



Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение

В.И. Новиков, К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@sgma.info

В большинстве случаев исходом тиреоидной патологии является снижение функции щитовидной железы – гипотиреоз. Многообразие неспецифических клинических синдромов гипотиреоза часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание.

В статье рассмотрены известные на сегодняшний день клинические маски гипотиреоза, подходы к диагностике и лечению, а также преимущества заместительной терапии L-тироксином. Показана роль наполнителей таблетированных форм в сохранении фармакологических свойств активного вещества и снижении риска развития побочных эффектов.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, клинические маски гипотиреоза, заместительная терапия левотироксином, L-тироксин

По данным Всемирной организации здравоохранения, на первом месте по частоте выявления в структуре заболеваний эндокринной системы стоит сахарный диабет, на втором – заболевания щитовидной железы. В мире более 665 млн человек имеют эндемический зоб или другие заболевания щитовидной

железы, у 1,5 млрд существует риск развития йоддефицитных заболеваний. Ежегодный прирост числа заболеваний щитовидной железы составляет 5% [1–3, 4].

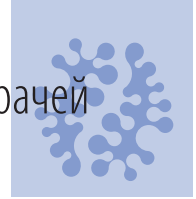
В России болезни щитовидной железы диагностируются у 15–40% населения, при этом в отдельных регионах процент пациентов, нуждающихся в лечении, приближает-

ся к 95% [5]. В Москве и Московской области каждый второй имеет нарушение функции или структуры щитовидной железы. Среди возможных причин развития заболеваний щитовидной железы можно выделить плохую экологическую обстановку, дефицит йода и других нутриентов в рационе, а также генетические нарушения [6].

Исходом большинства заболеваний щитовидной железы является снижение ее функции – гипотиреоз [4].

Гипотиреозом принято называть клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени, вследствие чего развиваются тяжелые нарушения во всех органах и системах.

В редких случаях (менее 1%) гипотиреозидные состояния ассоциированы с периферическими дефектами действия тиреоидных гормонов – тканевой (транспортный, периферический) гипотиреоз. Нарушению периферического метаболиз-



ма гормонов могут способствовать внешние факторы: голодание (неврогенная анорексия), хирургические вмешательства, лекарственные препараты (пропранолол, амиодарон, глюкокортикостероиды, рентгеноконтрастные вещества).

Значительно чаще гипотиреоз возникает на фоне снижения секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой.

Главной причиной гиподисфункции щитовидной железы является автономное снижение выработки гормонов тиреоцитами, тогда говорят о первичном гипотиреозе (95% случаев).

В основе общепринятой классификации первичного гипотиреоза лежит этиология заболевания:

1) разрушение или недостаток функциональной активности ткани щитовидной железы:

- ✓ хронический аутоиммунный тиреоидит;
 - ✓ оперативное удаление щитовидной железы;
 - ✓ терапия радиоактивным йодом (I^{131});
 - ✓ преходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболевым (молчащем) тиреоидите;
 - ✓ инфильтративные и инфекционные заболевания;
 - ✓ агенезия и дисгенезия щитовидной железы;
- 2) нарушение синтеза тиреоидных гормонов:
- ✓ врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
 - ✓ тяжелый дефицит и избыток йода;

✓ воздействие медикаментов (тиазиды, пропилтиоурацил, перхлорат калия, карбонат лития);

✓ употребление пищи, содержащей гойтерогены – тиоцианаты. Если снижение функции происходит из-за нехватки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) или релизинг-гормона, говорят о вторичном и третичном гипотиреозе гипоталамического генеза соответственно (5% случаев) [7, 8].

В зависимости от степени выраженности тиреоидного дефицита выделяют следующие степени тяжести гипотиреоза:

1) субклиническую – повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне тироксина (Т₄);

2) манифестную – гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне Т₄, клинические проявления:

- компенсированную;
 - декомпенсированную;
- 3) тяжелую (осложненную). Имеются тяжелые осложнения – кретинизм.

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–1%, субклинического – 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. Отмечено, что за год в 5% случаев субклинический гипотиреоз при позитивно высоких концентрациях антител к тиреопероксидазе переходит в манифестный.

Многообразие клинических проявлений манифестного гипотиреоза обусловлено широким спектром воздействия тиреоид-

ных гормонов на клеточный метаболизм. Наряду с энергетическим обменом они регулируют углеводный, жировой и белковый обменные процессы, таким образом влияя на функционирование всех органов и систем.

Неспецифичность клинических синдромов гипотиреоза (таблица) часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание. Длительное время пациенты могут наблюдаться врачами разных специальностей по поводу наиболее выраженного и ранее других диагностированного синдрома. Как правило, в этом случае лечение неэффективно, поскольку лечится маска гипотиреоза, а не сам гипотиреоз.

На сегодняшний день известно 11 масок гипотиреоза:

- ✓ терапевтическая – ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дислипидемия, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипотония, полиартрит, полисерозит, миокардит, пиелонефрит, гепатит, гипокинезия желчевыводящих путей и кишечника;
- ✓ гематологическая – анемии (железодефицитная нормо- и гипохромная, пернициозная, фолиево-дефицитная);
- ✓ хирургическая – желчнокаменная болезнь;
- ✓ гинекологическая – ановуляторные циклы, опсоменорея, менометроррагии, аменорея, поликистоз яичников, миома матки, галакторея-аменорея, гирсутизм;
- ✓ эндокринологическая – ожирение, импотенция, снижение либидо, акромегалия, пролактинома, преждевременный псевдопубертат, задержка полового развития;
- ✓ неврологическая – миопатия, полинейропатия, энцефалопатия;
- ✓ дерматологическая – алопеция, гирсутизм;
- ✓ психиатрическая – депрессии, микседематозный делирий, гиперсомния, агрипния;
- ✓ отоларингологическая – тугоухость, фронтит, синусит, ларингит;

Неспецифичность клинических синдромов гипотиреоза часто не позволяет своевременно диагностировать заболевание. Длительное время пациенты могут наблюдаться врачами разных специальностей по поводу наиболее выраженного и ранее других диагностированного синдрома. Как правило, в этом случае лечение неэффективно, поскольку лечится маска гипотиреоза, а не сам гипотиреоз

Эндокринология



- ✓ гастроэнтерологическая – анорексия, колит, холецистит;
 - ✓ нефрологическая – гломерулонефрит, пиелонефрит.
- Сталкиваясь с вышеперечисленными нозологиями, врачи не должны исключать из алгоритма обследования гипотиреоидные

состояния, тем более что их диагностика очень проста. Для диагностики гипотиреоза достаточно провести гормональное исследование функции щитовидной железы: определить уровень ТТГ и свободного Т4. Отметим, что наиболее информативным

и чувствительным критерием данного состояния является повышенный уровень ТТГ. Субклиническому гипотиреозу соответствует уровень ТТГ в пределах 4,0–10,0 мЕд/л при нормальном уровне Т4. В редких случаях наблюдается более выраженное

Таблица. Синдромы, формирующие клиническую картину гипотиреоза

Синдром	Проявления
Гипотиреоидная дермопатия и синдром эктодермальных нарушений	Плотные по консистенции отеки (микседематозные и периорбитальные), бледность и желтушность кожных покровов, ломкость и выпадение волос (чаще на латеральной части бровей, голове, вплоть до гнездной плешивости и алопеции), иногда огрубение черт лица, напоминающее таковое при акромегалии
Синдром поражения центральной и периферической нервной системы	Сонливость, заторможенность (брадифрения), снижение памяти, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия. Возможно развитие депрессий, делириозных состояний (микседематозный делирий), возникновение панических атак с приступами тахикардии
Обменно-гипотермический синдром	Избыточная масса тела, понижение температуры тела. Как правило, больные с гипотиреозом имеют избыточную массу тела на фоне сниженного аппетита, очень редко гипотиреоз проявляется ожирением. Нарушение липидного обмена характеризуется нарушением как синтеза, так и деградации липидов, а поскольку преобладают процессы распада липидов, то при исследовании липидного спектра чаще регистрируется повышенный уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Это в свою очередь способствует возникновению и прогрессированию атеросклеротического процесса
Синдром нарушения работы органов чувств	Затруднение носового дыхания из-за набухания слизистой оболочки носа, снижение слуха вследствие отека слуховой трубы и органов среднего уха, хриплый низкий голос как результат отека и утолщения голосовых связок. Выявляется ухудшение ночного зрения
Синдром поражения сердечно-сосудистой системы	Микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, недостаточность кровообращения, отрицательный зубец Т на электрокардиограмме), полисерозит. При гипотиреозе у больных часто регистрируется мягкая артериальная гипертензия (возможно и без брадикардии, с тахикардией при недостаточности кровообращения). Важно помнить, что для микседематозного сердца типично повышение уровня креатининфосфокиназы, а также аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы
Синдром поражения пищеварительной системы	Гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка
Анемический синдром	Нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, В ₁₂ -дефицитная анемии вследствие снижения числа эритроцитов. Характерные для гипотиреоза нарушения тромбоцитарного роста ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением уровня в плазме факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость и увеличивает время кровотечения
Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма	Олигоопсоменорея или аменорея, галакторея, вторичный поликистоз яичников. Повышенная выработка тиреотропин-релизинг-гормона гипоталамусом при гипотиреозе стимулирует продукцию аденогипофизом как ТТГ, так и пролактина
Обструктивно-гипоксемический синдром	Апноэ. Задержка дыхания во сне обусловлена микседематозной инфильтрацией слизистых оболочек и нарушением хемочувствительности дыхательного центра. Встречается у 7% больных гипотиреозом



повышение ТТГ (более 10 мЕд/л) на фоне нормальных значений свободного Т4.

Для манифестного гипотиреоза характерно снижение уровня свободного Т4 на фоне высоких показателей ТТГ. При вторичном гипотиреозе снижен уровень как ТТГ, так и Т4.

Другие методы исследования (ультразвуковое исследование щитовидной железы, эластография, изотопная скинтиграфия, определение антител к тканям щитовидной железы и т.д.) помогают только установить причину синдрома, но не поставить диагноз «гипотиреоз» и выработать адекватную тактику заместительной терапии [8, 9].

Заместительная терапия левотироксином (L-тироксин) – основной и единственный метод лечения гипотиреоза. Доза препарата зависит от уровня ТТГ, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии и рассчитывается с учетом массы тела. Так, больным без сердечно-сосудистой патологии левотироксин назначается в дозе 1,5 мкг/кг в день, что составляет 75–125 мкг/сут. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или лиц старческого возраста терапия начинается с малых доз левотироксина (25–50 мкг/сут) с последующим увеличением каждые две-три недели на 25 мкг до достижения целевых значений ТТГ. Для большинства больных целевым уровнем ТТГ считается 0,4–2,5 мЕд/л. Проверять его рекомендуется через два месяца после начала терапии. Для беременных целевые значения ТТГ устанавливаются ниже 2,5 мЕд/л в первом триместре и менее 3 мЕд/л во втором и в третьем [8, 9]. Для пациентов пожилого возраста целевые значения ТТГ увеличиваются до 5 мЕд/л и контролировать их рекомендуется чаще одного раза в год.

Периодичность контроля уровня ТТГ устанавливает врач в зависимости от степени тяжести гипотиреоза, выраженности симптомов, возраста и наличия сопутствующих заболеваний.

Заместительная терапия гипотиреоза, как правило, носит пожизненный характер. Фармакологические свойства препарата и, как следствие, эффективность терапии зависят от стабильности активного вещества, в данном случае левотироксина. На последнюю влияют условия (свет, температура, влажность, pH и окисление), а также сроки хранения [10].

В случае приема таблетированного препарата огромное значение для достижения и поддержания компенсации имеют не только фармакологические свойства вещества, но и вид наполнителя, составляющего большую часть таблетки. Доказано, что наполнители по-разному влияют на стабильность левотироксина натрия. Стандартным и часто используемым наполнителем при производстве левотироксина является лактоза. Однако на сегодняшний день получены данные о том, что это вещество не может гарантировать длительную стабильность активной субстанции: при хранении в течение шести месяцев активность общего тироксина снижается до 30% [10]. Эти данные очень важны, учитывая, что в России крайне сложно в приемлемые сроки обеспечить поступление препарата от производителя к потребителю (логистика в условиях огромных территорий и бюрократических барьеров).

Все сказанное свидетельствует в пользу применения при производстве лекарственной формы наполнителя, способного гарантировать высокую активность действующего вещества. Для левотироксина таким наполнителем является двухосновный фосфат кальция, используемый ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». При идентичных условиях хранения эта форма препарата показала двукратное превосходство в сохранении активности левотироксина перед препаратами, произведенными с использованием лактозного наполнителя. Показано, что таблетированные формы, изго-

товленные на основе лактозы, перестают удовлетворять требованиям Фармакопеи США уже через три месяца хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% [10].

Применение двухосновного фосфата кальция в качестве наполнителя при производстве левотироксина натрия способствует решению еще одной проблемы – применения препаратов у пациентов с непереносимостью лактозы. Дефицит пищеварительного фермента лактазы, участвующего в процессе расщепления молочного сахара в кишечнике, может носить как первичный (врожденный), так и вторичный (обусловленный заболеванием кишечника) характер. Распространенность гиполактазии (первичной формы) среди коренного населения Европы и Азии составляет 4 и 90% соответственно, в России достигает 40% у этнических русских и 90% у коренных народов Сибири и Дальнего Востока [11]. Безусловно, это состояние имеет свои клинические проявления. Однако их неспецифичность и невысокая степень выраженности обуславливают невысокую клиническую выявляемость состояния. Диарея, метеоризм, вздутие и боли в животе, носящие временный характер, при мягком проявлении вряд ли вызовут беспокойство пациента и станут причиной обращения за медицинской помощью. Поэтому об истинной распространенности гиполактазии остается догадываться. На практике диагностируются только тяжелые формы данного состояния.

Нельзя забывать и о приобретенных формах заболевания, развитие которых индуцируют кишечные инфекции, токсины, ряд лекарственных препаратов (антибиотики, противовоспалительные и противоопухолевые средства), а также операции на желудочно-кишечном тракте [12–14].

Необходимо помнить, что клинические проявления гиполактазии способны ухудшить резуль-

эндокринология



таты терапии, непрогнозируемо влияя на фармакодинамические свойства назначенных пациенту лекарственных препаратов различных групп, а также то, что любое нежелательное явление при приеме лекарственных препаратов, включая диспепсические расстройства, может быть ассоциировано больным с конкретным врачебным назначением, что в свою очередь приводит к снижению приверженности

терапии, а значит, и степени компенсации гипотиреоза. Это делает еще более актуальным использование альтернативных наполнителей при лечении больных как с выявленной, так и невыявленной формой гипопаратиреоза [15].

Подводя итог, отметим, что хотя стратегия и тактика заместительной терапии гипотиреоза за последние годы существенно не изменились, применение современных

форм хорошо зарекомендовавших себя препаратов (например, безлактозной формы левотироксина – препарата L-тироксин Берлин-Хеми – таблетки с содержанием 50, 75, 100, 125 и 150 мкг тироксина) способно оптимизировать терапию больных гипотиреозом. В результате достичь стабильного медикаментозного эутиреоза как на краткосрочных этапах лечения, так и в отдаленной перспективе станет легче. ☺

Литература

1. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Geneva, WHO. 1993.
2. 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. Vol. 87. № 2. P. 489–499.
3. Hunter I., Greene S.A., MacDonald T.M., Morris A.D. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young // Arch. Dis. Child. 2000. Vol. 83. № 3. P. 207–210.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
5. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. 1999. Т. 7. № 3. С. 145–150.
6. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Карманов М.Е., Конюхова М.Б. Дефицит йода и его профилактика // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6. № 2. С. 36–40.
7. Hamilton T.E., Davis S., Onstad L., Kopecky K.J. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 4. P. 1224–1230.
8. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина, 2007.
9. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2012. Т. 8. № 3. С. 17–29.
10. Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
11. Бельмер В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Вопросы детской диетологии. 2004. Т. 2. № 1. С. 101–103.
12. Paes I.C., Searl P., Rubert M.W., Faloon W.W. Intestinal lactase deficiency and saccharide malabsorption during oral neomycin administration // Gastroenterology. 1967. Vol. 53. № 1. P. 49–58.
13. Parnes H.L., Fung E., Schiffer C.A. Chemotherapy-induced lactose intolerance in adults // Cancer. 1994. Vol. 74. № 5. P. 1629–1633.
14. Picksak G., Stichtenoth D.O. Lactose-containing tablets for patients with lactose intolerance? // Med. Monatsschr. Pharm. 2009. Vol. 32. № 1. P. 27–28.
15. Tsoukleris M.G., Tam J.T., Knapp D.A. Lactose content of typical medication regimens of ambulatory elderly patients // Consult. Pharm. 1997. Vol. 12. P. 259–265.

Interdisciplinary Aspects of Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment

V.I. Novikov, K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical Academy

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@sgma.info

Hypothyroidism is a common outcome of different thyroid gland diseases. Timely diagnosis of hypothyroidism is complicated due to its multiple and non-specific manifestations. The article reviews clinical masks of hypothyroidism, diagnosis and treatment approaches, and benefits of hormone replacement therapy with L-thyroxin. The authors discuss the role of excipients in the maintenance of pharmacological properties of active substance and in the reduction of adverse effects.

Key words: thyroid-stimulating hormone, clinical masks of hypothyroidism, levothyroxin replacement therapy, L-thyroxin

L-Тироксин Берлин-Хеми

Левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



МНН: левотироксин натрия
Лекарственная форма: таблетки

Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный тиреотоксикоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; нелеченная недостаточность надпочечников. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

Способ применения и дозы. Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6-1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг/кг массы тела. При значительном ожирении расчёт следует делать на «идеальный вес». Побочное действие. При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

* Инструкции по медицинскому применению препаратов от 28.02.2008, 28.02.2011, 09.12.2011.
Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>