

Оценка эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов с первичным гипотиреозом

Целью настоящего исследования была оценка эффективности заместительной гормональной терапии у пациентов с врожденным и послеоперационным гипотиреозом. Заместительная монотерапия L-тироксинем не всегда приводит к эутиреоидному состоянию. У пациентов с врожденным гипотиреозом и после субтотальной резекции щитовидной железы чаще наблюдается труднокорректируемый гипотиреоз. Им может быть показана трансплантация культуры тиреоцитов, как альтернативного метода в комплексном лечении тиреоидной недостаточности.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидэктомия, первичный гипотиреоз, трансплантация, культура тиреоцитов.

V.Ya.Khryshchanovich

The estimation of efficiency of substitute hormone therapy in patients with primary hypothyroidism

The aim of this study was an estimation of efficiency of substitute hormone therapy in patients with primary hypothyroidism. The substitute therapy of L-thyroxine not always leads to euthyroid condition. In patients with congenital hypothyroidism and after subtotal thyroidectomy more often observes hormoneresistant hypothyroidism. Thyroid culture transplantation can be indicated them as alternative method in complex treatment of primary hypothyroidism.

Key words: thyroid gland, thyroidectomy, primary hypothyroidism, transplantation, thyroid culture.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают одно из ведущих мест в патологии эндокринных органов. Перечень приоритетных научных исследований по проблеме ликвидации медицинских последствий аварии на ЧАЭС, определенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), включает и изучение патологии ЩЖ. По данным ВОЗ число людей с изменениями в ЩЖ составляет около 200 миллионов человек. Заболеваемость первичным гипотиреозом (ПГ) в Республике Беларусь возросла в 3,8 раза по сравнению с 1997 годом и составила в 2002 году около 30 случаев на 100 тыс. населения. Таким образом, можно предположить, что тенденция к росту заболеваемости ПГ в дальнейшем будет сохраняться [5]. Среди всех случаев ПГ не менее трети приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на ЩЖ или после терапии радиоактивным I131 [2,21]. В настоящее время отмечается рост частоты мультинодозных форм зоба, малигнизации узлов, болезни Грейвса, основным хирургическим лечением которых являются радикальные операции – гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии [10]. Достаточно часто после этих операций наблюдаются гипо- и атиреоидные состояния, которые требуют пожизненной заместительной гормонотерапии [1,2,3]. В 1960-х годах в качестве заместительной гормонотерапии применялись препараты из высушенной ЩЖ убойного скота. Клинический опыт применения этих препаратов

свидетельствовал о наличии у них целого ряда существенных недостатков: ненадежная стандартизация, высокое содержание йода, наличие чужеродного белка, высокая конверсия тироксина в трийодтиронин при длительном хранении лекарства, относительно низкая (50-60%) биодоступность [6]. Все это заставило многие страны отказаться от производства препаратов типа тиреоидин и приступить к выпуску синтетических гормонов ЩЖ, т.е. монопрепаратов Т3 и Т4, а также различных их комбинаций. В настоящее время в качестве основного препарата для заместительной терапии используется L-тироксин (L-T4). По данным Tunbridge и соавт., 1977 более 1% населения Великобритании (около 500 тысяч пациентов) получают заместительную терапию тиреоидными препаратами, большинство из которых принимают в качестве монотерапии L-T4 [20]. В последние годы произошли серьезные изменения в подходах к назначению тиреоидных препаратов [9,15]. В 1980-х годах с внедрением в клиническую практику чувствительных методов определения тиреотропного гормона (ТТГ) стало возможным корректировать дозу L-T4 с достижением нормальных лабораторных показателей ТТГ в крови у пациентов [7,9,21]. При этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о субклиническом ПГ, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 — о явном или манифестном ПГ [9].

В последние годы появились сообщения об увеличении числа пациентов, которые испытывают психологический дискомфорт и имеют морфо-функциональные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и костно-суставной систем, получая заместительную гормонотерапию L-T4 [4,12,13,17,18]. Более масштабные исследования по оценке качества жизни пациентов с ПГ, принимающих L-T4, были проведены Saravanan P. и соавт. в 2002 году [18]. Всем 1922 включенным в исследование были отправлены небольшие вопросники, представляющие собой укороченную 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). Данные о последнем уровне ТТГ у пациентов были получены из лабораторий, где они обычно сдавали кровь. На основании результатов проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, даже в ситуации, когда достигается компенсация ПГ, показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе пациентов без ПГ. Не меньший интерес представляет работа Parle J. V. и соавт., 1993 о том, насколько реально выполняются пациентами с ПГ рекомендации по приему L-T4 [16]. В итоге оказалось, что отличающиеся от нормы показатели имели 48% больных (!!!), при этом у 27% уровень ТТГ был повышен, а у 21% понижен. В другом исследовании, проведенном Canaris G. J. и соавт., 2000 Шиленок В.Н. и соавт., 2001 было отмечено, что компенсация ПГ зависит не только от низкой комплаентности пациентов, но и от той дозы L-T4, которую назначил пациенту врач [10]. По данным авторов среди 1525 пациентов, получающих L-T4, у 17,6% имел место субклинический ПГ, у 0,7%, несмотря на прием L-T4, – явный ПГ. Значительный интерес представляют исследования о влиянии заместительной терапии синтетическими тиреоидными гормонами на возникновение остеопении

и остеопороза у больных с ПГ. По данным Greenspan S.L. и соавт., 1999, Щеголевой О.А. и соавт., 2004 более выраженные нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) отмечались у лиц женского пола в менопаузе и постменопаузе и локализовались чаще в позвоночнике и в шейке бедра, т. е. в костях с преимущественно губчатым типом строения [13,14]. Отклонения МПКТ от нормы достоверно чаще наблюдались у пациенток с компенсированным ПГ, длительно получавших заместительную терапию, по сравнению с больными, находящимися в стадии декомпенсации ПГ, что подтверждает влияние заместительной терапии тиреоидными гормонами как фактора риска развития остеопении и остеопороза. Вышеперечисленные и ряд других исследований [11,19], касающиеся оценки эффективности заместительной гормонотерапии синтетическими тиреоидными препаратами, представляют безусловный интерес и свидетельствуют о том, что заместительная терапия ПГ еще не достигла идеала. В настоящее время наряду с совершенствованием медикаментозного лечения ПГ активно изучается возможность использования с этой целью метода трансплантации предварительно культивированных фрагментов или изолированных клеток ЩЖ, который показал свою перспективность, доступность и достаточную эффективность в клинической практике [8]. В связи с этим дальнейшее изучение этой проблемы представляется весьма актуальным. Целью нашего исследования было проанализировать отдаленные результаты операций на ЩЖ по поводу узлового зоба и болезни Грейвса, оценить эффективность заместительной гормонотерапии у пациентов с послеоперационным и врожденным ПГ и на основании объективных данных выделить группу пациентов, которым может быть показана ксенотрансплантация культуры тиреоцитов.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ 69 оперированных больных в клиниках г. Минска в 1954-2001 г.г. по поводу различной патологии ЩЖ (рак, узловой, аденоматозный и смешанный зоб, болезнь Грейвса), которые находились под диспансерным наблюдением с 1995 года в Минском городском эндокринологическом диспансере по поводу послеоперационного ПГ, а также 6 пациентов с врожденным ПГ. Среди них было 63 женщины и 12 мужчин. В возрасте до 20 лет – 6 человек, от 21 года до 30 лет – 8, от 31 до 40 лет – 5, от 41 до 50 лет – 12, от 51 до 60 лет – 23 и старше 60 – 25. Возраст больных с врожденным ПГ колебался от 18 до 32 лет (1-я группа). По нашим данным послеоперационный ПГ чаще наблюдается в возрасте от 51 года и старше, что объясняется, наряду с ростом заболеваемости ПГ, увеличением продолжительности жизни населения.

У больных определяли уровень трийодтиронина (Т3), общего и свободного тироксина (Т4 и FT4), тиротропина (ТТГ), антител к тиреоглобулину радиоиммунологическим методом (ХОП ИБОХ НАН, Беларусь), общего холестерина, триглицеридов, бета-липопротеидов общепринятыми методами. Ультразвуковое исследование ЩЖ (эхогенность, эхоструктура, тяжистость) и регионарных лимфоузлов выполнялось всем пациентам на аппарате Siemens omnia в реальном режиме времени с использованием линейных датчиков с частотой 7,5 МГц. Объем ЩЖ рассчитывался по формуле эллипсоида ($\frac{\pi}{6} \times A \times B \times C$, где A, B, C – размеры долей железы) и составил сумму объемов обеих долей. Производилась оценка антропометрических данных (рост, масса

тела) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела / рост² (кг/м²). С целью оценки минеральной плотности костной ткани 12 пациентам с послеоперационным ПГ выполнялась компьютерная остеоденситометрия.

Результаты и обсуждение

Тотальная тиреоидэктомия была произведена 28 пациентам (40%, 2-я группа), субтотальная резекция ЩЖ – 17 (25%, 3-я группа), гемитиреоидэктомия – 17 (25%, 4-я группа) и энуклеация узлов ЩЖ – 7 больным (10%, 5-я группа). Проявления послеоперационного ПГ были выявлены в сроки от 1 до 3 месяцев после операции у всех пациентов; послеоперационного гипопаратиреоза – у 12 больных после тотальной тиреоидэктомии и у 2 после субтотальной резекции ЩЖ, что составило 20,3% от всех оперированных больных. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались сахарный диабет 2 типа у 6 больных (8%), дисфункция яичников с нарушением менструального цикла у 9 (12%). У 6 пациентов (8%) выявлена гипотиреоидная катаракта.

Средняя доза L-T4 в 1-ой группе была 112,5 + 27,95 мкг/сут., во 2-ой – 108,7 + 4,04 мкг/сут., в 3-ей – 105,7 + 12,3 мкг/сут., в 4-ой и 5-ой – 78,12 + 9,92 и 87,5 + 16,8 мкг/сут. соответственно.

В 1-ой группе клинические симптомы ПГ выявлены у 3 пациентов (сухость кожи, сонливость, утомляемость, отеки голеней). Нормальное содержание ТТГ было отмечено у 5 пациентов, у 2 уровень ТТГ повышен при нормальном содержании Т4, что свидетельствует о субклиническом ПГ. Уровень Т3 и FT4 находился в пределах физиологической нормы (133 + 22,4 нмоль/л и 13,28+0,58 пмоль/л). Титр антител к тиреоглобулину у всех 7 пациентов находился в пределах нормы и колебался от 46,7 до 106 Е/мл (норма до 115 Е/мл). Показатели общего холестерина, триглицеридов, бета-липопротеидов находились в пределах нормальных физиологических значений (Таблица 1).

Во 2-ой группе клинические симптомы ПГ выявлены у 8 (28,5%) пациентов. Высокий уровень ТТГ отмечен у 6 (21,4%) пациентов (от 6,42 до 17,6 мЕ/л). Снижение Т3 отмечено у 4 (14,3%) пациентов, в то же время уровень Т4 и FT4 колебался в широких физиологических пределах. Уровень холестеринемии был несколько повышен и составил 5,55 + 0,3 ммоль/л. Повышение титра антител к тиреоглобулину было отмечено у 5 пациентов (до 2752 Е/мл).

В 3-ей группе симптомы ПГ выявлены у 9 (53%) пациентов. В этой группе уровень ТТГ был повышен до 6,54+3,1 мЕ/л, уровень Т3 составлял 1,83 + 0,15 нмоль/л, уровень Т4 - 100,1+ 7,83 нмоль/л, уровень FT4 был снижен до 9,99+2,05, что свидетельствовало о наличии манифестного ПГ. Также было отмечено незначительное повышение уровня бета-липопротеидов до 56,33 + 5,14 ед. Титр антител к тиреоглобулину был несколько повышен у 2 пациентов (до 833 Е/мл).

В 4-ой группе показатели тиреоидных гормонов и ТТГ были в пределах нормы (Т3, 1,67 + 0,12 нмоль/л; Т4, 114,8+ 9,12 нмоль/л; ТТГ, 4,41+0,97 мЕ/л), у 4 (23,5%) пациентов отмечалось повышение уровня триглицеридов (не более 3,96 ммоль/л). Клинические симптомы ПГ были выявлены у 2 (11,8%) пациентов, еще у 2 – явления передозировки L-T4 (бессонница, тремор рук, повышенная потливость, боли в области сердца и тахикардия).

В 5-ой группе клинические проявления ПГ не были выявлены. Отмечено значительное повышение уровня ТТГ (10,53+6,7 мЕ/л), которое не было статистически достоверным; уровни Т3 и Т4 составили 1,22 + 0,25 нмоль/л и

96,78+ 15,2 нмоль/л. Показатели липидного обмена соответствовали физиологической норме.

Таблица 1. Показатели тиреоидного статуса и липидного обмена у пациентов с первичным гипотиреозом.

| Показатель | ТТГ, мЕ/л | Т4, нмоль/л | Т3, нмоль/л | FT4, пмоль/л | Холестерин, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | В-ЛП, ед |
|-------------------|-----------|-------------|-------------|--------------|---------------------|-------------|--------------|
| Контроль (n=12) | 1,3 ± 0,7 | 133 ± 22,4 | 1,84 ± 0,53 | нсе | 4,4±0,2 | 1,1±0,1 | 45±6,1 |
| 1-я группа (n=6) | 5,33±1,44 | 95,7±7,41 | 1,41±0,16 | 13,28±0,58 | 4,35±0,24 | 0,98±0,06 | 43±5,41 |
| 2-я группа (n=28) | 2,39±0,44 | 125 ± 6,73 | 1,52 ± 0,08 | 16,76±2,24 | 5,55 ± 0,3 | 1,65 ± 0,2 | 53,67 ± 3,61 |
| 3-я группа (n=17) | 6,54±3,1 | 100,1± 7,83 | 1,83 ± 0,15 | 9,99±2,05 | 4,92 ± 0,24 | 1,7 ± 0,2 | 56,33 ± 5,14 |
| 4-я группа (n=17) | 4,41±0,97 | 114,8± 9,12 | 1,67 ± 0,12 | 13,66±1,23 | 5,35 ± 0,42 | 1,84 ± 1,0 | 55,7 ± 6,41 |
| 5-я группа (n=7) | 10,53±6,7 | 96,78± 15,2 | 1,22 ± 0,25 | нсе | 5,13 ± 0,5 | 1,13 ± 0,3 | 46,67 ± 1,33 |

При расчете ИМТ избыточная масса тела была выявлена во 2-ой и 3-ей группах и составила 28 + 1,27 и 29,1 + 1,28 кг/м² соответственно с преобладанием в возрастной группе от 51 до 60 лет. В остальных группах показатели ИМТ находились в пределах нормы (до 25 кг/м²). Данные ультразвукового исследования щитовидной железы представлены в таблице 2.

Таблица 2. Ультрасонографические показатели щитовидной железы у пациентов с первичным гипотиреозом.

| Показатель | Эхогенность | | | Эхоструктура | | Тяжистость | | Объем щитовидной железы, см ³ |
|------------|-------------|-------|--------|--------------|--------------|------------|-----|--|
| | изо- | гипо- | гипер- | однородная | неоднородная | есть | нет | |
| 1-я группа | 3 | 1 | 2 | 2 | 4 | 1 | 5 | 8,96±4,79 |
| 2-я группа | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| 3-я группа | 6 | 10 | 1 | 7 | 10 | 3 | 14 | 5,3±1,75 |
| 4-я группа | 8 | 8 | 1 | 8 | 9 | 1 | 16 | 4,26±0,99 |
| 5-я группа | 5 | 1 | 1 | 5 | 2 | 1 | 6 | 5,9±1,8 |

Компьютерная остеоденситометрия, выполненная 12 пациентам (средний возраст - 54,4 + 6,2 года), перенесшим тотальную тиреоидэктомию и гемитиреоидэктомию, выявила наличие выраженного остеопороза губчатого и компактного вещества костной ткани у 5 пациентов, метаболическую остеопению у 4, диффузную гиперостификацию костной ткани у 2 (пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом), у 1 больной минеральная плотность костной ткани была в пределах нормы.

Выводы

1. Заместительная монотерапия L-T4 не всегда приводит к эутиреоидному состоянию, так как синтетический гормон, видимо, не в полной мере подвергается монодейодированию. В комплекс заместительной терапии необходимо включать препараты, содержащие трийодтиронин.
2. Явления субклинического и манифестного ПГ отмечены у пациентов с врожденным ПГ и после субтотальной резекции ЩЖ, несмотря на достаточно большие дозы заместительной терапии L-T4. Дальнейшее повышение доз L-T4 с

целью более выраженной супрессии ТТГ является нежелательным, поскольку повышает риск гипертиреоза.

3. Доза принимаемого L-T4 не всегда зависит от объема оставшейся ЩЖ. У пациентов после тотальной тиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ чаще наблюдается избыточная масса тела.

4. Больным с ПГ, особенно если это женщины в постменопаузе, одновременно с назначением тиреоидных гормонов, необходимо начинать профилактику, а в некоторых случаях и лечение остеопороза.

5. Пациентам с трудно корригируемым L-T4 ПГ и отсутствием аутоиммунного компонента может быть показана трансплантация культуры тиреоцитов, как альтернативного метода в комплексном лечении тиреоидной недостаточности.

Литература

1. Аристархов В.Г., Кириллов Ю.Б., Пантелеев И.В. Профилактика послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба // Хирургия. – 2001. - №9. – С. 19-21.
2. Волох Ю.А., Пак В.П., Осипов Д.П. Причины, профилактика и лечение послеоперационного гипотиреоза // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1988. – т. 141, №8. – С. 134-136.
3. Зографски С. Эндокринная хирургия. – София: Медицина и физкультура, 1977. – 525с.
4. Калинин А.П., Киселева Т.П. Аутоиммунный тиреоидит: Методические рекомендации, Москва, 1991, 19 с.
5. Старкова Н.Т. Руководство. Клиническая эндокринология. Медицина, Москва, 1991, 512 с.
6. Сурков С.И., Назаров А.Н., Г.А.Котова Г.А., Артемова А.М. Эффективность заместительной гормональной терапии L-тироксина при явных и скрытых формах гипотиреоза // Пробл. эндокринологии. – 1990. - №5. – С.14-18.
7. Теппермен Ж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 653с.
8. Трансплантология. Руководство для врачей / Под ред. В.И.Шумакова. – М.: Медицина, 1995. – 575 с.
9. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). — М., «РКИ Северо-пресс», 2002.
10. Шиленок В.Н., Зельдин Э.Я., Цывинская М.А. и др. Эффективность заместительной гормональной терапии после тиреоидэктомии: Тез. докл. междунар. науч. симпоз. “ Белорусско-польские дни хирургии ”. – 2001. – С.145-146.
11. Banks M.H., Clegg C.W., Jackson P.R. et al. The use of the General Health Questionnaire as an indicator of mental health in occupational studies // Journal of Occupational Psychology. - №53. – P. 187-194.
12. Chuo A. M., Lim J. K. Thyroid dysfunction in elderly patients // Ann. Acad. Med. Singapore. 2003. Vol. 32. P. 96–100.
13. Greenspan S.L. and Greenspan F.S. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999;130:750—8.
14. Franklyn J.A., Betteridge J., Daykin J. et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 9-13.

15. International thyroid testing guidelines. National academy of clinical biochemistry. — Los Angeles, 2001. (www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
16. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W., et al. // Br J Gen Pract — 1993 — Vol. 43 — P. 107 — 109.
17. Roberts N.D. Psychological problems in thyroid disease // British Thyroid Foundation Newsletter. — 1996. — Vol. 18. — P. 3.
18. Saravanan P., Chau W. F., Roberts N. et al. Psychological well-being in patients on adequate doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study // Clin. Endocrinology. 2002. Vol. 57. P. 577–585.
19. Skinner G.R., Thomas S.H., Pennell D.J. et al. Thyroxine should be tried in clinically hypothyroid but biochemically euthyroid patients // British Medical Journal. - 1997. - Vol. 314. - P. 1764.
20. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey // Clinical Endocrinology – 1977. – Vol. 7. – P. 481-493.
21. Vanderpump M., Ahlquist J.A., Franklyn J.A., Clayton R.N. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology // British Medical Journal. — 1996. — Vol. 313. — P. 539 — 544.