



Гипотиреоз – часто нераспознаваемый синдром

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

Гипотиреоз актуален в практике врачей любой специальности. Это одно из наиболее частых эндокринных заболеваний, для которого характерны неспецифичные клинические проявления. Современные синтетические препараты для заместительной терапии гипотиреоза не только полностью компенсируют дефицит тиреоидных гормонов, но и практически не требуют каких-либо ограничений в образе жизни больных.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин натрия, L-Тироксин

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов. Стойкое снижение синтеза и секреции тиреоидных гормонов принято называть первичным гипотиреозом. Наиболее частой его причиной считается хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Патология также может развиваться вследствие операций на щитовидной железе – послеоперационный гипотиреоз, терапии радиоактивным йодом – пострадиационный гипотиреоз, инфекционного процесса, при исходе подострого, послеродового тиреоидита. Дети, рожденные с дисгенезией или агенезией щитовидной железы, имеют врожденный гипотиреоз. Согласно результатам эпидемиологических исследований, первичный гипотиреоз – наиболее часто встречающаяся патология щитовидной железы [1, 2]. Так, по результатам Викгемского исследования, в котором проводился мониторинг случайной выборки взрослого населения, с 1972 по 1974 г. частота встречаемости гипотиреоза составляла три случая на 1000 человек, через 20 лет – увеличилась до 14 случаев на 1000 человек [3]. А. Carle и соавт. (2009) установили, что заболеваемость первичным гипотиреозом достигает 32,8 на 100 тыс.

человек в год. На фоне аутоиммунного тиреоидита патология развивается в 84% случаев. При этом как частота заболеваемости, так и распространенность гипотиреоза у женщин в три – девять раз выше, чем у мужчин [4]. Хронический АИТ, или тиреоидит Хашимото, впервые был описан в 1912 г. У пациентов отмечаются специфические изменения ткани щитовидной железы, такие как лимфоидная инфильтрация, деструкция эпителиальных клеток, фиброзная пролиферация, с последующим ее замещением. Постепенное разрушение ткани щитовидной железы является следствием аутоиммунного воспаления. Аутоиммунный тиреоидит может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, например в рамках полигландулярного синдрома. Диагностическое значение при АИТ имеет исследование разных антититиреоидных антител. Наименее значимы в нарушении структуры щитовидной железы аутоантитела к тиреоглобулину. Они определяются в сыворотке крови у 4–6% здоровой популяции. Более специфичными для диагностики АИТ являются антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО). Они вызывают цитотоксические изменения

в фолликулярных элементах щитовидной железы. При этом прослеживается четкая связь между титром антител к ТПО и степенью гистологических изменений ткани железы [1, 3–8].

Изучение генов системы HLA позволило выявить связь между АИТ и такими генами, как HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR5. HLA-DR5 влияет на высвобождение простагландинов Т-супрессорами, HLA-DR3 активизирует хелперную функцию Т-лимфоцитов [9].

При АИТ основной причиной развития гипотиреоза является апоптоз фолликулярных клеток щитовидной железы. Патологический процесс реализуется через определенные клоны Т-лимфоцитов (Т-киллеров) (возможно, патологические, возможно, вследствие нарушения функции Т-супрессоров). Т-лимфоциты совместно с антититиреоидными антителами разрушают фолликулярные клетки, что приводит к уменьшению функциональной ткани щитовидной железы. Деструктивный процесс утяжеляется цитокинной и лимфокинной активностью в очаге воспаления. Гипотиреоз при АИТ развивается постепенно. Клиническая картина достаточно гетерогенна и неспецифична. Длительное время, иногда годы, клинические признаки заболевания могут отсутствовать. У пациентов с увеличенной щитовидной железой диагноз нередко устанавливается после исследования уровня антител к ТПО. Однако по мере прогрессирования патологического процесса в щитовидной железе и снижения количества функционирующей ткани начинают проявляться симптомы гипотиреоза. К таковым относятся слабость, быстрая утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, брадикардия, запоры. Выраженность симптомов гипотиреоза напрямую зависит от степени сни-



жения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у таких пациентов, как правило, выше 4,5 мЕд/л, свободного тироксина (св. Т4) – снижен. Однако хронический АИТ редко сопровождается клинической картиной гипертиреоза. Это обусловлено двумя причинами. Первая причина – повышение уровня тиреоидных гормонов в крови из-за выраженного деструктивного процесса в ткани щитовидной железы, вызванного агрессивностью аутоиммунного процесса, вторая – наличие тиреоидстимулирующих антител, которые имеют меньшую значимость в патологическом процессе, чем антитела к ТПО. Гипотиреоз, как правило, выявляется при проведении лабораторных исследований и редко требует тиреостатического лечения. При прогрессировании АИТ, уменьшении количества функционирующей ткани щитовидной железы клиническая и лабораторная картины меняются – на некоторое время возвращается эутиреоз, затем – гипотиреоз [6, 10]. Неспецифичность клинических симптомов гипотиреоза не позволяет вовремя установить диагноз. Гипотиреоз часто скрывается под масками разных соматических заболеваний. Пациенты длительное время наблюдаются у врачей других специальностей, в частности по поводу хронического запора, нарушения менструального цикла, снижения слуха и т.д. Однако лечение в таких случаях, как правило, бывает неэффективным [11]. Для диагностики гипотиреоза достаточно определить уровень тиреоидных гормонов. Наиболее информативны значения ТТГ. Другие обследования щитовидной железы, такие как ультразвуковое исследование, сцинтиграфия с I-131, компьютерная томография, определение аутоантител, помогают визуализировать железу, определить ее структуру, заподозрить наличие воспалительного процесса, но не выявить функциональные нарушения и диагностировать гипотиреоз [10]. Основным методом лечения гипотиреоза является заместительная гормональная терапия. Установлено, что у практически здорового взрослого ежедневно секретруется около 100 мкг Т4, от 7 до 10 мкг трийодтиро-

нина (Т3) и примерно 1 мкг общего Т3. Общее количество Т3, ежедневно образующегося в организме, составляет около 30 мкг, причем 80% приходится на Т3, образованный на периферии в результате конверсии Т4 в Т3 [12]. Основным компонентом препаратов для заместительной терапии является левотироксин натрия. В качестве вспомогательного вещества, как правило, используют лактозу. При хранении таких препаратов более шести месяцев активность левотироксина натрия снижается на 30%. Замена лактозы на двухосновный фосфат кальция позволяет продлить активность действующего вещества (препарат L-Тироксин, компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Использование в качестве наполнителя двухосновного фосфата также помогает решить проблему лечения пациентов с гипотиреозом и непереносимостью лактозы. Распространенность гипопаратиреоза достаточно высока. Так, в России гипопаратиреоз встречается примерно у 40% русского населения и 90% коренного населения Сибири и Дальнего Востока. К клиническим проявлениям гипопаратиреоза относятся дискомфорт в кишечнике, расстройство стула, вздутие и боли в животе. Однако не всегда пациенты знают причину этих состояний. Синтетический тироксин всасывается в кишечнике на 40–70%. Биодоступность препарата зависит от индивидуальных особенностей пациентов, а также от его состава [3]. При определении дозы препарата следует учитывать возраст пациентов, массу тела, наличие сопутствующих заболеваний. Так, суточная доза для взрослых определяется из расчета 1,4–1,7 мкг на 1 кг массы тела, для детей – до 4 мкг на 1 кг массы тела. Больным с ишемической болезнью сердца тироксин назначается исходя из 0,9–1,3 мкг на 1 кг массы тела. При этом лечение обычно начинают с малых доз (12,5–25,0 мкг/сут) и под контролем уровня ТТГ доводят до расчетной дозы. Суточная доза тироксина может оказаться меньше расчетной. Это обусловлено степенью недостаточности функции щитовидной железы. Контролировать правильность подобранной дозы тироксина следует

у всех пациентов с гипотиреозом. Для этого не чаще одного раза в полтора – два месяца определяют уровень ТТГ. Мониторинг адекватности терапии проводят один раз в шесть или 12 месяцев. Заместительная терапия гипотиреоза проводится на протяжении всей жизни. Необходимо отметить, что компенсировать гипотиреоз и клинически, и лабораторно достаточно трудно. Причина этого до сих пор непонятна. К наиболее возможным относят ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности нарушение всасывания, в том числе лекарственных препаратов, парез желудка [13]. Субклинический гипотиреоз – это лабораторный диагноз. При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ превышает 4,5 мЕд/л, св. Т4 соответствует норме. Субклинический гипотиреоз чаще встречается у женщин, лиц старшей возрастной группы, представителей европеоидной расы [14]. Распространенность субклинического гипотиреоза в общей популяции варьируется от 3 до 8%. При этом количество больных с дисфункцией щитовидной железы и гипопаратиреозом с возрастом увеличивается, что обусловлено возрастным повышением уровня ТТГ. Необходимо также помнить, что на уровень ТТГ оказывает влияние прием некоторых препаратов. Речь, в частности, идет об амиодароне, психотропных препаратах, содержащих литий, препаратах для лечения рака [14]. Результаты эпидемиологических исследований сердечно-сосудистых рисков у пациентов с субклиническим гипотиреозом противоречивы. В то же время в Роттердамском исследовании установлена связь между СКГ и сердечно-сосудистыми исходами у пациенток старше 55 лет. Инфаркт миокарда и аортальный кальциноз у них отмечались в 2,3 и 1,7 раза чаще. В исследовании, проведенном в Японии, у 2856 переживших атомные бомбардировки (средний возраст – 58,5 года) субклинический гипотиреоз диагностировали в 10,2% случаев. У 93,4% из них уровень ТТГ был менее 10 мЕд/л (легкая форма). У мужчин с легкой формой субклинического гипотиреоза суммарное соотношение



шансов в отношении развития ишемической болезни сердца составило 4,5 ($p < 0,01$), у женщин – 1,7 ($p = 0,70$) при контроле артериального давления, индекса массы тела, уровня холестерина, скорости оседания эритроцитов, сахарного диабета, отказа от курения. Согласно результатам проведенных метаанализов риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим гипотиреозом и пожилых лиц сопоставим. При проведении метаанализа 15 исследований установлено, что легкая дисфункция щитовидной железы (ТТГ < 10 мЕд/л) повышает риск развития ишемической болезни сердца,

других сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [14].

Если уровень ТТГ более 4,5 и менее 10,0 мЕд/л, через шесть и 12 месяцев следует провести повторное его исследование, так как возможна самостоятельная нормализация показателей. Необходимо также учитывать титр анти тиреоидных антител. Высокий уровень антител к ТПО ассоциируется с повышенным риском перехода субклинического гипотиреоза в клинический.

Лица с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л следует рассматривать в качестве кандидатов для назначения L-Тироксина. У таких пациентов необходимо оценить соотношение «польза/риск».

Согласно современным рекомендациям начальная доза L-Тироксина для заместительной терапии у пациентов в возрасте 50–60 лет и старше составляет 50 мкг/сут. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний стартовой считается доза 12,5 мкг/сут. У пациентов 60–75 лет целевой уровень ТТГ должен быть не ниже 3–4 мЕд/л, старше 75 лет – 4–6 мЕд/л [3, 10, 14].

L-Тироксин следует принимать один раз в день утром за 20–30 минут до еды, запивая водой. Период полувыведения тироксина – семь дней.

В настоящее время препарат выпускается в дозах 50, 75, 100, 125 и 150 мкг. ❁

Литература

1. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. М., 2002.
2. *Carle A., Laurberg P., Pedersen I.B. et al.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 1. P. 21–28.
3. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М.* Фундаментальная и клиническая тиреоидология. М.: Медицина, 2007.
4. *Carlé A., Pedersen I.B., Knudsen N. et al.* Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 3. P. 833–839.
5. *Кондрор В.И., Крюкова И.В., Крайнова С.И. и др.* Анти тиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* 1997. Т. 43. № 3. С. 25–30.
6. *Bretz J.D., Arscott P.L., Mys A., Baker J.R. Jr.* Inflammatory cytokine regulation of Fas-mediated apoptosis in thyroid follicular cells // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. № 36. P. 25433–25438.
7. *Chiovato L., Bassi P., Mammoli C. et al.* Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. № 6. P. 1700–1705.
8. *Christensen L.K., Blichert-Toft M., Brandt M. et al.* Thyroperoxidase (ТПО) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2000. Vol. 53. № 2. P. 161–169.
9. *Кондрор В.И.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // *Проблемы эндокринологии.* 2001. Т. 47. № 5. С. 3–10.
10. *Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана.* М.: Медицина, 2000.
11. *Новиков В.И., Новиков К.Ю.* Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Выпуск 46. Эндокринология. № 5. С. 50–52.
12. *Calmer J.R., Dickson G.T., Elks J., Hems B.A.* The synthesis of thyroxine and related substances. Part V. A synthesis of L-thyroxine from L-tyrosine // pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1949/jr/jr9490003424#1divAbstract.
13. *Моргунова Г.Б., Фадеев В.В.* Заместительная терапия гипотиреоза: факторы, влияющие на компенсацию // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2015. № 2. С. 56–60.
14. *Хеннеси Дж.В., Эспаиллат Р.* Диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2016. № 1. С. 11–25.

Hypothyroidism – Often an Unrecognized Syndrome

S.V. Podachina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

Hypothyroidism is relevant in the practice of any specialty doctors. This is one of the most common endocrine diseases, which are characterized by non-specific clinical manifestations.

Modern synthetic drugs for the hypothyroidism replacement therapy not only fully compensate for the deficiency of thyroid hormones, but as well practically do not require any restrictions in the patients' lifestyle.

Key words: thyroid hormones, hypothyroidism, replacement therapy, levothyroxine sodium, L-Thyroxine