

Диагностика и лечение тиреотоксикоза и гипотиреоза

Рекомендации Американской ассоциации эндокринологов

2002

В настоящих рекомендациях рассматриваются принципы диагностики и лечения тиреотоксикоза и гипотиреоза. Определение ТТГ высокочувствительными методами сегодня стало основным исследованием, используемым для выявления тиреотоксикоза и гипотиреоза, в том числе скрытых. При диффузном токсическом зобе применяются хирургическое лечение (в США теперь используется редко), антитиреоидные средства (однако при этом часты рецидивы) и лечение радиоактивным йодом чаще всего). При гипотиреозе используется заместительная терапия левотироксином в индивидуально подобранной дозе. Особое внимание в настоящих рекомендациях уделяется скрытому гипотиреозу, который часто не диагностируется. Помимо клинических аспектов рассматриваются и организационные: больного должно постоянно наблюдать один и тот же врач, важное место занимает обучение больного и его участие в лечении.

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз возникает в результате избытка тиреоидных гормонов — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). Он может быть вызван следующими причинами:

1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).
2. Токсическая аденома щитовидной железы.
3. Многоузловой токсический зоб.
4. Подострый гранулематозный тиреоидит (тиреоидит де Кервена).
5. Подострый лимфоцитарный тиреоидит, в том числе послеродовой.

Источник: AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002 Nov-Dec;8(6):457-69.

6. Йодный тиреотоксикоз, например вызванный амиодароном.
7. Трофобластическая болезнь, избыточная секреция тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофизом.
8. Передозировка тиреоидных гормонов (лекарственный тиреотоксикоз).

Клинические проявления

Избыток тиреоидных гормонов вызывает разнообразные клинические проявления. Их выраженность определяется длительностью заболевания, концентрацией гормонов в крови и возрастом больного.

Ниже перечислены симптомы, которые могут возникать при тиреотоксикозе [2—5]:

1. Возбуждение и раздражительность.
2. Сердцебиение и тахикардия.
3. Непереносимость жары, потливость.
4. Тремор.
5. Потеря или прибавка веса.
6. Нарушения аппетита.
7. Частый стул или понос.
8. Отеки ног.
9. Периодический паралич.
10. Сниженная переносимость физической нагрузки, одышка.
11. Нарушения менструальной функции (скудные менструации).
12. Снижение фертильности.
13. Психические расстройства.
14. Бессонница.
15. Нарушения зрения, светобоязнь, резь в глазах, диплопия, экзофтальм.
16. Усталость, мышечная слабость.
17. Увеличение щитовидной железы (в зависимости от причины тиреотоксикоза).
18. Претибиальная микседема (при диффузном токсическом зобе).

Диагностика

Необходимо внимательно собрать анамнез и провести тщательное физикальное исследование. Особое внимание следует обратить на следующее:

1. Вес тела.
2. Пальпация и аускультация щитовидной железы (размеры, наличие узлов, сосудистые шумы).
3. Состояние нервной и мышечной систем.
4. Глаза (экзофтальм, другие глазные симптомы).
5. Кожа.
6. Сердечно-сосудистая система (частота сердечных сокращений, сердечный ритм, АД).
7. Лимфатические узлы и селезенка.

Лабораторное исследование

Благодаря высокочувствительным методам определения ТТГ диагностика тиреотоксикоза значительно упростилась. Высокочувствительными называют методы, позволяющие определять ТТГ в концентрации $< 0,02$ мМЕ/л. При тиреотоксикозе любой этиологии (кроме вызванного избыточной секрецией ТТГ) уровень ТТГ в крови снижен. Снижение уровня ТТГ — самый чувствительный признак тиреотоксикоза.

Секреция ТТГ реагирует на колебания уровня тиреоидных гормонов не сразу, поэтому, если их уровень быстро меняется (например, при недавно начале лечения тиреотоксикоза), более надежно определение T_4 . В тяжелых случаях лучше определять оба показателя — ТТГ и T_4 — по крайней мере до тех пор, пока состояние не улучшится (обычно в течение года). Оба показателя следует определять также у пожилых и у тех, кого можно заподозрить в невыполнении назначений.

Кроме определения ТТГ возможно проведение следующих исследований:

1. Общий и свободный T_4 .
2. Общий (методом радиоиммунного анализа) и свободный T_3 .
Изменения уровней T_3 и T_4 часто обусловлены нарушениями функции щитовидной железы, а изменениями их связывания с белками плазмы. Это связывание, а тем самым и уровень свободных тиреоидных гормонов, можно косвенно оценить несколькими методами (по уровню тироксинсвязывающего глобулина, поглощению T_3 смолой). Таким способом определяют так называемый расчетный свободный T_3 (и T_4). Коммерческие лаборатории нередко опускают слово «расчетный», хотя и не определяют свободные гормоны прямым методом.
3. Антитиреоидные антитела, в том числе антитела к рецептору ТТГ и тиреостимулирующие антитела. Следующие анализы проводить не обязательно, они нужны в особых обстоятельствах, например при тиреотоксикозе во время беременности.
4. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой.
5. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{123}I (предпочтительно) или с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Это исследование предна-

значено не для диагностики тиреотоксикоза, а для определения его причины. Сцинтиграфия дает возможность определить функциональную активность узлов щитовидной железы [5].

Определение реверсивного T_3 существенного клинического значения не имеет.

Дифференциальный диагноз

Диффузный токсический зоб легко диагностируется при явном тиреотоксикозе с офтальмопатией Грейвса. Картина может быть атипичной у пожилых: у них болезнь нередко проявляется только сердечно-сосудистыми нарушениями и похуданием (так называемый апатичный тиреотоксикоз). В других случаях диагностические трудности могут быть обусловлены нормальными размерами щитовидной железы. Расчетный свободный T_3 и T_4 обычно повышены, но иногда повышен только T_3 (T_3 -токсикоз). ТТГ всегда снижен (при определении высокочувствительным методом). При сцинтиграфии отмечается диффузное поглощение изотопа, может быть видна пирамидальная доля.

Токсическая аденома щитовидной железы. Уровень ТТГ снижен, а свободные T_3 и T_4 повышены или в норме. При сцинтиграфии щитовидной железы выявляется очаг повышенного поглощения изотопа («горячий узел»), тогда как в остальной ткани железы поглощение снижено. **Многоузловой токсический зоб** по клиническому и лабораторному признакам похож на токсическую аденому, но щитовидная железа увеличена и в ней определяются множественные узлы. В обоих случаях поглощение радиоактивного йода щитовидной железой обычно повышено, хотя может оставаться нормальным.

Для подострого гранулематозного и лимфоцитарного тиреоидита, йодного тиреотоксикоза и передозировки тиреоидных гормонов характерен низкий захват радиоактивного йода щитовидной железой (при сцинтиграфии она почти не видна). При всех этих состояниях уровень T_3 и T_4 может быть повышен (при тиреоидитах — только в начале болезни).

При **подостром гранулематозном тиреоидите** щитовидная железа обычно болезненна, возможна лихорадка. Тиреотоксикоз возникает за счет выхода запасов гормонов из воспаленной железы. За тиреотоксической стадией обычно следует гипотиреоидная, которая длится 2—3 мес и завершается выздоровлением. При **подостром лимфоцитарном тиреоидите** (заболевание аутоиммунной природы) клиническая картина примерно такая же, но щитовидная железа обычно безболезненна. Болезнь часто возникает в послеродовом периоде. **Йодный тиреотоксикоз** встречается в основном у пожилых, обычно на фоне многоузлового нетоксического зоба. Он развивается при попадании в организм йода в составе лекарственных средств, пищевых добавок или рентгеноконтрастных веществ и сохраняется длительное время; в некоторых случаях он требует лечения. **Тиреотоксикоз при передозировке тиреоидных гормонов** клинически неотличим от других видов тиреотоксикоза,

однако для него характерен очень низкий уровень тиреоглобулина (при тиреоидитах он резко повышен).

Повышение уровней T_3 и T_4 и снижение уровня ТТГ не всегда говорят о тиреотоксикозе. При приеме эстрогенов или беременности возрастает концентрация тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к повышению общих T_4 и T_3 , однако ТТГ и свободные T_4 и T_3 при этом остаются в норме. То же самое может происходить за счет других белков, в том числе альбумина и транстиретина. При резистентности к тиреоидным гормонам их концентрация также повышена, но тиреотоксикоза при этом нет. Снижение ТТГ в отсутствие тиреотоксикоза возможно при лечении глюкокортикоидами, при тяжелых заболеваниях и при нарушениях функции гипофиза.

Лечение

Диффузный токсический зоб можно лечить тремя способами: хирургически, анти tireoидными средствами и радиоактивным йодом.

Хирургическое лечение

Раньше для лечения диффузного токсического зоба широко применялась субтотальная резекция щитовидной железы, однако сегодня в США она используется редко, в основном при подозрении на сопутствующий рак щитовидной железы. Хирургическое лечение проводится тем, кто хочет полного излечения, но отказывается от радиоактивного йода, и беременным при непереносимости анти tireoидных средств. Некоторые врачи предпочитают хирургическое лечение при диффузном токсическом зобе у детей и при очень большом или многоузловом зобе. Осложнения при субтотальной резекции щитовидной железы (гипопаратиреоз и паралич голосовых складок) возникают редко. Операцию должны проводить опытные хирурги, имеющие специальную подготовку [2, 3, 5].

Анти tireoидные средства

Анти tireoидные средства, тиамазол и пропилтиоурацил, применяются с 1940-х гг. Ремиссия на фоне их применения развивается не всегда; за ней нередко следует рецидив. Лечение наиболее успешно при легком тиреотоксикозе и небольшом зобе. Анти tireoидные средства могут давать побочные эффекты, в частности небольшую сыпь; в редких случаях развиваются агранулоцитоз и гепатит. Успех лечения сильно зависит от того, насколько аккуратно больной соблюдает предписания врача. У пожилых анти tireoидные средства часто применяют при подготовке к лечению радиоактивным йодом. Кроме того, многие эндокринологи предпочитают использовать анти tireoидные средства для лечения диффузного токсического зоба у детей. Анти tireoидные средства могут использоваться и в качестве основной терапии диффузного токсического зоба, но в США такой подход почти не применяется [2, 3, 6, 7].

Радиоактивный йод

В США радиоактивный йод считается лучшим средством лечения диффузного токсического зоба. Как правило, он используется в дозах, полностью разрушающих щитовидную железу, но некоторые эндокринологи предпочитают меньшие дозы, чтобы сохранить часть железы и достичь эутиреоза. Назначение доз, полностью разрушающих железу, дает более быстрый эффект и тем самым позволяет избежать неблагоприятных последствий тиреотоксикоза.

Лечение радиоактивным йодом безопасно, но, как правило, приводит к гипотиреозу, требующему пожизненной заместительной терапии. Высказываются опасения по поводу лечения радиоактивным йодом в детородном возрасте, однако никаких данных в пользу таких опасений не получено. Радиоактивный йод не влияет на фертильность, не увеличивает частоту пороков развития и не повышает частоту онкологических заболеваний ни у больного, ни у его детей. У пожилых больных и при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях перед началом лечения радиоактивным йодом назначают анти tireoидные средства — это истощает запасы тиреоидных гормонов в железе и позволяет избежать обострения тиреотоксикоза, вызванного лучевым тиреоидитом. Радиоактивный йод противопоказан при беременности, поскольку он разрушает щитовидную железу плода. У всех женщин детородного возраста необходимо предварительно исключить беременность; кроме того, им обычно рекомендуют предохраняться от беременности в течение полугода после лечения. Поскольку радиоактивный йод проникает в грудное молоко, у кормящих матерей его не применяют. Использование радиоактивного йода у лиц моложе 20 лет сегодня считается вполне допустимым.

Заместительную терапию левотироксином в низких дозах начинают, когда щитовидная железа еще продолжает функционировать. По мере того как ее функция угасает, дозу увеличивают. Окончательную дозу подбирают индивидуально. Такой подход позволяет быстро устранить тиреотоксикоз и избежать периода гипотиреоза [2, 3, 6, 7].

Организация лечения

Установив диагноз диффузного токсического зоба, больному нужно внятно рассказать о сути заболевания и способах его лечения. Больной должен участвовать в принятии основных решений по поводу своего лечения, а не слепо подчиняться врачу.

Больным, выбравшим лечение радиоактивным йодом, нужно объяснить суть метода и получить от них письменное согласие (рис. 1). После приема радиоактивного йода больному выдают памятку, где перечислены основные правила поведения (рис. 2).

Перед началом лечения измеряют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой; это позволяет удостовериться в достаточном поглощении йода, исключить тиреоидит и рассчитать дозу перепарата. Сцинтиграфия щитовидной железы позволяет

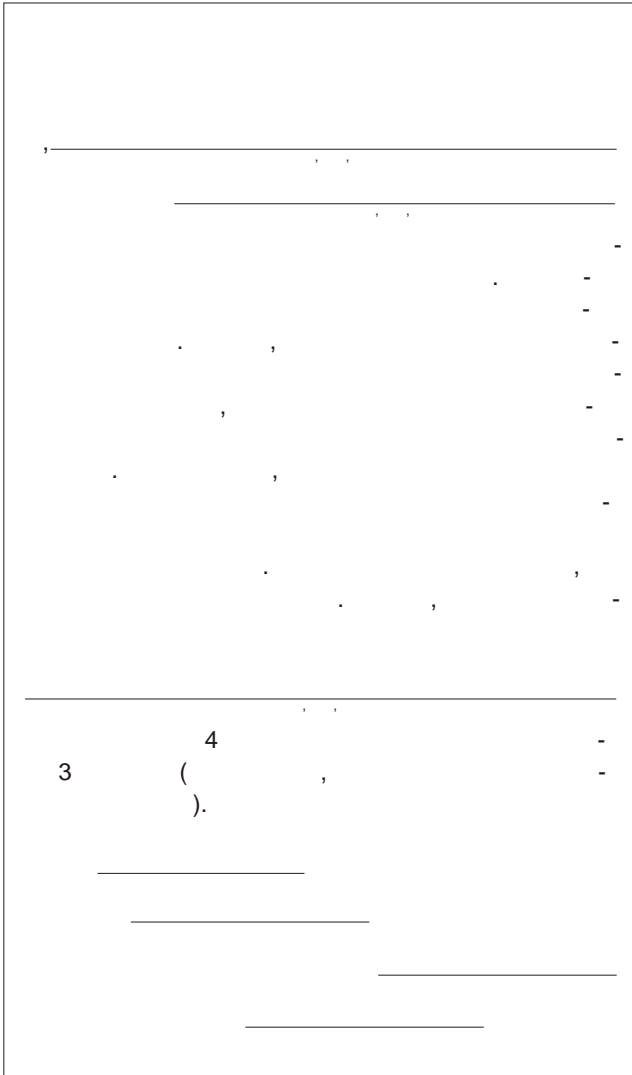


Рисунок 1. Образец письменного согласия на лечение радиоактивным йодом

дифференцировать диффузный токсический зоб с токсической аденомой щитовидной железы и многоузловым токсическим зобом. Многоузловой токсический зоб более устойчив к радиоактивному йоду, поэтому для его лечения требуются более высокие дозы. Чтобы быстро улучшить состояние до лечения радиоактивным йодом, можно назначить β -адреноблокаторы (могут потребоваться довольно высокие дозы и частый прием); после устранения тиреотоксикоза их постепенно отменяют. Кроме того, при тяжелом тиреотоксикозе после радиоактивного йода можно назначить антитиреоидные средства.

После лечения радиоактивным йодом больной должен регулярно обследоваться (обычно каждые 4—6 нед), пока состояние не стабилизируется и не будет достигнут эутиреоз. В большинстве случаев для этого требуется прием левотироксина в полной замещающей дозе. Обычно функция щитовидной железы полностью прекращается через три месяца; левотирок-

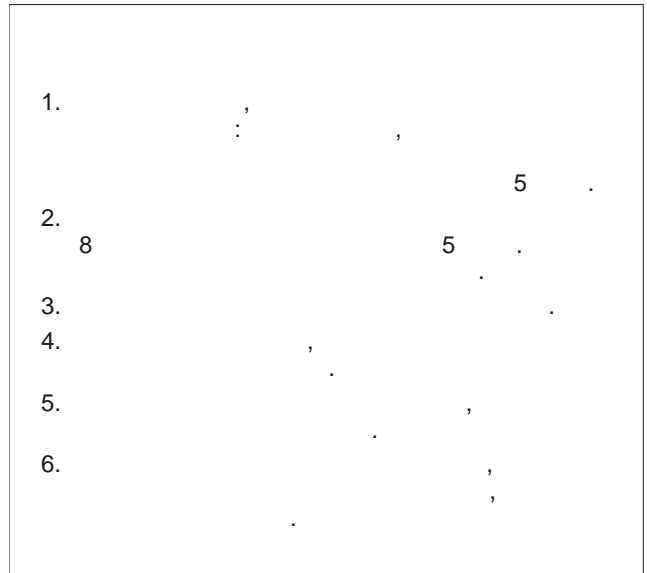


Рисунок 2. Памятка больному, проходящему лечение радиоактивным йодом

син в небольшой дозе можно назначать уже через 2 мес. Подбирая дозу, руководствуются клиническими и лабораторными данными. Уровень тиреоидных гормонов снижается быстро, поэтому полагаться на определение ТТГ в этот период нельзя. Соответствие между ТТГ и тиреоидными гормонами восстанавливается в течение нескольких месяцев; в это время надежнее ориентироваться на уровень расчетных свободных T_3 и T_4 .

После стабилизации состояния наблюдать больного можно реже. Обычно больного обследуют на 3, 6 и 12-й месяц, а затем раз в год, но врач может изменять этот график по своему усмотрению [2, 3, 6].

Тиреотоксикоз и беременность

Желательно, чтобы беременную с тиреотоксикозом вели эндокринолог и акушер-гинеколог. Радиоактивный йод при беременности противопоказан, поскольку он проникает через плаценту и разрушает щитовидную железу плода. Чаще всего применяют антитиреоидные средства, причем лучше использовать пропилтиоурацил, а не тиамазол. Они тоже проникают через плаценту и в высоких дозах могут неблагоприятно воздействовать на плод. Использовать следует минимальные дозы, позволяющие удерживать уровень тиреоидных гормонов у верхней границы нормы. Поскольку тиреотоксикоз, вызванный диффузным токсическим зобом, при беременности несколько стихает, эти дозы могут быть достаточно низкими, а в некоторых случаях антитиреоидные средства удастся полностью отменить. Если необходимо хирургическое лечение, его лучше проводить во II триместре.

Для благоприятного исхода беременности при диффузном токсическом зобе необходимо, чтобы женщина принимала активное участие в лечении, понимала сущность и возможные последствия болезни и

терапии. Это не только способствует строгому выполнению назначений: при возникновении непредвиденной ситуации она сможет более своевременно обратиться к эндокринологу.

Женщина должна знать и об изменениях в течении болезни после родов, и о возможных последствиях заболевания для ребенка. Это дополнительная гарантия того, что педиатр будет осведомлен о тиреотоксикозе у матери и о возможности тиреотоксикоза и гипотиреоза у ребенка. Функцию щитовидной железы ребенка следует оценить сразу после рождения.

После родов вероятен рецидив тиреотоксикоза. Это происходит за счет обострения диффузного токсического зоба или развития подострого послеродового тиреоидита. Если после родов тиреотоксикоз возобновляется, больная может выбирать между анти тиреоидными средствами и радиоактивным йодом. Последний противопоказан, если женщина кормит грудью или снова беременна. Наблюдение эндокринолога должно осуществляться до стабилизации состояния и наступления эутиреоза.

В том случае, если диффузный токсический зоб был вылечен еще до беременности, в крови могут оставаться тиреостимулирующие антитела, которые могут проникать через плаценту. Исходя из клинической ситуации эндокринолог может назначить их определение, чтобы оценить риск поражения щитовидной железы у плода [2, 3, 7].

Офтальмопатия Грейвса

Офтальмопатия Грейвса — очень характерный признак диффузного токсического зоба; при этом заболевании она изредка развивается в отсутствие явного тиреотоксикоза. Любой экзофтальм требует тщательного исследования как щитовидной железы, так и глазницы (особенно если он односторонний). Применяют ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (без контрастирования), магнитно-резонансную томографию. Эти исследования позволяют, в частности, исключить опухоли ретробульбарного пространства или выявить характерное для диффузного токсического зоба набухание глазодвигательных мышц. За прогрессированием экзофтальма можно следить при помощи экзофтальмометра. Чтобы защитить глаза от повреждения, нужно носить темные очки, принимать диуретики, использовать искусственные слезы и спать с приподнятым изголовьем в специальных защитных очках. Чтобы больной следовал этим рекомендациям, важно объяснить ему их смысл. В тяжелых случаях применяют кортикостероиды, облучение ретробульбарного пространства и хирургическое лечение. Лечить таких больных следует совместно с офтальмологом, имеющим соответствующий опыт.

В отдельных статьях высказывается предположение, что лечение радиоактивным йодом способствует прогрессированию офтальмопатии. По этому вопросу было проведено только два контролируемых испытания; они показали, что прогрессирование оф-

тальмопатии действительно происходит несколько чаще при лечении радиоактивным йодом, чем при субтотальной резекции щитовидной железы или применении анти тиреоидных средств (8, 9). Однако оба эти исследования были подвергнуты критике (10, 11), и большинство специалистов не считают, что лечение радиоактивным йодом способствует развитию офтальмопатии. Другие факторы, возможно, способствующие офтальмопатии, — это курение, гипотиреоз, развившийся после лечения, и длительное и тяжелое течение тиреотоксикоза. Лечение кортикостероидами, начатое одновременно с введением радиоактивного йода, снижает вероятность прогрессирования офтальмопатии [12]. Однако, назначая кортикостероиды, следует помнить об их побочном действии.

Амиодароновый тиреотоксикоз

При лечении амиодароном функция щитовидной железы страдает в 14—18% случаев. Перед назначением препарата следует определить уровень ТТГ и в дальнейшем повторять исследование раз в 6 мес. При лечении амиодароном может развиваться как гипотиреоз (в этом случае назначают левотироксин), так и тиреотоксикоз; последний бывает двух типов. Первый тип развивается по механизму йодного тиреотоксикоза (феномен йод-Базедов). При этом снижается уровень ТТГ, повышаются расчетные свободные T_4 и T_3 и падает поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. При доплеровском исследовании выявляется ее повышенная васкуляризация [13]. Поскольку поглощение йода щитовидной железой снижено, использовать радиоактивный йод бесполезно, а анти тиреоидные средства эффективны далеко не всегда. В легких случаях тиреотоксикоз может пройти самостоятельно, однако амиодарон следует по возможности отменить. Восстановление эутиреоза после этого может потребовать нескольких месяцев. Второй тип амиодаронового тиреотоксикоза напоминает острый тиреоидит. Лабораторные показатели и поглощение радиоактивного йода щитовидной железой такие же, как при первом типе, однако при доплеровском исследовании васкуляризация щитовидной железы оказывается сниженной. Рекомендуется лечение глюкокортикоидами; в некоторых случаях приходится прибегать к хирургическому лечению.

Скрытый тиреотоксикоз

При скрытом тиреотоксикозе уровень ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л, а расчетные свободные T_4 и T_3 остаются в пределах нормы [14, 15, 16, 17]. Предполагается, что это происходит при выработке (или приеме) тиреоидных гормонов в количестве, которого достаточно, чтобы подавить выработку ТТГ, но недостаточно, чтобы вызвать повышение расчетных свободных T_4 и T_3 . По данным большинства исследований, распространенность скрытого тиреотоксикоза у взрослых и пожилых не превышает 2% [17—22].

Клиническое значение скрытого тиреотоксикоза определяется тремя факторами: риском развития яв-

ного тиреотоксикоза, поражения сердечно-сосудистой системы и остеопороза [17, 22—25]. При заместительной терапии левотироксином уровень ТТГ должен находиться в пределах от 0,3 до 3,0 мМЕ/л. Исключение составляет лечение левотироксином после резекции щитовидной железы по поводу дифференцированного рака; в этом случае желательнее более глубокое подавление секреции ТТГ. Кроме того, левотироксин в дозах, слегка снижающих уровень ТТГ, иногда используют при нефункционирующих узлах щитовидной железы.

Скрытый тиреотоксикоз, вызванный узлами щитовидной железы, по-видимому, следует лечить, поскольку он очень часто переходит в явный тиреотоксикоз. Показано, что при длительно текущем скрытом тиреотоксикозе может снижаться плотность кости [26], на этом основании скрытый тиреотоксикоз признан фактором риска остеопороза у женщин в постменопаузе. У женщин детородного возраста и у мужчин плотность кости снижается очень незначительно, и не ясно, имеет ли это какое-либо клиническое значение. У пожилых скрытый тиреотоксикоз в 3 раза увеличивает риск мерцательной аритмии [22]. Кроме того, при нем нарушается диастолическая функция левого желудочка, а при нагрузке фракция выброса увеличивается в недостаточной степени [24, 25].

Единого мнения о лечении скрытого тиреотоксикоза нет. В недавно опубликованном обзоре делается вывод, что в большинстве случаев лечения не требуется и достаточно оценивать функцию щитовидной железы каждые 6 мес [17]. Американская ассоциация эндокринологов рекомендует регулярно наблюдать всех больных со скрытым тиреотоксикозом и решать вопрос о лечении индивидуально.

При однократном обнаружении низкого уровня ТТГ исследование имеет смысл повторить: это позволит убедиться в том, что снижение устойчивое, а не преходящее. Мы рекомендуем повторное определение ТТГ и расчетных свободных T_3 и T_4 через 2—4 мес. Если ТТГ остается на уровне $< 0,1$ мМЕ/л, разрабатывается дальнейший план действий. Так, при похудании и других симптомах тиреотоксикоза, мерцательной аритмии, у женщины со снижением плотности кости оправдано лечение. Показано лечение и при многоузловом зобе. Используют анти тиреоидные средства и радиоактивный йод.

Гипотиреоз

Гипотиреоз возникает в результате снижения секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Самая частая причина первичного гипотиреоза в США — хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото). Другие причины — хирургическое удаление щитовидной железы, разрушение ее радиоактивным йодом или в результате лучевой терапии, дефекты синтеза T_4 , замещение ткани щитовидной железы опухолью (например, лимфомой) и прием лекарст-

венных средств (например, лития или интерферонов). Вторичный гипотиреоз возникает при заболевании гипофиза или гипоталамуса.

Клиническая картина

Проявления гипотиреоза зависят от скорости развития, длительности и тяжести течения, а также личностных особенностей больного. Основные проявления гипотиреоза:

1. Слабость, утомляемость.
2. Увеличение веса тела из-за задержки жидкости.
3. Сухость кожи, зябкость.
4. Желтоватый цвет кожи.
5. Огрубение и выпадение волос.
6. Охриплость.
7. Зоб.
8. Удлинение фазы расслабления сухожильных рефлексов.
9. Атаксия.
10. Запоры.
11. Снижение памяти и ослабление умственных способностей.
12. Рассеянность.
13. Депрессия.
14. Нерегулярные или обильные менструации, бесплодие.
15. Боли в мышцах.
16. Гиперлипотеидемия.
17. Брадикардия и гипотермия.
18. Отеки.

Диагностировать и лечить гипотиреоз в большинстве случаев может терапевт. Однако в отсутствие явных признаков гипотиреоза распознать заболевание проще эндокринологу, разбирающемуся в заболеваниях щитовидной железы и хорошо умеющему ее пальпировать. Консультация эндокринолога требуется также в следующих случаях:

1. Возраст больного до 18 лет.
2. Неэффективность лечения.
3. Беременность.
4. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.
5. Зоб, узлы или другие изменения щитовидной железы.
6. Сопутствующая эндокринная патология.

При хроническом лимфоцитарном тиреоидите гипотиреоз развивается не всегда и может быть преходящим. В редких случаях гипотиреоз сменяется эутиреозом или даже тиреотоксикозом за счет появления тиреостимулирующих антител. Если больной принимает левотироксин, может потребоваться снижение дозы или даже полная его отмена. За такими больными необходимо регулярно наблюдать, предупредив о том, что может потребоваться смена лечения. При наличии зоба необходимо полное обследование (анамнез, физикальное и лабораторное исследование). Хронический лимфоцитарный тиреоидит часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (витилиго, ревматоидный артрит, первичная надпочечниковая недостаточность, инсулинозави-

симый сахарный диабет, болезнь Аддисона—Бирмера) [2, 28].

Диагностика

Лабораторное исследование

Правильно проведенное лабораторное исследование позволяет поставить диагноз гипотиреоза и выявить его причину с наименьшими затратами. Наибольшее значение имеет определение ТТГ высокочувствительным методом; при подозрении на первичный гипотиреоз его всегда следует проводить в первую очередь. Кроме того, могут понадобиться другие исследования:

1. Расчетный свободный T_4 .
2. Антитиреоидные антитела (к йодидпероксидазе и тиреоглобулину).
3. Скintiграфия и ультразвуковое исследование щитовидной железы (для уточнения характера структурных изменений железы).

Дифференциальный диагноз

Размер щитовидной железы при хроническом лимфоцитарном тиреоидите может быть увеличен, уменьшен или оставаться в норме. Антитиреоидные антитела выявляются в 95% случаев хронического лимфоцитарного тиреоидита, и их обнаружение в высоких титрах позволяет достаточно уверенно поставить этот диагноз. При хроническом лимфоцитарном тиреоидите нередко встречаются узлы щитовидной железы, которые озлокачиваются примерно в 5% случаев. При быстром увеличении щитовидной железы у больного с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом следует думать о лимфоме щитовидной железы.

При хроническом лимфоцитарном тиреоидите лабораторные показатели, включая уровень ТТГ, определенных высокочувствительным методом, могут оставаться нормальными. При скрытом гипотиреозе уровень ТТГ повышен, а расчетные свободные T_4 и T_3 остаются в пределах нормы. При явном гипотиреозе уровень ТТГ повышен, а расчетные свободные T_3 и T_4 снижены [28, 29].

Лечение

Хронический лимфоцитарный тиреоидит с явным гипотиреозом

Лечение хронического лимфоцитарного тиреоидита с явным гипотиреозом должно быть индивидуальным. При гипотиреозе всегда назначается левотироксин, а многие эндокринологи назначают его при наличии зоба даже при нормальном ТТГ. Лечение скрытого гипотиреоза рассмотрено в следующем разделе.

Американская ассоциация эндокринологов рекомендует использовать только высококачественные препараты левотироксина известных производителей. Биозэквивалентность препаратов левотироксина устанавливается по концентрации общего T_4 , а не по

ТТГ; при одинаковой биодоступности действие разных препаратов может отличаться. Поэтому желательно, чтобы больной всегда принимал один и тот же препарат левотироксина. Препараты щитовидной железы и лиотиронин (препарат T_3), в том числе в комбинации с левотироксином, для заместительной терапии лучше не использовать. Средняя доза левотироксина составляет 1,6 мкг/кг/сут, но в отдельных случаях дозы могут сильно отличаться; это зависит, в частности, от продолжительности и тяжести гипотиреоза и наличия сопутствующих заболеваний. Начинать лечение можно с небольших доз (12,5 мкг/сут) или сразу с полной дозы, это определяется возрастом, весом тела, наличием сердечно-сосудистых заболеваний, длительностью и тяжестью гипотиреоза. После любого изменения дозы или смены препарата, но не ранее чем через 6 нед, проводится обследование и при необходимости — коррекция лечения. Основным показателем служит ТТГ, но можно определять также и расчетный свободный T_4 . После нормализации уровня ТТГ наблюдать больного можно реже. В каждом случае решение принимается индивидуально, но обычно больного осматривают через 6 мес, а затем ежегодно. Во время очередного осмотра необходимо собрать анамнез за прошедший период, провести физикальное и лабораторное исследования.

Всасывание левотироксина снижается у пожилых и при заболеваниях кишечника. Биодоступность препаратов левотироксина разных производителей тоже может различаться. Эти изменения всасывания, даже небольшие, могут привести к скрытому или явному гипотиреозу или тиреотоксикозу. Необходимо также учитывать взаимодействие левотироксина с другими лекарственными средствами. Так, противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин) снижают сывороточный уровень тиреоидных гормонов; холестирамин, железа (II) сульфат, сукральфат, кальций и алюминия гидроксид нарушают всасывание левотироксина, а такие средства, как рифампицин и сертралин, ускоряют его метаболизм — все это может ослаблять его действие. При нарушениях всасывания и при назначении одного из этих средств необходимо повысить дозу. Неправильно подобранная доза удорожает лечение за счет лишних визитов к врачу и дополнительных лабораторных анализов (28, 30—35).

В последнее время в литературе вновь обсуждается комбинированная терапия гипотиреоза левотироксином и лиотиронином, а также лечение натуральными препаратами щитовидной железы. Однако фактический материал для этого обсуждения ограничен двумя непродолжительными испытаниями с небольшим числом участников, где основное внимание обращали на изменения настроения, а использованное соотношение тиреоидных гормонов сильно отличалось от того, которое характерно для натуральных препаратов щитовидной железы. Положительные результаты были получены лишь у части больных и до сих пор не подтверждены другими исследованиями [36, 37].

В настоящее время нельзя сказать, каким больным показана, и показана ли вообще, комбинированная терапия лиотиронином и левотироксином.

Скрытый гипотиреоз

Скрытый гипотиреоз — это состояние, при котором ТТГ слегка повышен, а расчетные свободные T_4 и T_3 остаются в пределах нормы. Такое состояние может говорить о начинающемся гипотиреозе, при этом оно может сопровождаться отдельными симптомами или протекать бессимптомно. Скрытый гипотиреоз встречается довольно часто, им страдает от 1 до 10% населения, чаще пожилые, женщины и лица, потребляющие повышенное количество йода. Обычно скрытый гипотиреоз протекает бессимптомно и выявляется случайно по повышению ТТГ. Самая частая причина скрытого гипотиреоза — хронический лимфоцитарный тиреоидит. В 3—20% случаев скрытый гипотиреоз переходит в явный, чаще у больных с зобом и при наличии антитиреоидных антител (16, 18).

Кроме того, скрытый гипотиреоз может неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему, приводить к гиперлиппротеидемии и нервно-психическим нарушениям (16, 19). Показано, что лечение скрытого гипотиреоза улучшает липидный профиль, снижает риск сердечно-сосудистых и нервно-психических заболеваний [19,20]. Однако многие из этих результатов были получены на больных с высокими значениями ТТГ (выше 10 мМЕ/л), а при уровне ТТГ от 5 до 10 мМЕ/л результаты не столь однозначны.

Вопрос о лечении скрытого гипотиреоза остается открытым, высказываются доводы как за, так и против [19, 21]. По нашему мнению, лечение следует начинать, если уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л или если он лежит в пределах 5—10 мМЕ/л, но при этом имеются зоб или антитела к йодидпероксидазе. Именно у этих больных чаще всего развивается явный гипотиреоз. Начальная доза левотироксина — 25—50 мкг/сут, через 6—8 нед ее корректируют, ориентируясь на уровень ТТГ. Цель лечения — стабилизация ТТГ в пределах 0,3—3,0 мМЕ/л. После того как она достигнута, ТТГ определяют раз в год.

Гипотиреоз у беременных

Гипотиреоз повышает риск артериальной гипертензии беременных, преэклампсии, анемии, кровотечений в послеродовом периоде, сердечной недостаточности, самопроизвольных аборт, гибели плода и мертворождения, маловесности новорожденных и, возможно, пороков развития головного мозга [38]. Согласно эпидемиологическим данным, даже легкий, бессимптомный гипотиреоз во время беременности отрицательно сказывается на умственном развитии ребенка, что можно предотвратить своевременным назначением левотироксина беременной [39]. При легком повышении ТТГ во время беременности увеличивается риск гибели плода, но эффективна ли при этом заместительная терапия, неизвестно. В большинстве случаев при гипотиреозе во время

беременности появляются антитиреоидные антитела; по-видимому, это самостоятельный фактор риска самопроизвольного аборта, независимый от уровня ТТГ и тиреоидных гормонов [38, 40]. Поскольку левотироксин при беременности безопасен, лечение имеет смысл проводить даже при легком гипотиреозе. Более того, следовало бы рекомендовать определение ТТГ у всех женщин, планирующих беременность, или у всех беременных в I триместре.

При наступлении беременности на фоне гипотиреоза или хронического лимфоцитарного тиреоидита функция щитовидной железы может меняться — иногда, в легких случаях, она улучшается, но чаще ухудшается. Как правило, дозы тиреоидных гормонов во время беременности увеличивают. В течение всей беременности уровень ТТГ необходимо определять каждые 6 нед и при необходимости менять дозу левотироксина [41—43].

Гипотиреоз при других заболеваниях

Сахарный диабет

Примерно у 10% больных инсулинозависимым сахарным диабетом на протяжении жизни развивается хронический лимфоцитарный тиреоидит, который обычно приводит к скрытому гипотиреозу. Больных сахарным диабетом всегда следует проверять на наличие зоба. Кроме того, необходимо регулярно определять уровень ТТГ, особенно при наличии зоба или признаков аутоиммунных заболеваний. Подострый послеродовой тиреоидит развивается примерно у 25% женщин, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом [44, 45].

Бесплодие

У части женщин, страдающих бесплодием и нарушениями менструального цикла, удается выявить хронический лимфоцитарный тиреоидит со скрытым или явным гипотиреозом. К врачу они обращаются обычно по поводу бесплодия или самопроизвольных абортов. Хронический тиреоидит можно диагностировать при тщательном сборе анамнеза, физикальном исследовании и лабораторной оценке функции щитовидной железы. В некоторых случаях при высоком уровне ТТГ лечение левотироксином позволяет нормализовать менструальный цикл и излечить бесплодие [2, 28, 46].

Депрессия

При депрессиях всегда следует думать о гипотиреозе (в том числе скрытом), которым обусловлена значительная их часть. Кроме того, регулярно проверять функцию щитовидной железы необходимо всем больным, получающим литий, поскольку последний может вызывать зоб и гипотиреоз.

Диагноз хронического лимфоцитарного тиреоидита и гипотиреоза ставится на основании высокого уровня ТТГ и обнаружения антитиреоидных антител. В этом случае назначается левотироксин. Некоторые

психиатры даже при нормальной функции щитовидной железы вместе с антидепрессантами назначают левотироксин. Однако убедительных данных, подтверждающих эффективность такого подхода, нет [28, 33].

Псевдодисфункция щитовидной железы

Изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы при различных хронических заболеваниях могут вводить врача в заблуждение. Эти показатели могут отклоняться под действием некото-

рых лекарственных средств, в частности глюкокортикоидов и дофамина. Кроме того, у истощенных тяжелых больных может происходить компенсаторное снижение основного обмена; при этом расчетные свободные T_4 и T_3 снижаются, а ТТГ снижается или остается в пределах нормы. Если ТТГ на фоне нетиреоидного заболевания не превышает 10 мМЕ/л, назначение левотироксина лучше отложить до выздоровления. Перед началом лечения следует проконсультироваться с эндокринологом.

Литература

1. Thyroid Guidelines Committee. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 1995; 1:54-62.
2. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998: 389-515.
3. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism [erratum in *N Engl J Med.* 1994;331:559]. *N Engl J Med.* 1994; 330:1731-1738.
4. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 6th ed. Philadelphia: IB Lippincott Co, 1991: 645-647.
5. O'Donnell AL, Spaulding SW. Hyperthyroidism: systemic effects and differential diagnosis. In: Falk SA, ed. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 241-252.
6. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991: 887-916.
7. Farwell AP, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Oilman AG, eds. *Goodman & Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1383-1409.
8. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, et al (Thyroid Study Group). Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1992;326: 1733-1738.
9. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-78.
10. Gorman CA. Therapeutic controversies: radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:340-342.
11. Gorman CA, Offord KP. Therapy for hyperthyroidism and Graves' ophthalmopathy [letter]. *N Engl J Med.* 1998; 338:1546-1547.
12. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321: 1349-1352.
13. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Color flow Doppler sonography of the thyroid. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy.* Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000: 227-229.
14. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med.* 1995;46:197-204.
15. Subclinical hyperthyroidism: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 1999;5:220-221.
16. Cooper DS. Clinical practice: Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:260-265.
17. Toft AD. Clinical practice: Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:512-516.
18. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-493.
19. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585-4590.
20. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure; a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2993-3001.
21. Chu JW, Crapo LM. The treatment of Subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4591-4599.
22. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2: screening for thyroid disease; an update. *American College of Physicians [erratum in Ann Intern Med.* 1999;130:246]. *Ann Intern Med.* 1998;129:144-158.
23. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-1252.
24. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4224-4228.
25. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4701-4705.
26. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in Subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:285-290.
27. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1998; 128:386-394.
28. Utiger RD. Hypothyroidism. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology.* Vol 1. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989: 702-721.

29. Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, et al. Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *Thyroid*. 1993;3:353-354.
30. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:492-502.
31. Surks MI. Treatment of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991: 1099-1103.
32. Griffin JE. Hypothyroidism in the elderly. *Am J Med Sci*. 1990;299:334-345.
33. Roti E, Braverman LE. Thyroid hormone therapy: when to use it, when to avoid it. *Drug Therapy*. 1994;24:28-35.
34. Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid*. 1994;4:55-64.
35. McEvoy GK. AHFS Drug Information 94. Bethesda, MD: American Hospital Formulary Service, 1994: 2101.
36. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1999;340:424-429.
37. Bunevicius R, Prange AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3:167-174.
38. Kaplan MM, Meier DA. Thyroid diseases in pregnancy. In: Gleicher N, ed. *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. 3rd ed. Stanford: Appleton and Lange, 1998: 432-448.
39. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-555.
40. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7:127-130.
41. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid*. 1992;2:147-152.
42. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1990;323:91-96.
43. Tamaki H, Amino N, Takeoka K, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Thyroxine requirement during pregnancy for replacement therapy of hypothyroidism. *Obstet Gynecol*. 1990;76:230-233.
44. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis: prevalence, etiology, and clinical implications. *Thyroid Today*. 1993;16:1-11.
45. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:10-16.
46. Longcope C. The male and female reproductive systems in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991: 1052-1063.