

63. Mohamed A., Yusoff K., Muttalif A., Khalid B. // *Med. J. Malaya*. — 1999. — Vol. 54, N 3. — P. 338—345.
64. Morvan D., Komajda M., Grimaldi A. et al. // *Eur. Heart J.* — 1991. — Vol. 12, N 6. — P. 666—672.
65. Ohtsuka H., Komiya I., Aizawa T., Yamada T. // *Endocr. J.* — 1995. — Vol. 42, N 6. — P. 781—787.
66. Ohtsuka G., Aomi S., Koyanagi H. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 64, N 2. — P. 390—393.
67. Otsuki M., Kasayama S., Yamamoto H. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 54, N 6. — P. 791—796.
68. Ozbey N., Oncul A., Bugra Z. et al. // *Endocrinol. Invest.* — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 305—311.
69. Paolisso G., Tagliamonte M., Galderisi M. et al. // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 1047—1052.
70. Paolisso G., Tagliamonte M., Galderisi M. et al. // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14, N 2. — P. 114—120.
71. Paramo C., Fluiters E., de la Fuente J. et al. // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50, N 9. — P. 1117—1121.
72. Patel Y., Ezzat S., Chik C. et al. // *Clin. Invest. Med.* — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 172—187.
73. Pietrobelli D., Akopian M., Olivieri A. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2001. — Vol. 15, N 9. — P. 601—605.
74. Rajasoorya C., Holdaway I., Wrightson P. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 41, N 1. — P. 95—102.
75. Rose D., Clemmons D. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2002. — Vol. 12, N 6. — P. 418—424.
76. Sacca L., Cittadini A., Fazio S. // *Endocr. Rev.* — 1994. — Vol. 15, N 5. — P. 555—573.
77. Silverman B., Friedlander J. // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 131, N 1, Pt 2. — P. S70—S74.
78. Simo R., Mesa J., Obiols G. et al. // *Int. J. Card. Imag.* — 1987. — Vol. 2, N 3. — P. 161—164.
79. Soderberg S., Ahren B., Jansson J. et al. // *J. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 246, N 4. — P. 409—418.
80. Stewart P. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11, N 4. — P. 128—132.
81. Suyama K., Uchida D., Tanaka T. et al. // *Endocr. J.* — 2000. — Vol. 47. — Suppl. — P. S73—S75.
82. Tan K., Shiu S., Janus E., Lam K. // *Atherosclerosis*. — 1997. — Vol. 129, N 1. — P. 59—65.
83. Terzolo M., Avonto L., Matrella C. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 613—620.
84. Terzolo M., Matrella C., Boccuzzi A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 48—54.
85. Volterrani M., Giustina A., Manelli F. et al. // *Ital. Heart J.* — 2000. — Vol. 1, N 11. — P. 732—738.

Поступила 10.01.03

© В. В. ФАДЕЕВ, 2004

УДК 616.441-008.64-053.8-07-08

В. В. Фадеев

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Об актуальности проблемы гипотиреоза в клинической практике врачей всех специальностей говорить не приходится. Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10—12% [16]. В последнее десятилетие появилось большое число работ, посвященных проблеме гипотиреоза, которые преобразили наши взгляды на всю патологию щитовидной железы (ЩЖ). В первую очередь это связано с внедрением в клиническую практику современных препаратов тиреоидных гормонов. Действительно, на фоне относительно малообременительного приема этих препаратов гипотиреоз становится для пациента по сути не болезнью, а образом жизни, который практически не подразумевает особых ограничений. Так, гипотиреоз, по современным представлениям, перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения болезни Грейвса и терапии ¹³¹I, фактически став их целью. Наряду с этим гипотиреоз остается единственным неопровержимым и жизненно необходимым показанием к назначению препаратов тиреоидных гормонов. При отсутствии гипотиреоза назначение этих препаратов либо имеет альтернативу, либо признается не всеми исследователями в качестве лечения выбора.

Диагностика и скрининг гипотиреоза

Диагностика гипотиреоза, т. е. доказательство факта снижения функции ЩЖ, проста, весьма конкретна и доступна. Она подразумевает опреде-

ление уровня ТТГ и Т₄, при этом обнаружение изолированного повышения содержания ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т₄ — о явном или манифестном гипотиреозе. Значительно большую проблему представляет собой определение показаний к проведению этого исследования, поскольку хорошо известно, что клиническая картина гипотиреоза крайне неспецифична: даже "явные симптомы" могут не найти подтверждения при гормональном исследовании, наряду с этим явный гипотиреоз, сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ, иногда протекает бессимптомно. Если говорить о субклиническом гипотиреозе, то он в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет проявлений, которые бы позволили его заподозрить. Сопоставив эти факты с тем, что, по данным многих проспективных исследований, даже субклинический гипотиреоз может иметь достаточно серьезные последствия [1], возникнет закономерный вопрос о целесообразности широкого использования гормонального исследования у лиц, не предъявляющих никаких жалоб, т. е. о скрининге гипотиреоза у взрослых. Эту концепцию поддерживают получившие большой резонанс рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации 2000 г. Последняя рекомендует скрининговое исследование уровня ТТГ у всех взрослых в возрасте старше 35 лет с интервалом в 5 лет [10]. Если обратиться к тексту этих рекомендаций, то необходимость скрининга обосновывается тем, что он отвечает общим критериям, которые определяют целесообразность популяционного скрининга.

1. Распространенность различных нарушений функции ЩЖ значительна.

2. Явный гипотиреоз и тиреотоксикоз имеют хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья. Наряду с этим субклинический гипотиреоз имеет тенденцию к прогрессированию до манифестного, особенно у лиц с циркулирующими антителами к ЩЖ. Кроме того, субклинический гипотиреоз может быть ассоциирован с обратимой на фоне заместительной терапии гиперхолестеринемией, особенно в тех случаях, когда уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л; у части пациентов субклинический гипотиреоз сопровождается рядом обратимых симптомов, в том числе когнитивными нарушениями. Субклинический тиреотоксикоз у пожилых лиц сопровождается повышенным риском мерцания предсердий и снижения минеральной плотности костной ткани, особенно если речь идет о женщинах постменопаузального возраста.

3. Определение уровня ТТГ является точным, широко доступным, надежным и относительно недорогим тестом для диагностики любых вариантов нарушения функции ЩЖ.

4. Имеются эффективные методы лечения как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза.

В исследовании M. Danese и соавт. [7] изучали экономическую эффективность скрининга гипотиреоза у взрослых с учетом стоимости скрининга и экономической выгоды от раннего назначения левотироксина (L-T₄). Исследовали показатель стоимости QALY — год сохраненной жизни, взвешенный по качеству (Quality Adjusted Life Years — годы жизни с сохраненным качеством). При этом выяснилось, что соотношение затраты / эффективность скринингового определения уровня ТТГ у всех лиц старше 35 лет составило \$9,223 за QALY для женщин и \$22,595 для мужчин. Этот показатель оказался оптимальным для пожилых женщин (< \$5000 за QALY). Указанное соотношение затрат и эффективности значительно не отличается от стандартных, принятых в клинической медицине скрининговых процедур.

Таким образом, группой населения, в отношении которой чаще всего обсуждается целесообразность скрининга гипотиреоза, являются женщины в возрасте старше 35—50 лет. Обследование мужчин какой-либо возрастной группы обсуждается редко и при этом всегда оговаривается его меньшая эффективность. Подчеркнем, что в данном случае мы имеем в виду скрининговое обследование без каких-либо клинических показаний и факторов риска гипотиреоза — в последнем случае целесообразность определения уровня ТТГ очевидна.

Следует заметить, что на сегодняшний день, т. е. в ситуации, когда скрининг на гипотиреоз у взрослых еще не получил распространения, определение уровня ТТГ является наиболее часто проводимым гормональным исследованием. Так, по данным рынка тест-систем для определения уровня ТТГ в Великобритании с населением 59 млн человек ежегодно производится около 9—10 млн определений уровня этого гормона [11]. Стоящая несколько особняком проблема скрининга на нарушения функции ЩЖ у беременных женщин обсуждалась в наших прошлых публикациях [3].

Заместительная терапия. Гипотиреоз явился первым эндокринным заболеванием, при котором стала использоваться заместительная терапия. До середины XX века лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов ЩЖ животных. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечивать стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Здесь хотелось бы сделать акцент на одном важном положении, которое, на наш взгляд, продолжает определять подходы к патологии ЩЖ в нашей стране. Дело в том, что большая часть представлений, которые сейчас многими рассматриваются как традиционные, формировалась в период, когда еще не было современных препаратов (L-T₄). В связи с этим в отношении любого заболевания ЩЖ, даже такого тяжелого, как рак, существовал и, к сожалению, продолжает существовать постулат (часто подсознательный) о том, что гипотиреоз является тяжелым, если не сказать фатальным осложнением этих заболеваний (например, аутоиммунного тиреоидита) или методов их лечения (болезни Грейвса, рака, многоузлового зоба). Безусловно, такой подход был вполне оправдан в ситуации, когда в распоряжении эндокринологов был один только экстракт ЩЖ животных. Появление точно дозированных синтетических препаратов тиреоидных гормонов в корне изменило представление о лечении заболеваний ЩЖ. Тем не менее до настоящего времени приходится сталкиваться с подходами, при которых сами по себе лечебные вмешательства, направленные, по мнению их разработчиков, на предотвращение гипотиреоза (иммуносупрессоры, глюкокортикоиды и плазмаферез при аутоиммунном тиреоидите) или на сохранение эутиреоза (органосохраняющие операции при раке, "экономные" резекции ЩЖ при болезни Грейвса), оказываются в сотни раз опаснее (рецидив тиреотоксикоза, метастазирование рака и т. д.), чем гипотиреоз, который на фоне приема современных препаратов L-T₄ становится для пациента, как указывалось, не заболеванием, а образом жизни. Современные точно дозированные синтетические препараты L-T₄ по структуре не отличаются от T₄ человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего 1 раз в день (например, препарат "Эутирокс"; "Мерк", Германия, для фирмы "Никомед"). Эутирокс — первый препарат L-T₄, который был одобрен к применению в Европе и в настоящее время является самым распространенным препаратом L-T₄ в мире (применяется более чем в 70 странах).

В ряду других эндокринных заболеваний, требующих хронической заместительной терапии (сахарный диабет типа 1, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия L-T₄ при гипотиреозе справедливо считается "золотым стандартом". Для этого есть несколько причин: простота диагностики гипотиреоза (в большинстве случаев достаточно только определения уровня ТТГ); единственной жизненно важной функцией ЩЖ является продукция тирео-

идных гормонов; суточный ритм секреции у тиреоидных гормонов практически отсутствует (вариация ото дня ко дню менее 15%), в связи с чем ежедневный прием L-T₄ в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию; стабильность потребности организма в тиреоидных гормонах (редкими ситуациями, в которых требуется изменение подобранной дозы L-T₄, являются выраженная динамика массы тела, беременность и параллельное назначение некоторых лекарственных препаратов); высокая биодоступность L-T₄ при пероральном приеме; длительный период полужизни L-T₄ в плазме (около 7 сут); наличие точного критерия (уровень ТТГ), который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2—3 мес); относительная дешевизна препаратов L-T₄; качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-T₄, незначительно отличается от такового для лиц без гипотиреоза.

Последнее положение получило подтверждение как многолетней клинической практикой, так и длительными проспективными исследованиями. Так, в популяционное исследование К. Peterson и соавт. [14], которое продолжалось на протяжении 12 лет (с 1968—1969 по 1980—1981 гг.), были включены 1462 женщины среднего возраста, среди которых 29 в течение 1—28 лет получали заместительную терапию L-T₄ по поводу гипотиреоза. В исследовании с помощью анкетирования оценивали риск развития инфаркта миокарда, сахарного диабета, инсульта, рака и смерти от любой причины, а также качество жизни. В итоге было показано, что продолжительность и качество жизни, а также риск развития основных заболеваний, определяющих эти показатели, не различались у женщин с гипотиреозом, получавших терапию L-T₄, и лиц контрольной группы ($n = 968$).

Эти данные во многом определяют развитие современной тиреоидологии, и через их призму необходимо смотреть на многие заболевания ЩЖ. Так, если гипотиреоз в 40—70-е годы рассматривался как одно из осложнений лечения болезни Грейвса (операции или ¹³¹I), в настоящее время большинство исследователей считают его целью лечения, поскольку риск, который несет с собой рецидив тиреотоксикоза (а тем более повторное оперативное вмешательство), несоизмерим с тем дискомфортом, который обусловлен необходимостью ежедневного приема L-T₄. Именно эти данные позволили внедрить в клиническую практику во всем мире алгоритм лечения высокодифференцированного рака ЩЖ, подразумевающий полное удаление из организма тиреоидной ткани (удаление всей железы и аблативная терапия ¹³¹I).

Важные данные, открывающие большие перспективы для дальнейших исследований, были получены в крупном исследовании, выполненном Р. Saftan и соавт. [15] в Великобритании. В него был включен 961 пациент, который на протяжении как минимум 4 мес получал терапию L-T₄. С помощью компьютерной программы из популяции, проживающей в этом же регионе (63 000 человек;

L-T₄ получали 1,5%), в контрольную группу по парному принципу были отобраны лица, аналогичные по полу и возрасту. Всем 1922 пациентам, включенным в исследование, были отправлены небольшие, напечатанные на нескольких страничках вопросники, представляющие собой сокращенную форму "Анкеты общего состояния здоровья" (General Health Questionnaire — GHQ-12), которая направлена на выявление минимальных психических расстройств, а также состоящую из 12 вопросов специальную "Тиреоидологическую анкету" (Thyroid symptom questionnaire — TSQ). Результаты последнего измерения уровня ТТГ у пациентов были получены из лабораторий, в которых они обычно сдавали кровь. В результате оказалось, что по 36-балльной шкале GHQ средний балл у пациентов, получающих L-T₄, составил 12,1, в группе пациентов с компенсированным гипотиреозом — тоже 12,1, тогда как в контрольной группе — 11,4 ($p = 0,03$ и $0,01$ по сравнению с контрольной группой соответственно), что свидетельствует о худших результатах тестирования у пациентов, получающих L-T₄. Аналогичным образом по данным тестирования TSQ у пациентов, получающих L-T₄, были выявлены худшие показатели (12,6, 12,8 и 11,5 балла соответственно; $p < 0,001$). Авторы делают вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию L-T₄, даже в ситуации, когда при этом достигается компенсация гипотиреоза, показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе пациентов без гипотиреоза. Разбирая это исследование, можно привести несколько объяснений полученным результатам. Во-первых, в группу пациентов, получающих терапию L-T₄, могли попасть пациенты без гипотиреоза, поскольку авторы не приводят в статье информации о том, что факт постановки диагноза в каждом отдельном случае верифицировался. У лиц же без гипотиреоза сам факт приема L-T₄ может снижать качество жизни, и это не будет связано со снижением функции ЩЖ. С другой стороны, учитывая высокую распространенность гипотиреоза, в контрольную группу, об определении уровня ТТГ в которой не указывается, могло попасть некоторое число лиц с гипотиреозом. Кроме того, следует отметить, что заполненные анкеты прислали только 62% пациентов, получающих L-T₄. В связи с этим можно предположить, что более охотно это делали пациенты, не удовлетворенные состоянием своего здоровья и фактом приема L-T₄. Далее, в 10,6% случаев речь шла о гипотиреозе, развившемся после операции, в 17,7% — после терапии ¹³¹I, а в 0,1% случаев — после использования обоих этих методов лечения, т. е. у части пациентов гипотиреоз развился после перенесенного тиреотоксикоза, который сам по себе мог привести к существенным нарушениям. Тем не менее исследование Р. Saftan и соавт. [15] представляет собой безусловный интерес, поскольку, вероятно, свидетельствует о том, что заместительная терапия гипотиреоза еще не достигла идеала, хотя качество жизни пациентов отличается от такового лиц без гипотиреоза лишь немногим. В связи с этим дальнейшие исследования этой проблемы представляются весьма акту-

альными. На наш взгляд, существенный вклад в проблему снижения качества жизни пациентов с гипотиреозом, даже тех, которые вполне адекватно компенсированы, вносят социальные факторы, в первую очередь общий уровень медицинской помощи, который может "снизить качество жизни" и у здорового человека, и культурный уровень отдельных пациентов, который оказывает существенное влияние на отношение человека к своей болезни. Кроме того, судя по всему, достаточно сложно различить, что именно у пациента снижает качество жизни — несовершенство заместительной терапии или осознание самого факта необходимости постоянного приема гормонального препарата.

В контексте обсуждения хотелось бы привести данные о том, насколько реально выполняются пациентами с гипотиреозом рекомендации по приему L-T₄. В популяционном исследовании J. Parle и соавт. [13] изучали базу данных пациентов одной из областей Великобритании. Среди 18 944 зарегистрированных пациентов 146 (0,8%) получали L-T₄, из них 134 по поводу первичного гипотиреоза. Из последней группы удалось вызвать 97 пациентов и оценить у них уровень ТТГ. В итоге оказалось, что отличающиеся от нормы показатели имели 48% больных (!!!), при этом у 27% уровень ТТГ был повышен, а у 21% — понижен. В полной мере перекладывать вину на низкую комплаентность пациентов здесь не приходится, поскольку было показано, что уровень ТТГ напрямую зависел от той дозы L-T₄, которую назначил пациенту врач. Так, уровень ТТГ был выше нормы у 47% пациентов, которым назначали менее 100 мкг L-T₄ в день, а ниже нормы — у 24% пациентов. По данным уже цитированного Колорадского исследования, среди 1525 пациентов, получающих L-T₄, у 17,6% имел место субклинический гипотиреоз, у 0,7%, несмотря на прием L-T₄, — явный гипотиреоз [6].

Более всего не хотелось бы, чтобы эти данные были истолкованы неверно. Автор этой статьи является сторонником того, что гипотиреоз при многих заболеваниях ЩЖ на сегодняшний день, увы, — оптимальный исход или даже цель лечения. Можно быть уверенным, что если в исследовании, подобном исследованию P. Saravan и соавт. [15], сравнить качество жизни пациентов, которым по поводу рака ЩЖ предпринята органосохраняющая операция и которые, пребывая в состоянии хронической канцерофобии, ожидают очередного ежегодного исследования тиреоидного остатка, у последних это качество будет значительно хуже, чем даже при плохо компенсированном гипотиреозе. Сюда же можно отнести пациентов с рецидивом болезни Грейвса после частичной резекции ЩЖ, а также пациентов, которым после аналогичной операции по поводу многоузлового зоба предлагают по несколько раз в год проводить УЗИ ЩЖ и гормональные исследования, принимая, на этот раз для профилактики рецидива, все тот же L-T₄.

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и подробно обсуждаются во многих руководствах [2]. Достаточно емко их суммирует Международное руководство по лабораторной диагностике заболеваний ЩЖ [9].

1. Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительны препараты L-T₄.

2. Эутиреоз у взрослых обычно достигается назначением L-T₄ в дозе 1,6 мкг/кг массы тела в день. Потребность в L-T₄ у детей значительно выше и может достигать 4 мкг/кг в день. Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и наличия сопутствующей патологии сердца.

3. Потребность в L-T₄ с возрастом снижается. Некоторые пожилые люди могут получать менее 1 мкг/кг L-T₄ в день.

4. Потребность в L-T₄ увеличивается во время беременности. Оценка функции ЩЖ у беременных женщин, подразумевающая исследование уровня ТТГ и свободного T₄, целесообразна в каждом триместре беременности. Доза L-T₄ должна обеспечивать поддержание нормального уровня ТТГ и свободного T₄.

5. У женщин с гипотиреозом в постменопаузе, которым назначают заместительную терапию эстрогенами, для поддержания нормального уровня ТТГ может потребоваться увеличение дозы L-T₄.

6. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. По не вполне понятным причинам пациенты с болезнью Грейвса (токсическим зобом) в анамнезе чувствуют себя лучше при назначении им несколько больших доз L-T₄, на фоне которых уровень ТТГ составляет 0,1—0,5 мМЕ/л.

7. Целью заместительной терапии вторичного гипотиреоза является поддержание содержания T₄ крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя.

8. Уровень ТТГ медленно меняется после изменения дозы L-T₄ или назначения другого его препарата; его исследуют не ранее, чем через 6—8 нед после этого.

9. Типичным вариантом постепенного достижения полной заместительной дозы L-T₄ является ее увеличение на 25 мкг каждые 6—8 нед; адекватной дозе соответствует стойкое поддержание уровня ТТГ в интервале 0,5—1,5 мМЕ/л.

10. Пациентам, получающим подобранную дозу L-T₄, рекомендуется ежегодно исследовать уровень ТТГ. На уровне ТТГ не сказываются время забора крови и интервал после приема L-T₄. Если для оценки адекватности терапии, помимо этого, используется определение уровня свободного T₄, утром перед забором крови препарат принимать не следует, поскольку на протяжении примерно 9 ч после приема L-T₄ уровень T₄ крови оказывается значимо повышенным (на 15—20%).

11. В идеале L-T₄ должен приниматься натошак, в одно и то же время суток и как минимум с интервалом в 4 ч до или после приема других препаратов или витаминов.

12. Прием таких препаратов и соединений, как холестирамин, сульфат железа, соевые белки, сульфат и антациды, содержащие гидроксид алюминия, которые снижают абсорбцию L-T₄, может потребовать увеличения его дозы.

13. Увеличение дозы L-T₄ может понадобиться при приеме пациентом рифампина и антиконвульсантов, которые изменяют метаболизм гормона.

Возвращаясь к обсуждению комплаентности пациентов, отметим, что значительно хуже выполняются рекомендации по приему сразу нескольких препаратов либо при необходимости сложного дробления таблеток. Например, при ограниченном количестве дозировок L-T₄ назначение пациенту индивидуальной дозы в 75 и 125 мкг связано с существенными неудобствами. В США и многих странах Европы на рынке имеется до 12 дозировок L-T₄. В настоящее время отечественные эндокринологи получили возможность выбора дозировок L-T₄, как и большинство эндокринологов мира. С 2004 г. препарат "Эутирокс" и в России представлен необходимым спектром дозировок: 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг L-T₄ в 1 таблетке, что существенно облегчает проведение заместительной терапии гипотиреоза. Надежное соответствие принимаемой дозы назначаемой обеспечивает лучший контроль заболевания.

Оценка адекватности заместительной терапии. Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в организме содержания тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям. На сегодняшний день единственными клетками, реакция которых на уровень тиреоидных гормонов в организме может быть измерена количественно (т. е. объективно), являются тиротропоциты аденогипофиза. Следует обратить внимание на то, что приведенные выше рекомендации предлагают при первичном гипотиреозе назначение такой дозы L-T₄, которая будет поддерживать уровень ТТГ не только в норме (обычно 0,4—4 мМЕ/л), но даже в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. Обсуждение этого вопроса закономерно вытекает из každодневной клинической практики. Совершенно очевидно, что у одного и того же пациента уровень ТТГ может сохраняться в пределах нормы при назначении ему разных доз L-T₄. Какую дозу L-T₄ предпочесть, если уровень ТТГ остается нормальным при назначении как 100 мкг, так и 125 мкг в день? На 25 мкг больше или меньше? В связи с этим рекомендация о целесообразности поддержания уровня ТТГ в более узком диапазоне, в частности на более низком уровне, как нельзя кстати. Эта рекомендация базируется на том факте, что у подавляющего большинства людей уровень ТТГ в норме как раз и составляет 0,5—1,5 мМЕ/л. Как было показано в Викгемском исследовании, результаты которого неоднократно цитировались в этой статье, уровень ТТГ более 2 мМЕ/л ассоциирован с повышенным риском развития гипотиреоза у носителей антител к ЩЖ [16]. Интересны недавно опубликованные результаты крупного популяционного исследования NHANES-III [8]. В него вошли 17 353 жителя США в возрасте старше 12 лет. После исключения всех лиц с тиреоидной патологией (зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз и др.), принимающих препараты, влияющие на функцию ЩЖ, андрогенов и эстрогенов, а также беременных женщин была сформирована референтная популяция, состоящая из 13 344 человек. В этой по-

пуляции средний уровень ТТГ составил 1,5 мМЕ/л (95% доверительный интервал 1,46—1,54 мМЕ/л). Таким образом, в норме (США — регион с нормальным йодным обеспечением) истинный средний уровень ТТГ с 95% вероятностью лежит в узком интервале между 1,46 и 1,54 мМЕ/л. Очередным шагом в таких рассуждениях является предложение о сужении нормативов уровня ТТГ. Заметим, что такая концепция не является общепринятой.

Комбинированная терапия препаратами L-T₄ и L-T₃. В последнее время вновь возрос интерес к использованию при гипотиреозе комбинированной терапии препаратами L-T₄ и L-T₃, предпосылкой чего явились некоторые клинические и экспериментальные исследования. Достаточно скромная работа, посвященная этой проблеме, которая тем не менее произвела значительный резонанс, была выполнена в 1999 г. R. Bunevičius и соавт. [5]. В ней изучались влияние монотерапии L-T₄ и комбинированной терапии L-T₄ и L-T₃ на липидный спектр и психоэмоциональный статус 33 больных с первичным гипотиреозом. Больные были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы в течение 5 нед получали L-T₄, а далее в течение 5 нед — комбинацию L-T₃ и L-T₄ (при смене вида терапии на комбинированную дозу L-T₄ уменьшали на 50 мкг и добавляли 12,5 мкг L-T₃; пациенты 2-й группы вначале принимали L-T₄ и L-T₃, а впоследствии — только L-T₄. При оценке когнитивных функций и настроения в 6 из 17 проведенных тестов результаты были лучше или ближе к норме на фоне комбинированной терапии. Также при проведении 15 визуальных тестов по оценке настроения и психологических показателей результаты 10 тестов были лучше при лечении комбинацией препаратов L-T₄ и L-T₃. Показатели липидного профиля и результаты нейрофизиологических тестов были сходны при обоих видах лечения. По результатам проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что при назначении комбинированной терапии L-T₄ и L-T₃ качество жизни больных лучше, чем при монотерапии L-T₄. Эта работа произвела резонанс в связи с тем, что явилась первым современным контролируемым исследованием по этому вопросу. На сегодняшний день делать какие-либо заключения о преимуществах и недостатках комбинированной терапии еще рано. В дальнейшем наверняка удастся выделить группу лиц, которым будет показана заместительная терапия L-T₄ и L-T₃. Очевидно, речь не будет идти о пожилых пациентах с впервые диагностированным гипотиреозом, для которых особенности фармакокинетики L-T₃ небезопасны.

Ятрогенный гипотиреоз

Среди всех случаев первичного гипотиреоза не менее 1/3 приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на ЩЖ или после терапии радиоактивным ¹³¹I [17]. В этой статье хотелось бы остановиться на наиболее актуальной

проблеме — послеоперационном гипотиреозе в результате операций по поводу болезни Грейвса.

В многочисленных исследованиях, которые изучали отдаленный катамнез пациентов, прооперированных на ЩЖ, было совершенно закономерно показано, что вероятность развития послеоперационного гипотиреоза зависит от объема оперативного вмешательства. Если в целом говорить о мировых тенденциях лечения токсического зоба (как болезни Грейвса, так и многоузлового токсического зоба), то хирургическое лечение по поводу этих заболеваний предпринимается все реже, за исключением стран, в которых традиционно доминирует этот метод лечения, в том числе нашей. Основным же методом лечения токсического зоба на протяжении последних нескольких десятилетий стала терапия ¹³¹I. Интересно отметить, что лейтмотив пленарного доклада, посвященного хирургии болезни Грейвса, который был сделан на очередном съезде Европейской тиреоидологической ассоциации в Гётеборге (Швеция) в конце 2002 г., звучал примерно так: "Не следует забывать еще и о таком методе лечения болезни Грейвса, как хирургическое удаление ЩЖ, использование которого в отдельных случаях может быть оправдано". Не менее интересна фраза из статьи T. Palit и соавт. [12] в "Journal of Surgical Research", которая посвящена метаанализу работ, изучающих отдаленные результаты лечения болезни Грейвса: "Работы последних лет, изучающие хирургическое лечение болезни Грейвса, вряд ли отражают истинное положение дел, поскольку в силу редкости предпринимаемых операций они включают слишком маленькие выборки".

Прежде всего нужно сказать о том, что болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона. Следует подчеркнуть, что при болезни Грейвса ЩЖ является мишенью (одной из мишеней) для антител, которые вырабатываются иммунной системой. В связи с этим ни оперативное лечение, ни терапия радиоактивным йодом не являются этиотропными, т. е. направленными на первопричину заболевания, а подразумевают лишь удаление из организма гиперфункционирующей ЩЖ, которое практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса. До того, как был выяснен патогенез болезни Грейвса, идеология хирургического лечения этого заболевания выглядела следующим образом: у пациента с тиреотоксикозом чаще всего выявляли увеличение размера ЩЖ, и для того, чтобы нормализовать уровень тиреоидных гормонов, нужно было удалить часть органа. Наиболее распространенной операцией была и до сих пор остается субтотальная резекция ЩЖ. В дальнейшем стало очевидно, что болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное заболевание, и оставление при субтотальной резекции части ЩЖ — это оставление в организме мишени для стимулирующих антител, что приводит к рецидиву тиреотоксикоза. Поскольку удаление части железы практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса, прогнозируемых исходов у оперативного лечения болезни Грейвса может быть только 2: при сохранении

большого тиреоидного остатка у пациента вследствие воздействия на него стимулирующих антител развивается рецидив тиреотоксикоза, в данном случае традиционно используется термин "рецидив", хотя по сути дела речь идет о продолжении заболевания; при удалении всей ЩЖ или большей ее части у пациента развивается гипотиреоз, поскольку из организма удаляется мишень для антител.

В ряде случаев после частичного удаления ЩЖ по не вполне понятным причинам у пациента наступает ремиссия заболевания (сохраняется эутиреоз). Причины этого не вполне понятны, поскольку при болезни Грейвса, как и при любом другом аутоиммунном заболевании, ремиссия может быть лишь иммунологической, а иммунологический механизм этой ремиссии после удаления части ЩЖ действительно не вполне понятен. Такой исход оперативного лечения бывает относительно редко и его невозможно прогнозировать у отдельных пациентов. Таким образом, единственным одновременно благоприятным и прогнозируемым исходом и целью оперативного лечения болезни Грейвса является удаление всей ЩЖ, гарантирующее невозможность сохранения (рецидива) тиреотоксикоза. Такой подход к лечению болезни Грейвса стал принципиально возможен после того, как в клиническую практику были внедрены современные препараты L-T₄ и разработаны принципы лечения гипотиреоза, которые подробно описаны выше. По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора при болезни Грейвса ("золотым стандартом") стала тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция ЩЖ. Если эти операции проводятся в специализированных учреждениях, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) немногим превышает таковой при субтотальной резекции. Так, M. Barakate и соавт. [4] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 1246 пациентов с болезнью Грейвса, прооперированных в интервале между 1957 и 2000 гг. За этот период у 1246 больных была произведена субтотальная резекция ЩЖ, а у 119 — тиреоидэктомия. При анализе отдаленных последствий хирургического лечения доля стойких осложнений, а также частота развития транзиторной гипокальциемии в этих группах не различались. Стойкий гипопаратиреоз развился у 1 (0,8%) пациента после тиреоидэктомии и у 1 (0,1%) — после резекции ЩЖ. Стойкий парез возвратного гортанного нерва развился у 1 (0,8%) пациента после тотальной тиреоидэктомии и у 5 (0,4%) — после субтотальной резекции. Авторы делают вывод о том, что субтотальная резекция ЩЖ по поводу болезни Грейвса имеет непредсказуемый результат (часто рецидив тиреотоксикоза, часто послеоперационный гипотиреоз, очень редко сохранение стойкого эутиреоза) и одинаковый риск послеоперационных осложнений с тиреоидэктомией, в связи с чем на сегодняшний день проведение субтотальных резекций ЩЖ по поводу болезни Грейвса логически (исходя из патогенеза заболевания) и практически необоснованно.

Следует обратить внимание на то, что во многих работах, выполненных хирургами и анализирую-

ших отдаленные результаты хирургического лечения болезни Грейвса, очень часто число включенных в них пациентов значительно меньше числа пациентов, которым было предпринято оперативное лечение, т. е. катамнез анализируется только у больных, которых удалось повторно вызвать. Совершенно очевидно, что пациенты с рецидивом тиреотоксикоза (равно как и с гипотиреозом, который хирурги часто обещают не допустить, а эндокринологи потом плохо компенсируют) менее охотно приходят на повторное исследование к тому врачу, лечение которого оказалось "неэффективным". Кроме того, анализируемые выборки очень часто оказываются крайне гетерогенны: во многих работах объединяются все случаи токсического зоба — как болезнь Грейвса, так и многоузловой токсический зоб (функциональная автономия ЩЖ), при котором потенциально можно ожидать большей вероятности сохранения стойкого эутиреоза после субтотальной резекции ЩЖ. Как правило, объединяются пациенты с разной продолжительностью катамнеза, хотя при коротком катамнезе доля пациентов с гипотиреозом и с рецидивом тиреотоксикоза будет меньше. Наряду с этим в отдельных работах учитываются только случаи манифестного гипотиреоза и тиреотоксикоза, тогда как в других в расчет идут и субклинические нарушения функции ЩЖ.

Наряду со сказанным выше у тиреоидэктомии (предельно субтотальной резекции) как метода лечения болезни Грейвса есть еще один важный, если не сказать — самый важный, плюс. Наблюдение пациента после удаления всей ЩЖ, у которого на 100% исключена возможность рецидива тиреотоксикоза, значительно проще. При условии достаточной комплаентности пациента оно, как указывалось, подразумевает лишь ежегодное определение уровня ТТГ. Следует помнить о том, что болезнью Грейвса, как правило, болеют молодые женщины репродуктивного возраста, которые в дальнейшем могут планировать беременность. В связи с этим проведение лечения, которое имеет непредсказуемый результат (субтотальная резекция), несет риск того, что нарушение функции ЩЖ манифестирует

именно во время беременности. После удаления всей ЩЖ женщина сразу начинает получать полную заместительную дозу L-T₄ и в ближайшие сроки может планировать беременность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13—22.
2. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
3. Фадеев В. В., Лесникова С. В. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 2. — С. 23—31.
4. Barakate M. S., Agarwal G., Reeve T. S. et al. // *Anst. N. Z. J. Surg.* — 2002. — Vol. 72. — P. 321—324.
5. Bunevičius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R., Prange A. J. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 424—429.
6. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 526—534.
7. Danese M. D., Ladenson P. W., Meinert C. L., Powe N. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 2993—3001.
8. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
9. International Thyroid Testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry. — Los Angeles, 2001. (http://www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
10. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
11. O'Reilly D. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 1332—1334.
12. Palit T. K., Miller C. C., Miltenburg D. M. // *J. Surg. Res.* — 2000. — Vol. 90. — P. 161—165.
13. Parle J. V., Franklyn J. A., Cross K. W. et al. // *Br. J. Gen. Pract.* — 1993. — Vol. 43. — P. 107—109.
14. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 2077—2081.
15. Saravan P., Chau W. F., Roberts N. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 57. — P. 577—585.
16. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
17. Vanderpump M., Tunbridge W. // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 839—847.

Поступила 05.11.03