

Гипотиреоз: принципы современной диагностики и лечения

Ф. М. Абдулхабирова

Гипотиреозом называется синдром, включающий в себя полиморфные изменения со стороны различных органов и систем, обусловленный снижением уровня тиреоидных гормонов в организме или ослаблением их биологического эффекта на тканевом уровне.

В публикуемой ниже статье освещаются вопросы современных подходов к диагностике и лечению гипотиреоза, обсуждаются новые рекомендации по необходимости проведения скрининга гипотиреоза, а также изменения референсных значений ТТГ, сложности проведения дифференциальной диагностики на этапе клинического обследования пациента. Автором представлены рекомендации по принципам лечения гипотиреоза для разных групп пациентов.

Эпидемиология

Общая распространенность первичного манифестного гипотиреоза составляет 0,2–2 % всей популяции, субклинического 7–10 % среди женщин и 2–3 % среди мужчин. У женщин старшей возрастной группы частота встречаемости как субклинического, так и манифестного гипотиреоза может достигать 21 % [1]. Таким образом, гипотиреоз относится к одному из самых распространенных эндокринных заболеваний.

Факторы риска и скрининг

Факторы риска гипотиреоза определены его этиопатогенезом. Так, наиболее частой причиной развития первичного гипотиреоза явля-

ется хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). Также среди всех случаев первичного гипотиреоза **не менее трети** приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на ЩЖ или после терапии радиоактивным йодом (I^{131}).

Причиной вторичного гипотиреоза, как правило, являются макроаденомы гипофиза, операции и облучение гипоталамо-гипофизарной области.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз проводится во многих странах мира и является обязательным в Российской Федерации. У взрослых целесообразность скрининга на гипотиреоз (определения уровня ТТГ)

без каких-либо клинических показаний и факторов риска является дискуссионной. Группой населения, в отношении которой чаще всего обсуждается необходимость скрининга гипотиреоза, являются женщины в возрасте старше 35–50 лет [2, 3]. Проблема скрининга нарушений функции ЩЖ актуальна для беременных женщин, женщин, планирующих беременность, и в настоящее время входит в алгоритм обследования пациенток с бесплодием. Даже минимальное повышение ТТГ может ассоциироваться с риском нарушения течения беременности и аномалиями развития плода.

Тем не менее, на сегодняшний день, когда скрининг на гипотиреоз у взрослых еще не получил распространения, определение уровня ТТГ является наиболее часто проводимым гормональным исследованием.

В последнее время появились новые масштабные научные работы, принципиально меняющие взгляды на существующие референсные значения ТТГ. Национальной академией клинической биохимии США в 2003 г. были опубликованы данные о том, что уровень ТТГ, превышающий 2,5 мЕд/л у взрослых, может являться предиктором развития гипотиреоза. Появилось понятие «высоконормального» уровня ТТГ [4]. Однако эти



положения пока еще во многом спорны, введение их в клиническую практику может привести к гипердиагностике гипотиреоза и неоправданной терапевтической тактике практически во всех случаях «высоконормального ТТГ», за исключением группы беременных женщин.

Этиопатогенез

В основе гипотиреоза может лежать множество причин. Различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз.

При первичной форме заболевания процесс, приводящий к развитию гипотиреоза, локализуется непосредственно в щитовидной железе (врожденный дефект развития щитовидной железы, уменьшение объема ее функционирующей ткани после операции, воспаления, разрушения радиоактивным йодом или опухолью и т.д.). На долю первичного гипотиреоза приходится подавляющее большинство случаев данного синдрома (95% всех случаев гипотиреоза).

Вторичный и третичный гипотиреоз развивается вследствие нехват-

ки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона (ТТГ) или рилизинг-гормона (ТТГ-РГ). В настоящее время эти формы нередко объединяют в одну – вторичный или центральный гипотиреоз.

Патогенетическая классификация гипотиреоза представлена в таблице 1.

Первичный гипотиреоз подразделяют на:

- субклинический (ТТГ повышен, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) норма);
- манифестный (ТТГ повышен, понижены Т4, Т3, есть клинические проявления гипотиреоза):
 - компенсированный медикаментозно (ТТГ – в пределах нормы);
 - декомпенсированный.
- Тяжелый гипотиреоз (осложненный выпотом в плевральную полость, перикард, сердечной недостаточностью, кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, гипотиреодной комой).

По характеру течения гипотиреоз, как правило, бывает перманентным. Транзиторный ги-

потиреоз может развиваться при безболевым и послеродовом тиреоидите, на фоне лечения цитокинами (α -интерферон, интерлейкин-2), при хроническом аутоиммунном тиреоидите у детей и подростков.

Диагностика

Жалобы, физикальные данные

Диагноз гипотиреоза зачастую бывает несвоевременным, так как в начальной его стадии выявляемые симптомы крайне неспецифичны. Кроме того, синдром гипотиреоза может имитировать различные нетиреоидные заболевания, что связано с полиорганным поражением, обнаруживаемых в условиях дефицита гормонов щитовидной железы. Жалобы пациентов и клиническая картина гипотиреоза во многом определяются тяжестью его течения.

Больных беспокоят постепенное увеличение массы тела (значительное ожирение нетипично), сухость, утолщение кожи, изменение ее цвета (наиболее часто употребляются термины «воско-

Таблица 1. Патогенетическая классификация гипотиреоза

Первичный	
Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз)	<ul style="list-style-type: none"> ■ аплазия ЩЖ ■ гипоплазия ЩЖ
Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы	<ul style="list-style-type: none"> ■ послеоперационный гипотиреоз; ■ пострadiационный гипотиреоз; ■ гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит); ■ гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ЩЖ; ■ гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы
Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов	<ul style="list-style-type: none"> ■ эндемический зоб с гипотиреозом (в регионах тяжелого йодного дефицита); ■ спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов щитовидной железы на различных биосинтетических уровнях); ■ медикаментозный гипотиреоз (тиамазол, метимазол, пропилтиоурацил, фармакологические дозы (более 1000 мкг) йода, перхлорат, тиоцианат, литий и др.); ■ зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате употребления пищи, содержащей зобогенные вещества.
Центральный гипотиреоз (гипоталамо-гипофизарный, вторичный, третичный)	
Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или ТРГ	<ul style="list-style-type: none"> ■ травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия); ■ ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии; ■ инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз); ■ хронический лимфоцитарный гипофизит; ■ врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза); ■ опухоли гипоталамо-гипофизарной области.
Нарушение синтеза ТТГ и/или ТРГ	<ul style="list-style-type: none"> ■ мутации, затрагивающие синтез рецептора ТРГ, β-субъединицы ТТГ, ген Pit-1; ■ медикаментозные и токсические воздействия.

вой» и «желтушный» цвет кожи), огрубение черт лица, увеличение размеров обуви, нечеткость речи, запоры, боли в грудной клетке, одышка, прогрессивное снижение памяти. У женщин нередко нарушена менструальная функция, при этом спектр нарушений колеблется от полименореи и менометрорагии до аменореи. Головной мозг достаточно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов и даже при их минимальной недостаточности могут наблюдаться определенные изменения, проявляющиеся, прежде всего, когнитивными нарушениями и депрессией.

В таблице 2 суммированы основные симптомы и клинические проявления гипотиреоза.

Сохранение вышеуказанных симптомов на фоне адекватного лечения того или иного соматического заболевания должно нацеливать на исследование уровня ТТГ у таких больных.

Вероятность наличия гипотиреоза наиболее высока: у женщин старше 40 лет; у пациентов с повышенным уровнем холестерина крови при нормальном ИМТ; при указании в анамнезе на проведение лучевой терапии области головы и/или шеи; при приеме таких препаратов, как литий и ами-

одарон (кордарон); при наличии любых аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, пернициозная анемия, витилиго и т.д.) и ряда заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет, первичная надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия), при отягощенной наследственности по заболеванию щитовидной железы.

Лабораторно-инструментальные исследования

Все лабораторно-диагностические методы, используемые для диагностики гипотиреоза, можно разделить на основные и дополнительные. Методы основного обследования пациента при подозрении на гипотиреоз включают в себя: определение базального уровня ТТГ, свободного Т4. К дополнительным методам, уточняющим диагноз, относятся: УЗИ щитовидной железы, изотопная скintiграфия, тонкоигольная пункционная биопсия, определение антител к ткани щитовидной железы.

Основные методы, как правило, позволяют диагностировать наличие гипотиреоза как такового, а дополнительные – установить его причину и провести дифференциальную диагностику.

Классификационные и диагностические критерии

Для верификации диагноза гипотиреоза достаточно определения 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. Для вторичного гипотиреоза будут характерны снижение уровня ТТГ и св. Т4.

Дифференциальная диагностика

Гипотиреоз является одним из немногих заболеваний, в диагностике которого клиническая симптоматика не имеет определяющего значения и является вторичной. Ошибки при диагностике гипотиреоза, как правило, связаны с полиморфизмом проявлений синдрома, его многочисленные «клинические маски» нередко служат основой для ошибочного диагноза, а иногда и неадекватного лечения. «Маски» гипотиреоза чрезвычайно разнообразны. Синдром гипотиреоза может протекать, имитируя заболевания практически всех систем организма. Наиболее часто в клинической практике наблюдается изменения со стороны сердечно-сосудистой,

Таблица 2. Основные симптомы гипотиреоза

Система организма	Симптомы
Кожа, ее придатки и слизистые	Желтушность и бледность кожи, выпадение волос, микседематозный отек, ломкость ногтей и т.д.
Система органов дыхания	Снижение жизненной емкости легких, развитие синдрома апноэ во сне. Накопление жидкости в плевральной полости в рамках микседематозного полисерозита
Система органов кровообращения	Брадикардия, одышка, отеки, артериальная гипотония или артериальная гипертензия.
Система органов пищеварения	Макроглоссия, ослабление вкуса, снижение аппетита, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчных путей
Выделительная система	Снижение фильтрации и реабсорбции
Репродуктивная система	Нарушения менструального цикла, снижение либидо, иногда лакторея, нарушение фертильности
Костно-суставная система	Артриты, остеопороз, у детей – отставание костного возраста от паспортного, задержка роста
Система кроветворения	Анемия: гипо- или нормохромная, железодефицитная, фолиеводефицитная, мегалобластная, нарушения свертываемости крови
Нервно-психическая система	Снижение памяти, сонливость, депрессии, психические атаки, удлинение сухожильных рефлексов, «туннельный синдром». Иногда – формирование вторичной аденомы гипофиза или синдрома «пустого» турецкого седла (на фоне лечения)
Метаболический обмен	Гипотермия, ожирение, гиперхолестеринемия, ксантелазмы
ЛОР-система	Ухудшение слуха, осиплость голоса, затруднение носового дыхания



опорно-двигательной, выделительной, легочной и пищеварительной систем, что можно отнести к «терапевтическим» маскам гипотиреоза. Одновременно у пациентов можно диагностировать анемию, дислипидемию, диффузную алопецию, полисерозит, полиартрит, дислипидемию, хронические запоры, депрессию и даже болезнь Альцгеймера [5]. Также гипотиреоз способен имитировать некоторые эндокринные, дерматологические, хирургические и гинекологические заболевания. Однако вопрос о дифференциальной диагностике гипотиреоза с различными соматическими заболеваниями может возникнуть только на стадии клинического осмотра до лабораторного определения ТТГ.

Лечение

Гипотиреоз остается единственным, неопровержимым и жизненно необходимым показанием для назначения препаратов тиреоидных гормонов.

Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в организме тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям. Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

Лечение всех форм гипотиреоза является заместительным и постоянным. Исключение составляет только транзиторный гипотиреоз, вызванный введением каких-либо медикаментов или веществ, блокирующих выработку тиреоидных гормонов.

Основные лекарственные средства

T3 (трийодтиронин) и T4 (левотироксин) вызывают аналогичные эффекты в организме человека, но T3 действует быстрее и в очень небольших дозах. T3 в дозе 20–25 мкг оказывает тот же эффект, что и T4 в дозе 100 мкг. Однако препараты T3 имеют неблагоприятную фармакодинамику, после приема T3 его уровень на короткий период (через 2–4 часа) достигает пикового нефизиологи-

ческого уровня, после чего очень быстро метаболизируется (через 6–8 часов). Таким образом, препараты T3 не пригодны для длительной заместительной терапии при гипотиреозе, так как для создания стабильного уровня его в крови необходимы частые и дробные приемы. При этом возрастает опасность передозировки и побочных эффектов, в частности, в отношении сердечно-сосудистой системы, особенно у пожилых больных.

Препараты левотироксина (например, Баготирокс) являются препаратами выбора для заместительной терапии гипотиреоза. Левотироксин представляет собой синтетический тироксин (натриевая соль тироксина), который полностью идентичен тироксину, продуцируемому ЩЖ. Левотироксин достигает пика через 5–6 часов после приема, период полувыведения 6–7 дней. Назначение монотерапии левотироксином позволяет успешно моделировать нормальный обмен тиреоидных гормонов, т.к. большая часть T3 образуется на периферии за счет дейодирования T4. И на фоне заместительной терапии левотироксином концентрация T3 сохраняется постоянной.

Комбинированные препараты тиреоидных гормонов

В настоящее время для заместительной терапии гипотиреоза комбинированная терапия препаратами, содержащими левотироксин и трийодтиронин, используется крайне редко. Исследования по вероятному преимуществу комбинированной терапии гипотиреоза у определенной группы пациентов (в частности с дислипидемией, когнитивными нарушениями, депрессией) на сегодняшний день малочисленны, и делать какие-либо заключения еще рано. Однако, в любом случае, с учетом фармакокинетики T3, такая схема не должна назначаться для пожилых пациентов.

При первичном гипотиреозе рекомендуется назначение такой дозы левотироксина, которая будет поддерживать уровень ТТГ в норме. Средняя доза L-T4 для лечения манифестного гипотиреоза у взрослого составляет,

как правило, 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов после тиреоидэктомии доза левотироксина может достигать 2,0 мкг/кг массы. Потребность в левотироксине у детей значительно выше, варьирует от 3 до 5 мкг/кг в сутки, а при врожденном гипотиреозе рекомендованная стартовая доза составляет 10–15 мкг/кг/сутки. Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяется индивидуально, в зависимости от генеза гипотиреоза, возраста, веса тела пациента и наличия сопутствующей патологии сердца [6]. Так, при верификации гипотиреоза в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита у пациентов молодого и среднего возраста, без заболеваний сердечно-сосудистой системы, возможно назначение полной заместительной дозы левотироксина без предварительного титрования. Также заместительная терапия в полном объеме назначается у больных после тиреоидэктомии или субтотальной резекции щитовидной железы, при диагностировании гипотиреоза во время беременности и врожденном гипотиреозе. У больных с ожирением доза рассчитывается исходя из «идеальной», а не фактической массы тела. У пожилых больных терапию начинают постепенно с небольшой дозы, обычно 25–50 мкг/сутки, у пациентов с кардиальной патологией (любая форма ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) начальная доза составляет 12,5 мкг/сут. Доза препарата, как правило, постепенно увеличивается до поддерживающей: у пожилых пациентов за 1–2 месяца, при наличии сопутствующей кардиальной патологии за 3–4 месяца. Кроме того, следует учитывать, что потребность в тиреоидных гормонах в пожилом возрасте снижается.

Во время беременности лечение гипотиреоза проводят левотироксином, доза которого рассчитывается, исходя из повышенной потребности в препарате и составляет 2,3 мкг/кг под обязательным контролем не только ТТГ, но и св. T4.

При лечении центрального гипотиреоза схема назначения левотироксина аналогичная, однако контролировать следует не ТТГ, а св. Т4.

Многие препараты могут увеличивать потребность в левотироксине (гидроксид алюминия, сульфат железа, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, холестирамин, эстрогенсодержащие препараты). При исследованиях последних лет список лекарственных препаратов, влияющих на эффективность приема левотироксина, увеличивается. Возможные механизмы, приводящие к снижению абсорбции левотироксина, связаны с повышением продукции тироксин-связывающего глобулина, ингибированием транспорта тироксина внутрь клеток и увеличением клиренса тироксина. Если не учитывать этот эффект, компенсация гипотиреоза может быть затруднена.

В идеале левотироксин должен приниматься натощак за 30 минут до завтрака, и желателно, как минимум, с интервалом в 4 часа до или после приема других препаратов или витаминов [6].

Помимо указанных выше препаратов, увеличивающих потребность в тиреоидных гормонах, существуют и другие медикаменты, которые широко используются в клинической практике и могут при определенных обстоятельствах влиять на функцию щитовидной железы, имитируя синдром гипотиреоза (лекарственные препараты, содержащие фармакологические дозы йода, например, амиодарон, и рентгеноконтрастные вещества, препараты лития, тиреостатики). У пациентов, получающих такие лекарства, судить об истинном тиреоидном статусе можно только после их отмены.

Однозначного мнения по поводу целесообразности терапии субклинического гипотиреоза в настоящее время нет. Но если такая терапия проводится, то она должна сопровождаться адекватным и своевременным наблюдением за пациентом, включающим в себя определение уровня ТТГ. Чаще заместительную терапию при субклиническом гипотиреозе начина-

ют при уровне ТТГ 10 мЕ/л и выше, и левотироксин назначается в дозе 1 мкг на 1 кг веса. В обязательном порядке лечится субклинический гипотиреоз у беременных женщин и женщин, планирующих беременность. Подходы к лечению субклинического и манифестного гипотиреоза во время беременности одинаковы. При планировании беременности и субклиническом гипотиреозе исходная необходимая доза левотироксина составляет обычно около 1 мкг на 1 кг массы тела. Во время беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает примерно на 50%, поэтому дозу левотироксина следует увеличить сразу (обычно на 50 мкг/сут.), как только констатирована беременность у женщин с компенсированным гипотиреозом.

Проведение адекватной заместительной терапии гипотиреоза левотироксином (например, Баготироксом), имеющей цель компенсировать его проявления, будет способствовать не только улучшению соматического состояния пациента, но и служить профилактикой многочисленных органных нарушений, возникающих на фоне пониженной функции щитовидной железы.

Оценка эффективности лечения синдрома гипотиреоза

Оценка эффективности лечения производится посредством контроля уровня ТТГ. Оптимальный уровень ТТГ на фоне заместительной терапии должен находиться в диапазоне от 0,4 до 2,5 мЕд/л, что соответствует нормальному уровню ТТГ у большинства здоровых взрослых [7]. После назначения полной заместительной дозы оценка адекватности терапии осуществляется через 2–3 месяца. При подобранной дозе левотироксина в дальнейшем динамическое обследование проводится ежегодно.

Основные побочные действия препаратов тиреоидных гормонов (сердцебиение, тремор, гиперкинезы, повышенная возбудимость, диарея, уменьшение массы тела) возникают при передозировке и обусловлены развитием медикаментозного тиреотоксикоза.

Лечение микседематозной комы необходимо проводить в отделении реанимации. В данном случае необходима комбинация Т4 и Т3. Вначале назначается 200–250 мкг L-T4 внутривенно или в отсутствии инъекционных форм левотироксина – через назогастральный зонд, после чего через 24 часа вводится еще 100 мкг, в дальнейшем доза снижается до 50 мкг ежедневно перорально. L-T3 назначается в дозе 10 мкг каждые 8 часов, вплоть до нормализации витальных функций.

Прогноз

При компенсированном гипотиреозе прогноз для здоровья и жизни пациента благоприятный. Качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию левотироксином, незначительно отличается от такового у лиц без гипотиреоза. Подбор заместительной терапии, как правило, несложен, восстанавливает работоспособность и предупреждает развитие осложнений. Эффективность лечения возрастает при ранней постановке диагноза и своевременной медикаментозной терапии. При вторичном гипотиреозе прогноз зависит от характера поражения гипоталамо-гипофизарной области и степени выпадения функции гипофиза (параллельно у пациента могут наблюдаться гипокортицизм, гипогонадизм).

У детей с врожденным гипотиреозом при несвоевременной диагностике и лечении (позднее первого года жизни) прогноз в отношении восстановления мозговых функций неблагоприятный: нарушение умственного развития и интеллектуальных способностей будет необратимым.

Микседематозная кома является редким, но самым тяжелым осложнением длительно некомпенсированного гипотиреоза. Прогноз для жизни при развитии данного состояния крайне неблагоприятный. Смертность составляет от 30 до 60%. Факторами, ассоциированными с наихудшим прогнозом, являются пожилой возраст, брадикардия и стойкая гипотермия.

БАГОТИРОКС

ЛЕВОТИРОКСИН 50, 100, 150 мкг

- Таблетированный препарат, выпускаемый в уникальной форме ФЛЕКСИДОЗА® в трех стандартных дозировках – 50, 100 и 150 мкг, что позволяет выходить на ЛЮБЫЕ инициальные и поддерживающие суточные дозировки**
- Различная окраска таблеток и удобство их деления позволяет врачам и пациентам осуществлять гибкий подбор дозировки Баготирокса, лучше компенсировать дисфункцию щитовидной железы и длительно проводить адекватное лечение*
- Удобен для титрации дозы – прямоугольные таблетки с тремя насечками на каждой стороне, что позволяет разделить ее на четыре равные части с сохранением в каждой из частей таблетки точного количества левотироксина**
- Достижение быстрого облегчения клинических проявлений гипотиреоза и уменьшения количества визитов пациента к врачу для окончательного подбора необходимой дозы левотироксина***



Единственный левотироксин
в уникальной форме
ФЛЕКСИДОЗА®



ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

 **Bagó**

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Би-Си Фарма Б.В.» (Нидерланды)
г. Москва 119435, г. Москва, ул. ул. М. Пироговская, д.16, офис 61
Телефон/факс: +7 (495) 648-39-47
www.bcpharma-bv.ru

* Баготирокс в терапии заболеваний щитовидной железы. Кочергина И.И. РМЖ 14 декабря 2006 г, том 14, № 26

** Гипотиреоз у пожилых больных. Доскина Е.В. 17 декабря 2007 г, том 15, № 27

*** Гипотиреоз. Петунина Н.А., Трухина Л.В. РМЖ 27 января 2007 г, том 15, № 2