

ГИПОТИРЕОЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Рассматриваются этиология, патогенез, клиническая картина и лечение гипотиреоза.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидные гормоны, гипотиреоз.

Щитовидная железа (ЩЖ) — самая крупная эндокринная железа человеческого организма. Ее масса у взрослого человека — 20 г. ЩЖ выделяет трийодтиронин, тироксин, кальцитонин. Трийодтиронин, тироксин — йодсодержащие гормоны. Гормональное действие оказывает свободная фракция трийодтиронина; 10–15% трийодтиронина поступает в кровь из ЩЖ, а 85–90% образуется в тканях-мишенях (печень, почки, мышцы) путем дейодирования.

Основные эффекты тиреоидных гормонов:

- обеспечивают формирование нервной системы и скелета в перинатальном периоде;
- увеличивают потребление кислорода всеми тканями, за исключением мозга, селезенки, яичек;
- увеличивают продукцию тепла;
- оказывают положительное хроно- и инотропное действие на миокард;
- повышают чувствительность рецепторов к катехоламинам;
- увеличивают число катехоламиновых рецепторов в сердечной мышце;
- регулируют деятельность дыхательного центра;
- стимулируют эритропоэз;
- ускоряют метаболизм и клиренс гормонов и лекарственных средств;
- стимулируют как образование, так и резорбцию кости.

Тиреоидные гормоны влияют на все обменные процессы в организме: обмен белков, жиров, углеводов, минеральный обмен. Физиологическое действие тиреоидных гормонов на белковый обмен проявляется усилением анаболических процессов. При избыточном поступлении эти гормоны оказывают катаболическое действие на обмен белка.

Участие тиреоидных гормонов в углеводном обмене сложное: они усиливают всасывание глюкозы в кишечнике, а также утилизируют глюкозу клетками, способствуют распаду гликогена.

Воздействие на жировой обмен проявляется усилением липолиза (катаболическое действие).

ЩЖ — гипофиззависимая эндокринная железа. Процесс биосинтеза и выведения тиреоидных гормонов находится под контролем тиреотропного гормона (ТТГ), а они, в свою очередь, преимущественно Т3, оказывают ингибирующее влияние на уровень ТТГ.

Гипотиреоз — клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов ЩЖ в организме

или ослаблением их биологического действия на тканевом уровне.

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции — 0,2–1,0%, латентного первичного гипотиреоза — 7–10% среди женщин и 2–3% — среди мужчин.

Патогенетически выделяют: первичный (тиреоидный) гипотиреоз; вторичный (гипофизарный); третичный (гипоталамический); тканевый (транспортный, периферический).

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

- латентный (субклинический) — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне Т4;
- манифестный — гиперсекреция ТТГ, сниженный уровень Т4, клинические проявления;
- компенсированный;
- декомпенсированный;
- тяжелого течения (осложненный) — тяжелые осложнения: кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

ЭТИОЛОГИЯ

Первичный гипотиреоз может быть врожденным и приобретенным.

Причины врожденного гипотиреоза:

- нарушения внутриутробного развития, приводящие к аплазии или гипоплазии ЩЖ;
- генетически обусловленные ферментативные дефекты синтеза тиреоидных гормонов;
- дефекты аккумуляции йода ЩЖ, дефекты включения его в органические соединения;
- дефицит йода в окружающей среде.

Причины первичного гипотиреоза:

- аутоиммунный тиреоидит;
- операции на ЩЖ;
- лечение радиоактивным йодом;
- нарушения эмбрионального развития ЩЖ;
- передозировка тиреостатических препаратов;
- дефицит йода в окружающей среде.

Чаще всего причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, в основе которого лежит аутоиммунный процесс в ЩЖ. Суть процесса сводится к увеличению титра аутоантител к микросомальной фракции ЩЖ.

Послеоперационный гипотиреоз развивается у 35–48% больных после операции на ЩЖ. Тиреоидэктомия в 100% случаев сопровождается стойким гипотиреозом. Механизм развития гипотиреоза после субтотальной резекции ЩЖ не совсем ясен. Возможно, он обусловлен регенераторными способностями ЩЖ, зависящими от возраста пациента. У молодых больных частота гипотиреоза невысока. У пациентов старше 40 лет компенсаторные возможности снижены в связи с недиагностированным аутоиммунным тиреоидитом, который сочетается с диффузно-токсическим зобом.

У 20–30% больных гипотиреоз развивается после лечения радиоактивным йодом.

Особенно ярко снижение функциональной активности ЩЖ проявляется при нарушении ее эмбрионального развития. К развитию гипотиреоза могут приводить и наследственно обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов. Врожденный гипотиреоз, особенно его форма, вызванная нарушением связывания йода в ЩЖ, часто сочетается с глухотой. Заболевание протекает с триадой симптомов — зоб, гипотиреоз, глухота.

Развитие преходящего гипотиреоза возможно при передозировке анти тиреоидных препаратов в процессе лечения диффузно-токсического зоба, реже — при длительном приеме йодсодержащих препаратов. Гипотиреоз в сочетании с зобом может быть обусловлен поступлением в организм зобогенных факторов (тиоцинаты, гуминовые соединения и ряд других), которые содержатся в некоторых овощах (репа, капуста, брюква, турнепс) и воде. Эти вещества блокируют всасывание йода в кишечнике.

К развитию зоба может привести и дефицит йода в окружающей среде. Однако йоддефицитный гипотиреоз развивается лишь при крайне тяжелом длительно существующем дефиците йода. Мягкий и умеренно выраженный дефицит йода не может привести к развитию гипотиреоза. Частота врожденного и приобретенного гипотиреоза — один из показателей зобной эндемии.

Вторичный гипотиреоз вызывают патологические процессы, способствующие деструктивным изменениям в клетках гипофиза, продуцирующих ТТГ. Основные причины деструктивного процесса — лечебные воздействия (протонотерапия, рентгенотерапия, гипофизэктомия), травматические изменения турецкого седла, а также опухоли гипофиза. Одной из причин вторичного гипотиреоза у женщин является послеродовой ишемический некроз передней доли гипофиза, при котором отсутствует секреция не только ТТГ, но и гонадотропных гормонов, а иногда и адренкортикотропного гормона и гормона роста. Изолированный дефицит ТТГ встречается редко. Обычно деструктивный процесс в гипофизе вызывает снижение содержания и других тропных гормонов.

При вторичном гипотиреозе уровень тиреоидных гормонов снижен, а уровень ТТГ может быть на нижней границе нормы или очень низким.

Третичный гипотиреоз — результат повреждения отделов гипоталамуса, ответственных за продукцию тиреотропного релизинг-гормона. Обычно вторичная и третичная формы гипотиреоза сочетаются с проявлениями выпадения гонадотропной, реже — адренкортикотропной функций гипофиза.

ПАТОГЕНЕЗ

При всех формах первичного гипотиреоза в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов происходит усиление тиреотропной функции гипофиза. Содержание ТТГ в десятки и сотни раз превосходит таковое у здоровых людей. Наблюдаются гиперплазия и гипертрофия тиреоидной ткани, что создает благоприятные условия для формирования опухолей, коллоидных кист, дальнейшего прогрессирования аутоиммунного тиреоидита. Внетиреоидное действие ТТГ, по-видимому, способствует накоплению в тканях мукополисахаридов. Универсальное изменение при вторичном гипотиреозе — муцинозный отек (миксидема), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах.

Для всех форм гипотиреоза характерно снижение уровня тиреоидных гормонов, которые ответственны за нарушения обмена веществ и изменения в органах и системах.

При гипотиреозе снижаются потребление кислорода тканями, расходование энергии и утилизация энергетических субстратов. Характерно ослабление термогенеза, которое клинически проявляется непереносимостью холода и зябкостью. Уровень основного обмена снижается на 35–40%.

Изменения основного обмена характеризуются снижением и синтеза, и метаболизма белка. При этом у большинства

пациентов отмечаются положительный азотистый баланс и повышение уровня сывороточного альбумина.

Для гипотиреоза характерно снижение скорости кишечной абсорбции глюкозы, поэтому сахарная кривая — плоская.

Изменения липидного обмена характеризуются как атерогенные.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина гипотиреоза характеризуется преобладанием в организме состояния торможения всех жизненных функций и складывается из ослабления деятельности ряда органов, снижения обменных процессов и комплекса трофических расстройств. Чаще болеют женщины. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на вялость, апатичность, снижение интереса к окружающему, медлительность, ухудшение памяти, снижение работоспособности, сонливость, зябкость, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, отеки лица и конечностей, парестезии, запоры.

Больные крайне медлительны, малоразговорчивы. Они правильно отвечают на вопросы, но долго думают, прежде чем ответить.

Быстрота появления симптоматики зависит от характера основного заболевания. После тотального удаления ЩЖ клиническая картина гипотиреоза развивается в течение 3–6 нед. Из отдельных симптомов наиболее характерны изменения кожи. Кожа таких больных суха ввиду сниженной секреции потовых и сальных желез, бледна из-за недостаточности кровоснабжения и пигментотложения, причем бледность нередко сочетается с желтоватым оттенком, что связано с отложением в коже каротина; в отличие от настоящей желтухи склеры не окрашены. Отмечается гиперкератоз. В результате нарушения иннервации кожа малочувствительна, но возможны парестезии. В придатках кожи наблюдаются грубые трофические расстройства — волосы ломки, на голове, бровях волосы тонкие, ломкие. Отмечается выпадение волос в подмышечных впадинах, на лобке, у мужчин — на лице, иногда и на голове; выпадают ресницы и брови. Ногти тонкие, ломкие, с поперечной исчерченностью. Зубы крошатся, десны кровоточат. Кожа утолщена главным образом из-за отека и разрастания соединительной ткани. В надключичных областях, на тыльной стороне стоп и кистей образуются возвышения в виде подушечек; утолщенные по этой же причине голени принимают порой обрубкообразную форму. При надавливании на переднюю поверхность голени ямка не образуется. Нередко отечность захватывает и подкожную клетчатку, тогда ямки могут оставаться. Лицо одутловато, из-за припухлости век глазные щели сужены. Губы утолщены, миндалины увеличены, голос хриплый из-за отека слизистых оболочек гортани голосовых связок.

Состояние сердечно-сосудистой системы при миксидеме типично. Пульс замедлен (до 40 в минуту), недостаточного наполнения, отсутствует видимый левожелудочковый толчок. АД, скорость кровотока, объем циркулирующей крови снижены. Вязкость крови повышена. Границы сердца значительно расширены, тоны сердца глухие. На ЭКГ вольтаж зубцов снижен, с резким уплощением зубцов *P* и *T*; нередко имеют место блокада правой ножки пучка Гиса, удлинение интервала *P–Q*.

Поражение сердечной мышцы, увеличение размеров сердца, так называемая тоногенная дилатация связаны с неврогенным падением сердечно-сосудистого тонуса, а также, возможно, с мукоидным отеком сердечной мышцы и неред-

ко – с выпотом в перикард. На процесс ремоделирования миокарда при гипотиреозе влияют и дислипидемия, гипоадипонектинемия, ожирение, возраст.

У пожилых больных возникают изменения, свойственные атеросклерозу. Нередко имеется стенокардитический синдром.

Дыхание у больных замедлено. Емкость легких в норме, но снижается при сочетании гипотиреоза с ожирением. Наблюдается склонность к инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей.

Язык нередко утолщен, по его краям имеются вдавления от зубов. Аппетит снижен. Часто определяются гипо- и ахлоргидрия и значительное уменьшение содержания пепсина в желудочном соке. Снижена двигательная активность желудка и кишечника, что приводит к развитию атонических запоров.

Почечный кровоток, клубочковая фильтрация и секреторная способность канальцев снижены соответственно степени снижения основного обмена. Иногда возможна протеинурия. Наблюдается олигурия в результате усиленной гидратации тканей.

Гипотиреоз, развившийся до полового созревания, вызывает задержку развития половых желез. У взрослых женщин нарушается менструальный цикл вплоть до аменореи. Беременность наступает редко, часто происходят выкидыши. У мужчин снижаются влечение и потенция.

Со стороны красной крови чаще всего развивается гипохромная анемия, реже – гиперхромная. Развитие анемии при гипотиреозе имеет сложное происхождение. Предполагают, что при гипотиреозе укорачивается «жизнь» эритроцитов.

В лейкоцитарной формуле часто отмечают лимфоцитоз, эозинофилия. СОЭ увеличена, свертывание крови повышено.

Нарушение углеводного обмена выражается в повышенной толерантности организма к углеводам, которые усиленно фиксируются в печени. Уровень сахара остается в пределах нижней границы нормы. При сахарной нагрузке отмечается низкая сахарная кривая и отсутствует глюкозурия. Существует мнение, что на характер сахарной кривой влияет сниженная всасывательная способность кишечника.

Нарушение жирового обмена при гипотиреозе приводит к ожирению, но оно никогда не бывает значительным. Это объясняется, с одной стороны, снижением притока жира с периферии к печени (из-за избыточной фиксации в ней гликогена и его сгорания), а с другой – повышенной липофилией тканей.

Уровень холестерина в крови у этих больных подвержен большим колебаниям, нередко его содержание увеличено. Нарушено соотношение содержания холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, что, по-видимому, вызвано сниженным выделением холестерина с желчью. Есть также указания на роль гормонов жировой ткани в развитии дислипидемии. Гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипоадипонектинемия при гипотиреозе, вероятно, играют роль в нарушении обмена липидов. Отмечается также повышение уровня триглицеридов и в меньшей степени – фосфолипидов. Нарушения липидного обмена обуславливают склонность к развитию атеросклероза. Компенсация гипотиреоза не всегда сопровождается нормализацией липидного обмена.

ЩЖ при гипотиреозе у взрослых в связи с длительным снижением функции либо гипотрофична, либо атрофична.

Продукция кортизола при первичном гипотиреозе нормальна или несколько снижена. Однако его содержание не

отклоняется от нормы. Это связано со сниженным метаболизмом кортизола при гипотиреозе.

При гипотиреозе также может снижаться содержание витамина D₃; снижение максимально при декомпенсации заболевания.

Диагноз гипотиреоза нередко ставится с большим опозданием даже при выраженной клинической картине. По мнению многих эндокринологов, диагностика гипотиреоза «полна драматизма и далека от совершенства». По материалам Эндокринологического научного центра, в 1-й год от начала заболевания правильный диагноз ставится в 34% случаев, а у 9% больных до начала адекватного лечения проходит более 10 лет, так как диагностируют гипертоническую болезнь, хронический гломерулонефрит, ишемическую болезнь сердца. В связи с неспецифичностью многих симптомов гипотиреоза, особенно при легком его течении, важное значение приобретают лабораторные исследования.

Заболевание прогрессирует медленно. Если больного не лечить или лечить неадекватно, возможны осложнения – психозы, накопление жидкости в серозных полостях, гипотиреоидная кома.

Гипотиреоидную кому могут спровоцировать переохлаждение, хирургические вмешательства, острые инфекционные заболевания, стрессовые ситуации, прием барбитуратов и наркотиков. Она чаще развивается у пожилых больных с нелеченым гипотиреозом; усугубление признаков гипотиреоза происходит постепенно. Нарастают слабость, апатия, сонливость, характерна гипотермия. Часто температура тела не превышает 34–35°C и поэтому не может быть измерена обычным термометром. Отмечаются брадикардия, крайне редкое дыхание, слабый пульс, низкое АД. Имеется олигурия. В крови снижено содержание натрия и хлоридов, повышено содержание мочевины. Развиваются также гиперкапния и гипоксия. Прогноз неблагоприятный, более половины больных погибают.

При врожденном гипотиреозе прогноз в отношении психического развития больного неблагоприятный, если не начато правильное лечение в первые месяцы жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

В порядке заместительной терапии используют препараты, содержащие тиреоидные гормоны. Чаще всего назначают левотироксин. Он является прогормоном; лечебный эффект обусловлен превращением его в трийодтиронин в периферических тканях. Действие левотироксина продолжительно – 72 ч; 60–80% тироксина всасывается в кишечнике, период его полураспада – 8 дней, а полностью он выводится из организма через 6 нед и более. Действие препарата начинается на 2–3-й день.

Дозу левотироксина рассчитывают, исходя из массы тела; его полная поддерживающая доза – 1,6 мкг на 1 кг массы тела, при тяжелой сопутствующей патологии – 0,9 мкг/кг. Лечение начинают с небольших доз: у пожилых – с 12,5 мкг/сут. Молодым можно сразу назначать 50 мкг/сут; повышают дозу через 2 нед. Препарат принимают утром за 30 мин до еды. Затем дозу постепенно увеличивают до постоянной поддерживающей: у молодых пациентов – в течение 3–4 нед, у пожилых – в течение 2–3 мес. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л у людей молодого возраста. Уровень ТТГ следует исследовать не ранее чем через 2 мес после изменения дозы.

Если при компенсации гипотиреоза не произошла нормализация показателей липидного профиля, необходимо назначать статины, фибраты. Следует также использовать препараты железа по 3 нед 2 раза в год.

Рекомендуемая литература

Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Капралова И.Ю. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин // Врач. – 2014; 8: 66–8.

Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Капралова И.Ю. Адипонектин, лептин и другие метаболические показатели у больных гипотиреозом // Фарматека. – 2014; 10: 67–9.

Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Шаронова Л.А. Содержание витамина D₃ и некоторых адипокинов при гипотиреозе // Медицина в Кузбассе. – 2014; 3: 42–5.

Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание резистина и других адипокинов у больных гипотиреозом // Тер. арх. – 2014; 10: 33–5.

Капралова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014; 2: 60–3.

Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Шаронова Л.А. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом // Клиницист. – 2014; 2: 17–21.

Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю. Уровень остеопротегерина и некоторых адипокинов при гипотиреозе // Клин. медицина – 2015; 3: 48–52.

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник / М.: Медицина, 2000; 632 с.

Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Рук-во для врачей / М., 2004; 288 с.

Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога / Ростов-на-Дону: «Феникс», 2011; 476 с.

Гаркунова Л.В., Аметов А.С. Состояние сердечнососудистой системы у больных гипотиреозом в пожилом возрасте // Тер. арх. – 2004; 12: 97–9.

Килейников Д.В., Семенычев Д.Г., Мазур В.В. и др. Влияние компенсации тиреоидного статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом // Терапевт. – 2014; 1: 25–30.

Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации // Клин. и эксперим. тиреоидол. – 2010; 6 (2): 62–7.

Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 216 с.

HYPOTHYROIDISM: CLINICAL PICTURE AND TREATMENT

Professor **A. Verbovoy**, MD
Samara State Medical University

The paper considers the etiology, pathogenesis, clinical picture, and treatment of hypothyroidism.

Key words: thyroid, thyroid hormones, hypothyroidism.