



# Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сопутствующая патология: трудности диагностики и лечения

*Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, на которые в структуре всех аутоиммунных заболеваний приходится 30%, являются актуальной медицинской проблемой.*

*Современным подходам к ведению пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и сопутствующей патологией было посвящено выступление заведующей отделом терапевтической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, д.м.н., профессора Надежды Михайловны ПЛАТОНОВОЙ, состоявшееся в рамках III Международного конгресса по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023» (Москва, 27 сентября 2023 г.). Особый акцент был сделан на этиологии, клинических особенностях и принципах заместительной терапии гипотиреоза.*



**С**пектр основных аутоиммунных заболеваний щитовидной железы включает аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), болезнь Грейвса и деструктивные тиреоидиты. Среди деструктивных тиреоидитов выделяют подострый (послеродовой, безболевого) и ассоциированный с приемом кордарона. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы обусловлен нарушением регуляции иммунных процессов под воздействием внешних и внутренних факторов, прежде всего генетических<sup>1</sup>.

Впервые аутоиммунный тиреоидит был описан японским хирургом Н. Hashimoto в 1912 г. На сегодняшний день установлено, что это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при-

водящее к развитию гипотиреоза вследствие деструкции ткани щитовидной железы через активацию Т- и В-клеточного иммунитета с образованием аутоантител к тиреоидной ткани. Сначала нарушается функция регуляторных Т-клеток, затем происходит выработка цитокинов, нарушение адаптивного иммунитета и в конечном итоге прогрессирование заболевания (постепенное разрушение функционирующей ткани щитовидной железы в процессе ее иммунного воспаления).

Диагноз «аутоиммунный тиреоидит» устанавливается при наличии гипотиреоза, антител к тиропероксидазе и тиреоглобулину и признаков аутоиммунной патологии при проведении ультразвукового исследования. В отсутствие хотя бы одного из этих

критериев диагноз носит вероятный характер.

Гипотиреоз – одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы. Согласно результатам эпидемиологических исследований, встречаемость первичного гипотиреоза достигает 4,6%, при этом 0,3% приходится на явный гипотиреоз, 4,3% – на субклинический.

С каждой декадой жизни количество лиц с повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) последовательно увеличивается и варьируется от 4 до 21% среди женщин и от 3 до 16% среди мужчин. Максимальная частота случаев гипотиреоза отмечается у лиц старше 70 лет<sup>2,3</sup>.

Золотым стандартом лечения гипотиреоза остается заместительная терапия препаратами левоти-

<sup>1</sup> Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J. Endocrinol. Invest. 2021; 44 (5): 883–890.

<sup>2</sup> Wyne K.L., Nair L., Schneiderman C.P., et al. Hypothyroidism prevalence in the United States: a retrospective study combining national health and nutrition examination survey and claims data, 2009–2019. Endocr. Soc. 2022; 7 (1): bvac172.

<sup>3</sup> Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med. 2000; 160 (4): 526–534.



### III Международный конгресс по медицинскому и оздоровительному туризму «ИнМедтур-2023»

роксина (L-T<sub>4</sub>). Эффективность, высокая биодоступность, длительный период полувыведения (семь дней) синтетического L-T<sub>4</sub>, а также простота приема делают его препаратом выбора при различных формах заболевания.

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности комбинированной терапии гипотиреоза препаратами лиотиронина и левотироксина. К преимуществам такого подхода следует отнести быстрое начало действия лиотиронина, к недостаткам – сложность титрации дозы, высокий риск передозировки с развитием медикаментозного тиреотоксикоза, малое количество данных о долгосрочных последствиях.

Согласно национальному руководству, основной целью заместительной терапии первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита является достижение и поддержание нормального уровня ТТГ (0,4–4,2 мМЕ/л) и тиреоидных гормонов в крови. Пациентам молодого и среднего возраста сразу показана полная заместительная доза левотироксина. У лиц пожилого возраста терапию L-T<sub>4</sub> следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением под контролем уровня ТТГ. Необходимо отметить, что нормальный уровень ТТГ у пациентов 70–80 лет несколько выше, чем у пациентов моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого у них может быть выбран уровень в пределах 4–6 мМЕ/л.

Показанием к началу заместительной терапии субклинического гипотиреоза является беременность. В остальных случаях для выявления стойкого характера гипотиреоза необходимо повторное определение уровня гормонов через три – шесть месяцев<sup>4</sup>.

Повышение жесткости сосудистой стенки при гипотиреозе, в том числе субклиническом,

существенно влияет на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Поэтому при стойком субклиническом гипотиреозе с уровнем ТТГ 10 мМЕ/л и более у пациентов моложе 70 лет рекомендуется заместительная терапия L-T<sub>4</sub>, у больных старше 70 лет таковая назначается только при явных симптомах гипотиреоза или высоком сердечно-сосудистом риске<sup>4</sup>.

«Для лиц старших возрастных групп необходим тщательный подбор адекватной заместительной терапии, что обусловлено высокой частотой сопутствующих заболеваний, влиянием соматической патологии и лекарственных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов, а также тиреоидных гормонов на течение соматических заболеваний», – подчеркнула выступающая.

Оценку состояния щитовидной железы рекомендуется проводить у лиц с соматической патологией, ранее обследовавшихся с применением йодсодержащих контрастных веществ, получавших амиодарон и другие йодсодержащие препараты, препараты лития, интерферона α и интерлейкина 2, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

Не следует забывать и о возможности развития на фоне тяжелых соматических заболеваний синдрома эутиреоидной патологии, характеризующегося изменением динамики тиреоидных гормонов в отсутствие патологии щитовидной железы. Так, возникновению синдрома эутиреоидной патологии способствуют заболевания печени, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность, COVID-19, сепсис, СПИД<sup>5</sup>. Механизмы развития синдрома эутиреоидной патологии включают снижение активности 5'-дейодиназы в печени, по-

ступления T<sub>4</sub> в клетки, изменение связывания тиреоидных гормонов с белками плазмы, подавление выработки гипофизом ТТГ, влияние лекарственных средств.

Возвращаясь к особенностям назначения L-T<sub>4</sub> в разных популяциях, профессор Н.М. Платонова отметила, что у пациентов с ишемической болезнью сердца начинать лечение гипотиреоза следует с дозы 12,5–25,0 мкг/сут с постепенным ее увеличением через каждые четыре – шесть недель на 12,5–25,0 мкг/сут. Подбор заместительной терапии осуществляется под контролем уровня ТТГ и состояния сердечно-сосудистой системы. При появлении клинических и инструментальных признаков ухудшения коронарного кровообращения дозу тироксина необходимо уменьшить до предыдущей и продлить период адаптации. У пожилых пациентов период подбора оптимальной дозы может достигать шести месяцев.

Несмотря на проведение заместительной терапии тироксином, у 30–60% больных отмечается недостаточная компенсация гипотиреоза. Среди причин декомпенсации указывают неправильный прием (28,6%), отказ от приема препарата (10,7%), самостоятельное изменение дозы (13,1%), неадекватные рекомендации (15,5%), предшествовавший нормальный уровень ТТГ (32,1%)<sup>6</sup>.

Левотироксин следует принимать утром за 30–40 минут до еды и в течение четырех часов после приема избегать использования антацидов, препаратов железа и кальция. При приеме таких препаратов, как холестирамин, железа сульфат, антациды, замедляется абсорбция и ускоряется разрушение и выведение T<sub>4</sub>. Потребность в левотироксине также возрастает при беременности, приеме эстро-

<sup>4</sup> Pearce S., Brabant G., Duntas L., et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur. Thyroid. J. 2013; 2 (4): 215–228.

<sup>5</sup> Zou R., Wu C., Zhang S., et al. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. Front. Endocrinol. 2020; 11: 566439.

<sup>6</sup> Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (1): 12–18.



генов, антикоагулянтов, антиконвульсантов.


Пациентов, у которых доза левотироксина существенно превышает предполагаемую заместительную, следует обследовать на наличие желудочно-кишечных заболеваний – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома раздраженного кишечника, непереносимости лактозы, атрофического гастрита, целиакии, хеликобактериоза.

Дифференциальная диагностика предусматривает определение всасывания левотироксина. С этой целью строго натощак назначается 400–1000 мкг препарата, после чего оценивается при-

рост концентрации свободного  $T_4$  через 6, 120, 180 и 240 минут. Концентрация свободного  $T_4$  должна увеличиться на 20%<sup>7</sup>.

При смене лекарственного средства необходимо учитывать его биоэквивалентность. Вид наполнителя, составляющего большую часть таблетки, способен в значительной мере влиять на стабильность препарата, содержащего микродозы активного вещества. Установлено, что замена лактозы на другие вспомогательные вещества повышает стабильность левотироксина, поддерживает его активность при длительном хранении<sup>8</sup>. Так, у препарата, содержащего лактозу, через шесть месяцев

активность действующего вещества снизилась на 30%, что сопровождалось накоплением влаги (0,8–5,0%). При тех же условиях хранения активность левотироксина натрия в препарате с двухосновным фосфатом кальция уменьшилась на 15,0%.

Завершая выступление, профессор Н.М. Платонова особо отметила, что комбинированная терапия  $L-T_4/L-T_3$  не рекомендуется в рутинной клинической практике из-за недостатка данных о ее преимуществах перед монотерапией  $L-T_4$ . Как следствие, на сегодняшний день оптимальной опцией остается монотерапия левотироксином. 

<sup>7</sup> Sun G.E.C., Pantalone K.M., Faiman C., et al. The clinical utility of free thyroxine in oral levothyroxine absorption testing. *Endocr. Pract.* 2014; 20 (9): 925–929.

<sup>8</sup> Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2003; 264 (1–2): 35–43.



## • конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!