



## Гипотиреоз: путь к компенсации

На научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» с сообщением о современных методах диагностики и лечения гипотиреоза выступила д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань) Гульнара Рифатовна ВАГАПОВА. Она рассказала об оптимальных подходах к ведению пациентов с гипотиреозом в условиях реальной клинической практики с позиции обновленных рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению гипотиреоза.



**Г**ипотиреоз – клинический синдром, вызванный хроническим дефицитом гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

На сегодняшний день гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний и самым частым нарушением функции щитовидной железы. Так, согласно данным популяционных исследований, распространенность гипотиреоза в общей популяции колеблется от 4,6 до 9,5%. Среди всех вариантов гипотиреоза чаще встречается субклинический гипотиреоз (СГ), частота которого составляет 4,3–12,0%. На долю манифестного гипотиреоза приходится до 0,3–2,0% случаев. Женщины страдают гипотиреозом в пять – десять раз чаще мужчин. Среди взрослых в 99% случаев выявляется приобретенный, первичный гипотиреоз, возникающий вследствие патологии щитовидной железы. Самой частой причиной

первичного гипотиреоза признается аутоиммунный тиреоидит. Второе место среди причин развития гипотиреоза занимают последствия радикальных методов лечения патологии щитовидной железы (хирургия, терапия радиоiodом)<sup>1–3</sup>.

Лабораторная диагностика гипотиреоза основывается на анализе гормональной пары «тиреотропный гормон (ТТГ) – свободный тироксин (св. Т<sub>4</sub>)» и начинается с определения уровня ТТГ. Данный тест является высокочувствительным для интегральной оценки функционального состояния щитовидной железы за последние четыре – шесть недель. Вторым тестом для лабораторной диагностики гипотиреоза признана оценка уровня св. Т<sub>4</sub>. Это позволяет дифференцировать субклинический и манифестный первичный гипотиреоз<sup>4,5</sup>.

Референсные интервалы ТТГ для большинства методик составляют 0,4–4,0 мМЕ/л. Референс в медицине – это ориентир, основанный на данных

статистики. При определении референсных интервалов не учитываются индивидуальные физиологические особенности людей, вошедших в выборку. Поэтому отклонение значений ТТГ от референсного интервала у конкретного человека не всегда означает наличие у него заболевания щитовидной железы. До 50% случаев отклонений уровней ТТГ являются временными (транзиторными) и не имеют клинического значения. И напротив, нахождение ТТГ в референсном интервале не всегда является признаком отсутствия патологии<sup>6</sup>.

На сегодняшний день известна зависимость результатов определения ТТГ от лабораторно-аналитической системы, когда разница в уровне ТТГ может составлять от 20 до 50% и более. Поэтому для сравнения результатов определения ТТГ в динамике, особенно с целью принятия врачебных решений, необходимо выполнять исследования в одной и той же лаборатории и одним и тем же методом.

<sup>1</sup> Гипотиреоз. Клинические рекомендации РАЭ, 2024 // <https://www.endocrincentr.ru>.

<sup>2</sup> Платонова Н.М. Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 38–45.

<sup>3</sup> Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. и др. Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (20): 38–41.

<sup>4</sup> Surks M.I., Sievert R. Drugs and thyroid function. N. Engl. J. Med. 1995; 333 (25): 1688–1694.

<sup>5</sup> Ross D.S. Treating hypothyroidism is not always easy: when to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. J. Intern. Med. 2022; 291 (2): 128–140.

<sup>6</sup> Timbrell N.E. The role and limitations of the reference interval within clinical chemistry and its reliability for disease detection. Br. J. Biomed. Sci. 2024; 81: 12339.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Доказана также индивидуальная вариабельность концентрации ТТГ на протяжении четырех – шести недель, которая у лиц без нарушений функции щитовидной железы может достигать 43%. Возможна индивидуальная вариабельность уровней тиреоидных гормонов (свободных тироксина и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>)) между разными тестами у одного пациента в разные дни, которая может превышать 15%. Для исключения влияния индивидуальной вариабельности результатов на принятие врачебных решений необходимо анализировать данные определения уровней св. Т<sub>3</sub>, св. Т<sub>4</sub> и ТТГ с учетом тенденции их изменений у пациента.

Секреция ТТГ подчиняется циркадным ритмам. Максимальная концентрация ТТГ отмечается в утренние часы. В дневные часы уровень ТТГ снижается как в норме, так и при гипотиреозе, включая пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином натрия (L-T<sub>4</sub>). Вариабельность уровня ТТГ в течение суток может достигать 20–60%. Как следствие, забор крови для динамической оценки уровня ТТГ должен проводиться в 08.00 и 09.00<sup>7</sup>.

Изменения уровня ТТГ могут быть обусловлены индивидуальными особенностями пациента, в частности присутствием в его крови гетерофильных антител, наличием феномена макро-ТТГ, изменением концентрации транспортных белков для тиреоидных гормонов, приемом биотина и других лекарственных препаратов<sup>8,9</sup>.

Кроме того, одной из причин возникновения сложных, разнонаправленных изменений концентраций

тиреоидных гормонов и ТТГ, не связанных с нарушением функции щитовидной железы, может быть синдром эутиреоидной патологии при острых хронических заболеваниях или их обострении. В связи с этим у пациентов без тиреоидной патологии в критических состояниях рекомендуется отложить рутинное определение уровней ТТГ, св. Т<sub>4</sub> и св. Т<sub>3</sub> на период выхода из этих состояний<sup>7,10</sup>.

Таким образом, чтобы избежать принятия ошибочных врачебных решений при несоответствии результатов лабораторного анализа и клинической картины у данного пациента, необходимо исключить все аналитические и преаналитические факторы, способные повлиять на точность определения ТТГ.

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на СГ (без явных клинических проявлений) и манифестный (клинически явный). Среди пациентов с СГ доля лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л составляет около 10%, в остальных случаях ТТГ не превышает 10 мЕд/л. В ряде исследований показана возможность спонтанного восстановления эутиреоза в 20–60% случаев при уровне ТТГ, не превышающем 10 мЕд/л<sup>5</sup>. В связи с этим Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует при впервые выявленном повышении уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем св. Т<sub>4</sub> повторное исследование концентраций ТТГ и св. Т<sub>4</sub> через два-три месяца, а также определение антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) для подтверждения

стойкого снижения функции щитовидной железы и установления этиологии гипотиреоза<sup>1</sup>.

В настоящее время прослеживается тенденция к гипердиагностике гипотиреоза. Так, в крупном наблюдательном исследовании по диагностике и лечению первичного гипотиреоза у взрослых в реальной клинической практике было показано, что в последние годы гипотиреоз диагностируется при все более низких значениях ТТГ. Его медианное значение при установлении диагноза составляло 4,5 мЕд/л. Более того, среди пациентов с гипотиреозом у 39% на момент постановки диагноза имели место нормальные показатели ТТГ и св. Т<sub>4</sub> и только у 26% из них определены АТ-ТПО<sup>11</sup>. Клиническая диагностика гипотиреоза связана с рядом проблем. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов вызывает изменения во всех органах и системах. Это в свою очередь обуславливает полисистемность и многообразие клинических проявлений гипотиреоза, схожих с другими хроническими заболеваниями и имеющих низкую диагностическую чувствительность (2,9–24,5%)<sup>12,13</sup>. Большая вариабельность клинической картины гипотиреоза зависит не только от полисистемности поражения, но и от других факторов, а именно:

- ✓ от скорости снижения функции щитовидной железы, что определяется этиологией заболевания, например медленное прогрессирование симптомов при аутоиммунном тиреоидите или быстрое развитие клиники после тиреоидэктомии;

<sup>7</sup> Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018; 14 (2): 86–91.

<sup>8</sup> Chin K.P., Pin Y.C. Heterophile antibody interference with thyroid assay. Internal Medicine. 2008; 47 (23): 2033–2037.

<sup>9</sup> Hattori N., Ishihara T., Yamagami K., Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015; 83 (6): 923–930.

<sup>10</sup> Kim R.B., Kim M., Cho Y.Y., et al. Thyroid function tests in patients at the emergency department compared to a prior healthy setting. PLoS One. 2018; 13 (8): e0202422.

<sup>11</sup> Bengtsson E., Funkquist A., Agvall B. Observational study of diagnosis and management in adult primary hypothyroidism in southwest of Sweden. Scand. J. Prim. Health Care. 2023; 41 (3): 189–195.

<sup>12</sup> Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C., et al. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023; 14: 1130661.

<sup>13</sup> Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (1): 12–18.



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

- ✓ степени выраженности дефицита тиреоидных гормонов;
- ✓ возраста на момент дебюта гипотиреоза (например, задержка роста, физического и умственного развития у детей или стертая клиника, схожая с проявлениями старения при возникновении гипотиреоза в пожилом возрасте);
- ✓ наличия сопутствующих заболеваний.

Клиническая практика также свидетельствует об отсутствии прямой зависимости между степенью повышения уровня ТТГ и выраженностью клинических проявлений гипотиреоза. Так, у лиц молодого возраста содержание ТТГ повышается более значительно в ответ на изменения уровня тиреоидных гормонов, чем у лиц пожилого возраста.

Именно поэтому диагностика гипотиреоза не может базироваться только на клинической картине. При подозрении на гипотиреоз перед назначением пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия необходимо лабораторное подтверждение стойкого снижения функции щитовидной железы<sup>1</sup>.

В клинических рекомендациях РАЭ 2024 г. указано, что всем пациентам с установленным диагнозом «явный гипотиреоз» показана заместительная терапия левотироксином натрия.

При манифестном гипотиреозе заместительная терапия L-T<sub>4</sub> назначается пожизненно, при этом доза препарата может изменяться в зависимости от клинической ситуации.

В соответствии с современными рекомендациями терапия L-T<sub>4</sub> при СГ проводится в группах риска – у беременных женщин, детей и подростков<sup>1</sup>. В остальных ситуациях вопрос о назначении L-T<sub>4</sub> при СГ остается спорным.

Более старые руководства не рекомендуют назначать L-T<sub>4</sub> при СГ с уровнем ТТГ ниже 10 мМЕ/л,

за исключением особых обстоятельств<sup>14</sup>. Современные руководства рассматривают возможность назначения L-T<sub>4</sub>, если уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л в нескольких анализах. При этом наличие повышенных титров АТ-ТПО служит дополнительным аргументом в пользу назначения препарата. Возможность назначения L-T<sub>4</sub> также может рассматриваться при стойком сохранении уровня ТТГ в диапазоне от 4 до 10 мМЕ/л при наличии симптомов, которые могут быть связаны с гипотиреозом<sup>15</sup>.

При ведении пожилых пациентов с СГ должны соблюдаться осторожность и учитываться возрастные особенности, а также наличие коморбидных заболеваний. Назначение L-T<sub>4</sub> пожилым пациентам с СГ со значениями ТТГ ниже 10 мМЕ/л может быть более вредным, чем отсутствие лечения, в связи с тем, что в популяции лиц пожилого возраста без патологии щитовидной железы 97,5 перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л<sup>5</sup>.

Следует учитывать, что у пациентов с ожирением возможно повышение уровня ТТГ без нарушения функции щитовидной железы. В случае если ТТГ не превышает 10 мМЕ/л и является единственным лабораторным отклонением (без снижения уровня св. Т<sub>4</sub> и повышения уровня АТ-ТПО) в отсутствие клинических симптомов, то это можно расценить как гипертиреотропинемия, связанную с ожирением. В данной ситуации L-T<sub>4</sub> не рекомендуется, поскольку такая терапия может привести к развитию побочных эффектов, включая мышечную атрофию и слабость, а также сердечно-сосудистые осложнения<sup>16, 17</sup>.

При проведении заместительной терапии L-T<sub>4</sub> необходимо учитывать, с одной стороны, циркадные ритмы секреции тиреоидных гормонов с максимальной концентрацией

в сыворотке крови с 07:00 до 13:00, с другой стороны, особенности всасывания активного вещества в желудочно-кишечном тракте. Диссоциация таблетированной формы препарата происходит в желудке при нормальном рН, а всасывание в двенадцатиперстной и тонкой кишке – в течение трех часов<sup>13</sup>. Поэтому препараты L-T<sub>4</sub> в таблетированной форме рекомендуется принимать в утренние часы натощак не менее чем за 30–40 минут до еды, оптимально – за 60 минут. Жидкую форму препарата L-T<sub>4</sub> можно принимать непосредственно перед едой в утренние часы. Пациенты с особым графиком работы, не имеющие возможности приема L-T<sub>4</sub> утром натощак, могут принимать L-T<sub>4</sub> вечером, минимум через два – четыре часа после ужина<sup>3</sup>. В рутинной клинической практике несоблюдение правил приема L-T<sub>4</sub> приводит к псевдомальабсорбции препарата и является одной из наиболее частых (52,7% случаев) причин декомпенсации гипотиреоза<sup>3, 13</sup>.

Терапию L-T<sub>4</sub> начинают с полной или неполной заместительной дозы, в зависимости от причины гипотиреоза, возраста и наличия сопутствующих заболеваний (особенно сердечно-сосудистой патологии), с быстрым или постепенным повышением дозы до достижения целевого уровня ТТГ<sup>1</sup>. Например, при послеоперационном гипотиреозе сразу назначается полная заместительная доза левотироксина, которая сравнительно выше, чем у пациентов с гипотиреозом, развившимся вследствие аутоиммунного тиреоидита.

Пациентам молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний можно сразу назначить полную заместительную дозу L-T<sub>4</sub>, рассчитанную на массу тела, или начать прием с 25 мкг/сут с пошаговым увеличением на 25 мкг один раз в две – четыре недели до нормализации уровня ТТГ.

<sup>14</sup> Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22 (12): 1200–1235.

<sup>15</sup> Peeters R.P., Brito J.P. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183 (6): D15–24.

<sup>16</sup> Kurylowicz A. Endocrine disorders accompanying obesity – effect or cause? // <https://www.intechopen.com/chapters/77401>.

<sup>17</sup> Rao A., Rao L. Role of obesity in human health and disease // <https://www.intechopen.com/books/10223>.



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Лицам старшего возраста и большим с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией рекомендуется начинать прием L-T<sub>4</sub> с небольших (12,5–25,0 мкг/сут) доз с последующей пошаговой титрацией по 12,5 мкг один раз в один-два месяца под контролем ТТГ. В рекомендациях РАЭ подчеркивается, что у лиц старше 55 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями терапию L-T<sub>4</sub> следует проводить при хорошей переносимости и отсутствии декомпенсации этих заболеваний на фоне лечения. При ухудшении сердечной симптоматики дозу препарата уменьшают до предыдущей, которую пациент переносил хорошо, и проводят коррекцию сердечно-сосудистой терапии<sup>1</sup>. Нужно помнить и о том, что полная заместительная доза левотироксина у лиц старшего возраста ниже, чем у молодых, что связано со снижением объема тощей мышечной массы. Лица старше 70 лет в четыре раза чаще подвергаются передозировке L-T<sub>4</sub>. Каждое увеличение дозы препарата на 25 мкг связано с повышенным риском либо передозировки, либо недостаточности дозы<sup>18</sup>.

Цель заместительной терапии гипотиреоза заключается в достижении и поддержании эутиреоза, что определяется нормальными значениями ТТГ и св. Т<sub>4</sub> в сыворотке крови, нормализацией показателей, отражающих действие гормонов щитовидной железы, и отсутствием или регрессом симптомов и клинических признаков, связанных с гипотиреозом<sup>1</sup>. Уровни св. Т<sub>4</sub> и ТТГ стабилизируются через шесть недель после начала заместительной терапии или очередного изменения дозы препарата, поэтому определение уровня ТТГ для контроля достаточности дозы следует проводить не ранее чем через шесть – восемь недель. После достижения целевого уровня ТТГ его определяют не реже одного раза в год<sup>1</sup>.

Препараты L-T<sub>4</sub> разных производителей могут различаться по биодоступности, поскольку дополнительные компоненты в их составе по-разному влияют на процессы всасывания в тонкой кишке. В связи с этим во время проведения заместительной терапии предпочтительно использовать препарат L-T<sub>4</sub> одного производителя. В случае замены на препарат L-T<sub>4</sub> другого производителя необходим внеочередной контроль ТТГ через шесть – восемь недель для оценки эффективности терапии и исключения передозировки или недостаточности дозы<sup>1,19</sup>.

На сегодняшний день известно множество лекарств, которые влияют на биодоступность L-T<sub>4</sub>. Так, одновременный прием L-T<sub>4</sub> и препаратов, влияющих на его всасывание (антациды, сульфат железа, цинк, селен, карбонат кальция, ингибиторы протонной помпы, гидроксид алюминия и др.), снижает абсорбцию L-T<sub>4</sub> на 20–30%, что может сопровождаться подъемом уровня ТТГ выше референсного у 20% пациентов<sup>13</sup>. При назначении препаратов, влияющих на всасывание L-T<sub>4</sub>, целесообразно отложить их прием примерно на четыре часа после приема L-T<sub>4</sub>, а также проводить контроль ТТГ и при необходимости коррекцию дозы L-T<sub>4</sub> в начале и конце терапии этими лекарствами<sup>1</sup>.

Следует также учитывать, что биодоступность L-T<sub>4</sub> может снижаться при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, совместном приеме с другими лекарствами и едой. Например, инфицирование *Helicobacter pylori* ассоциировано со снижением абсорбции L-T<sub>4</sub> вследствие гипохлоргидрии, что может увеличить потребность в препарате, а эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к снижению потребности в L-T<sub>4</sub> с последующим снижением содержания ТТГ и развитием медикаментозного тиреотоксикоза в 21% случаев<sup>3</sup>.

Поэтому при невозможности достижения клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне приема больших (более 2 мкг на кг массы тела) доз L-T<sub>4</sub> необходимо исключить патологию желудочно-кишечного тракта с мальабсорбцией<sup>20</sup>. Пациенты, страдающие гипотиреозом, нередко вынуждены принимать лекарственные препараты, влияющие на биосинтез и метаболизм тиреоидных гормонов, уровень транспортных белков для Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>. Это требует дополнительного контроля ТТГ и при необходимости коррекции дозы L-T<sub>4</sub> в начале и конце терапии этими препаратами.

Узкий терапевтический диапазон L-T<sub>4</sub> требует тщательного подбора дозы, которая может варьироваться в зависимости от этиологии гипотиреоза, массы тела пациента, наличия сопутствующих заболеваний, приема других лекарственных средств и др. Согласно данным ряда исследований, от 20 до 60% пациентов, получающих заместительную терапию L-T<sub>4</sub>, находятся в состоянии декомпенсации<sup>13,18</sup>. Опасны как передозировка L-T<sub>4</sub>, ассоциированная с риском развития тиреотоксикоза, так и недостаточность дозы, связанная с декомпенсацией гипотиреоза. Таким образом, вопросы диагностики гипотиреоза и тем более вопросы целесообразности назначения и тактики подбора дозы левотироксина натрия, а также вопросы контроля заместительной терапии на протяжении всей жизни пациента при всей кажущейся простоте и проработанности профессиональными сообществами эндокринологов остаются очень сложными и требуют от врача тщательного анализа каждой клинической ситуации. Кроме того, врач должен принимать во внимание психологический статус больного и проводить его обучение, что позволит улучшить результаты лечения, повысить приверженность ему. ❁

<sup>18</sup> Alaeddin N., Jongejan R.M.S., Stingl J.C., et al. Over- and undertreatment with levothyroxine. Dtsch. Arztebl. Int. 2023; 120 (42): 711–718.

<sup>19</sup> Brito J.P., Deng Y., Ross J.S., et al. Association between generic-to-generic levothyroxine switching and thyrotropin levels among US adults. JAMA Intern. Med. 2022; 182 (4): 418–425.

<sup>20</sup> Castellana M., Castellana C., Giovannella L., Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? Endocrine. 2020; 67 (2): 281–290.