M.G., et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. Endocr. Rev. 2019; 40 (1): 118–136.

⁹ Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003; 264 (1–2): 35–43.