



Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение

© Т.А. Киеня*, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Вторичный гипотиреоз — редкая патология, при диагностике и лечении которой возникает ряд вопросов и трудностей. Выделяют казуистически редко встречающуюся врожденную и приобретенную формы данного заболевания. Основными причинами вторичного гипотиреоза у взрослых являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области и состояния после оперативного и лучевого воздействия на эту область. Гормонально активные и неактивные макроаденомы гипофиза служат причиной развития приобретенного вторичного гипотиреоза более чем в 50% случаев. При лучевой терапии опухолей головного мозга развитие вторичного гипотиреоза возможно спустя годы после проведенного лечения. Как и при первичном гипотиреозе, клинические проявления вторичного гипотиреоза неспецифичны. Диагностика и лечение данного заболевания зачастую осложняются его сочетанием с недостаточностью других тропных гормонов. Основу диагностики вторичного гипотиреоза составляют анамнестические данные и лабораторные показатели — одновременное определение концентрации св.Т₄ и ТТГ. Содержание св.Т₄ на сегодняшний день также используют как основной маркер адекватности дозы L-T₄ при лечении вторичного гипотиреоза. Результаты недавно проведенных работ позволяют оптимизировать заместительную терапию при вторичном гипотиреозе, однако до настоящего времени остается неизученным вопрос использования дополнительных биохимических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии.

Ключевые слова: вторичный гипотиреоз, диагностика, левотироксин, заместительная терапия, оценка адекватности терапии.

Secondary hypothyroidism in adults: diagnosis and treatment

© Tatiana A. Kienia*, Tatiana B. Morgunova, Valentin V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Secondary hypothyroidism is a rare disease. There is a number of questions and difficulties in diagnosis and management of this condition. There are two forms of secondary hypothyroidism: congenital (casuistic seldom) and acquired. The main causes of secondary hypothyroidism in adults are tumors of the hypothalamic-pituitary region and the state after surgical and radiation effects on this area. Hormonally active and inactive pituitary macroadenomas cause the development of acquired secondary hypothyroidism in more than 50% of cases. The development of secondary hypothyroidism is possible years after the radiotherapy of brain tumors. As well as in case of primary hypothyroidism, the clinical manifestations of secondary hypothyroidism are non-specific. Diagnosis and management of this pathology is often complicated by its combination with the deficiency of other tropic hormones. The diagnosis of secondary hypothyroidism is based on anamnestic data and laboratory tests - the simultaneous determination of the levels of fT₄ and TSH. The level of fT₄ today is also used as the main marker of the adequacy of the dose of L-T₄ in the treatment of secondary hypothyroidism. The results of recent studies help us to optimize replacement therapy in secondary hypothyroidism. However, the use of additional biochemical markers to assess the adequacy of replacement therapy remains unexplored.

Key words: secondary hypothyroidism, diagnosis, levothyroxine, replacement therapy, assessment of the adequacy of therapy.

Введение

Вторичный гипотиреоз (ВтГ) — клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) при отсутствии первичной патологии самой щитовидной железы (ЩЖ), которая бы могла привести к снижению ее функции. В отличие от первичного гипотиреоза ВтГ одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин; его распространенность в популя-

ции, по разным данным, варьирует от 1 : 16 000 до 1 : 100 000 населения в зависимости от возраста и этиологии [1, 2].

Выделяют врожденную и приобретенную формы ВтГ. Причиной казуистически редко встречающегося врожденного ВтГ, как правило, являются генетические нарушения в таких генах, как *TRHR*, *POU1F1*, *PROPI*, *HESX1*, *SOX3*, *LHX3*, *LHX4* и *TSHB* [3]. Распространенность этой патологии по данным нео-

натального скрининга в Нидерландах составляет 1 : 16000, в Японии и Индиане (США) 1 : 160000 новорожденных [4–6]. Столь значительная разница может быть объяснена тем, что в Японии и США программа скрининга включает определение концентрации ТТГ и T_4 , в то время как в Нидерландах интерпретация отношения ТТГ/ T_4 проводилась с учетом содержания тироксин-связывающего глобулина (ТСГ).

Приобретенный ВтГ у детей наиболее часто развивается при краниофарингиоме и вследствие ее хирургического и лучевого лечения [2]. Так, по данным E.N. Gons и соавт., ВтГ развивается у 75% пациентов. При этом дефицит гормона роста (ГР) наблюдается в 100% случаев, а дефицит гонадотропинов – в 80% случаев [7].

У взрослых за крайне редким исключением встречается приобретенный ВтГ, основными причинами которого являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также состояния после оперативного и лучевого воздействия на гипоталамо-гипофизарную область [8]. Так, более чем в 50% случаев причиной приобретенного ВтГ являются гормонально активные и неактивные макроаденомы гипофиза [11]. После лучевой терапии опухолей головного мозга ВтГ развивается в 65% случаев, причем произойти это может спустя годы после проведенного лечения [9, 10]. Такое отсроченное развитие недостаточности ТТГ является одной из причин недооценки распространенности данной патологии. Не меньшее значение, вероятно, имеет отсутствие четких и общепринятых диагностических критериев ВтГ. Недостаточность тропных гормонов, как правило, развивается после лучевого воздействия на аденогипофиз в суммарной дозе 20 Гр и более. При этом поражение тиреотрофов имеет дозозависимый характер: по данным M.D. Little и соавт., в течение 5 лет ВтГ развился у 9% пациентов, получавших лучевую терапию в суммарной дозе 20 Гр, и у 52% пациентов, получавших лучевую терапию в дозе более 40 Гр [12]. При краниоспинальном облучении возможно развитие так называемого смешанного гипотиреоза – термин впервые был введен S. Rose и соавт. и предполагает сочетанное радиационное поражение как гипоталамуса, так и щитовидной железы. Другой причиной развития ВтГ у взрослых может быть тяжелая травма головного мозга: распространенность гипотиреоза у таких пациентов составляет, по данным разных авторов, от 5 до 29%, что определяется тяжестью травмы, а также временем, прошедшим с ее момента [13–15].

Причиной развития ВтГ у взрослых может быть поздно манифестирующая краниофарингиома: распространенность гипотиреоза у таких пациентов составляет около 40%, дефицит ГР – 80–90%, дефицит

гонадотропинов – 70% и АКТГ – 40%. Оперативное лечение этих пациентов приводит в большинстве случаев к развитию гипопитуитаризма, при этом ВтГ развивается у 78–95% пациентов [8].

В последнее время в литературе появились сообщения о развитии недостаточности аденогипофиза на фоне терапии противоопухолевыми препаратами из группы ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4). У пациентов, получающих терапию этими моноклональными антителами, частота развития гипофизита достигает 10% [8]. Так, гипофизит, развившийся на фоне терапии ипилимумабом, характеризуется множественной недостаточностью тропных гормонов; у этих пациентов наиболее часто развивается ВтГ (до 90% случаев), реже вторичная надпочечниковая недостаточность и вторичный гипогонадизм [16].

Особенности клинической картины и диагностики ВтГ

Как и при первичном гипотиреозе, клинические проявления ВтГ неспецифичны. Их выраженность и характер зависят от этиологии, тяжести повреждения гипоталамо-гипофизарной области, наличия дефицита других тропных гормонов, а также возраста пациента в дебюте заболевания. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на общую слабость, головную боль, подавленное настроение, непереносимость холода, сухость кожи, репродуктивные или сексуальные расстройства. Выраженность симптомов при ВтГ, как правило, меньше, чем при первичном [8, 17]. По мнению ряда авторов, менее выраженные клинические проявления при ВтГ могут быть обусловлены сохраняющейся остаточной секрецией ТТГ, неизменной ЩЖ, а также базальной физиологической активностью рецептора к ТТГ [18, 19].

Изолированный ВтГ встречается крайне редко – в большинстве случаев он сопровождается недостаточностью других тропных гормонов (см. рисунок), что чаще всего и определяет клиническую картину [20, 21]. Представленная на рисунке “классическая” последовательность развития дефицита аденогипофизарных функций была описана во второй половине XX века и отражала соответствующий ей уровень лабораторной диагностики; на самом деле эта последовательность может быть совершенно любой и зависеть от использованных критериев – точек разделения в стимуляционных тестах.

Диагностика ВтГ на основании клинической картины вызывает значительные трудности, и основную роль в этом плане играют лабораторные методы. Как правило, отправной точкой для обследования пациента на предмет ВтГ является анамнез хирургич-

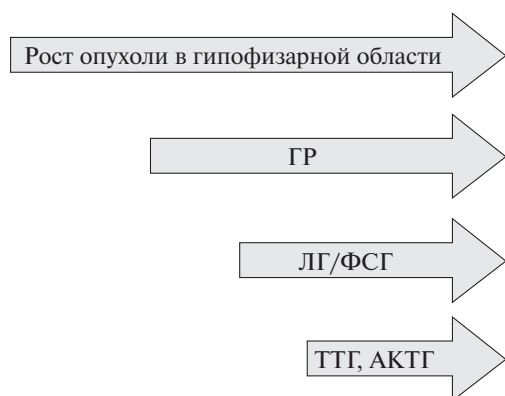


Рисунок. “Классическая” последовательность нарушения секреции гормонов гипофиза на фоне роста опухоли гипофизарной области.

ческого вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области или выявление крупной аденомы или краниофарингиомы, которые потенциально могут приводить к гипопитуитаризму. Реже ВтГ диагностируется при обследовании по поводу выявления низкой концентрации ТТГ (и T_4), определение которого проводилось без прямых показаний. Классическим лабораторным критерием диагностики ВтГ является сочетание низкой концентрации ТТГ и низкой концентрации T_4 в сыворотке крови, но эта ситуация, как выяснилось в 90-х гг. прошлого века, далеко не единственный возможный вариант: концентрация ТТГ при ВтГ может быть как низкой, так и нормальной и даже слегка повышенной; в последнем случае определяемый иммунометрически ТТГ не обладает биологической активностью, поскольку находится в гликозилированном состоянии [17, 22]. Впервые это было показано в работах итальянского эндокринолога Paolo Beck-Pecoz.

Тиреотропный гормон имеет в составе три N-концевые цепи (2 на α -субъединице и 1 на β -субъединице), которые в процессе трансляции гликозилируются при помощи специальных трансфераз. Получены данные о том, что механизм отрицательной обратной связи в системе гипофиз–ЩЖ реализуется в том числе путем изменения активности этих трансфераз. То есть тиролиберин (ТРГ), регулируя биосинтез ТТГ, влияет на высвобождение ТТГ и посттрансляционный процессинг его олигосахаридных цепей. Таким образом снижается как количество синтезируемого ТТГ, так и его биоактивность. Интересно, что при ВтГ, когда биологическая активность ТТГ снижена (низконормальная или низкая концентрация св. T_4 при нормальной или высокой концентрации ТТГ), длительное назначение ТРГ может приводить к восстановлению биологической активности ТТГ. Присутствие ТРГ необходимо для биосинтеза ТТГ, комплементарного рецептору на

тиреоците [23, 24]. Таким образом, высококонормальный ТТГ или даже высокая концентрация ТТГ при низкой концентрации св. T_4 характерны для поражения на уровне гипоталамуса [22, 25].

Основным критерием диагностики ВтГ является концентрация св. T_4 . Исследование содержания в крови общего T_4 нецелесообразно, поскольку оно зависит от концентрации ТСГ, которая в свою очередь весьма изменчива. Так, концентрация ТСГ снижается с возрастом, при назначении препаратов андрогенов; увеличивается во время беременности, при приеме эстрогенов, оральных контрацептивов и тамоксифена. Кроме того, изменение концентрации ТСГ будет наблюдаться при нарушении функции печени, недостаточном питании и других заболеваниях [26].

После появления синтетического тиролиберина в 1969 г. в диагностике ВтГ стал использоваться стимуляционный тест с ТРГ. Несмотря на существование его различных препаратов (подкожные, для приема внутрь, внутримышечные, ректальные), при проведении стимуляционного теста применяется раствор для внутривенного введения, так как в этом случае может быть получен наиболее быстрый ответ на стимуляцию. В современной версии теста концентрацию ТТГ определяют через 20–30 и 60 мин после введения 200–500 мг ТРГ. На сегодняшний день не существует общепринятой точки разделения для стимулированного ТТГ, характеризующего нормальный ответ на ТРГ. Считается, что концентрация ТТГ около 10 мкЕд/мл на 20–30-й минуте теста и ее постепенное снижение примерно на 8 мкЕд/мл в течение последующих 30 мин может расцениваться как адекватная реакция. Однако повышение концентрации ТТГ уже более 5,5 мкЕд/мл рекомендуется трактовать как адекватный ответ. В случае гипофизарной недостаточности повышения концентрации ТТГ не происходит либо оно незначительно и сглажено. При гипоталамической недостаточности пик концентрации ТТГ отсрочен и приходится на 60-ю минуту [27, 28, 29]. Именно стимуляционный тест с тиролиберинном использовался S. Rose и соавт. для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипотиреоза при обследовании пациентов, получивших краниоспинальное облучение. При этом авторы указывают, что суточный ритм секреции ТТГ является более значимым при диагностике ВтГ, чем тест с тиролиберинном. Это связано с тем, что даже адекватное повышение концентрации ТТГ на фоне теста с тиролиберинном не позволяет исключить наличие скрытого ВтГ, связанного с нарушением суточного ритма ТРГ и ТТГ и отсутствием ночных пиков секреции ТТГ. Авторы предлагают следующие критерии диагностики ВтГ: 1) нарушение суточного ритма секре-

ции ТТГ; 2) недостаточный или отсроченный пик секреции ТТГ после введения ТРГ; 3) отсроченное снижение концентрации ТТГ после введения ТРГ. Присутствие хотя бы одного из вышеуказанных признаков расценивается как критерий наличия ВтГ [13].

Поскольку используемые в рутинной практике лабораторные методы позволяют достаточно точно определить концентрацию ТТГ и св.Т₄, необходимость проведения стимуляционного теста с ТРГ существенно снизилась — по сути он является дополнительным шагом в подтверждении диагноза ВтГ. Кроме того, особенно у детей, введение ТРГ сопряжено с риском возникновения ряда нежелательных явлений (наиболее часто тошноты, гиперемии) [30]. Также следует учитывать существующие меж- и внутрииндивидуальные отличия ответа ТТГ на введение ТРГ, ответ также может зависеть от пола, возраста, адекватности синтеза других гормонов гипофиза, что еще больше усложняет интерпретацию теста с ТРГ [31].

Таким образом, на сегодняшний день в основе диагностики ВтГ лежит одновременное определение концентрации св.Т₄ и ТТГ.

Заместительная терапия при ВтГ

Как и при первичном гипотиреозе, для лечения ВтГ используется монотерапия левотироксином, коррекция дозы которого традиционно осуществляется под контролем содержания св.Т₄ в сыворотке крови. Так же, как и для диагностики ВтГ, определять концентрацию общего Т₄ для оценки адекватности заместительной терапии в большинстве рекомендаций считается нецелесообразным, поскольку концентрация общего Т₄ в большей мере, чем св.Т₄, искажается рядом дополнительных факторов.

Известно, что у пациентов с компенсированным (по содержанию ТТГ) первичным гипотиреозом концентрация св.Т₄ выше, чем у здоровых людей [33]. Таким образом, можно предположить, что для поддержания реального эутиреоза пациентам с ВтГ также требуется достижение более высокого содержания св.Т₄, чем в референсном диапазоне.

Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА), целью заместительной терапии при ВтГ служит поддержание концентрации св.Т₄ в верхней половине референсного диапазона. Гипотетически целевой показатель концентрации св.Т₄ может быть ниже для пожилых пациентов и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Вместе с тем эти рекомендации носят эмпирический характер и не подкрепляются какими-либо данными проспективных исследований; они основаны на ряде небольших ретроспективных работ и одном непродолжительном рандомизированном ис-

следовании, продемонстрировавшем снижение веса, индекса массы тела (ИМТ), содержания холестерина и креатинкиназы, а также уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза у пациентов, получавших относительно большие дозы L-Т₄ и имевших более высокую концентрацию св.Т₄ [32].

Рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА), вышедшие в 2018 г., в целом созвучны с рекомендациями АТА. Согласно рекомендациям ЕТА, при заместительной терапии ВтГ доза L-Т₄ составляет около 1,21–1,6 мкг/кг/сут для пациентов моложе 60 лет и 1,0–1,2 мкг/кг/сут для лиц старше 60 лет. При этом в качестве цели терапии предлагается поддержание концентрации св.Т₄ выше медианы референсного диапазона. Однако для лиц 75 лет и старше как целевой может рассматриваться низкий (нижноремальный) уровень св.Т₄ [34].

В реальной клинической практике высоконормальная концентрация св.Т₄ достигается далеко не у всех пациентов. По данным ряда исследований, у пациентов с ВтГ, получающих заместительную терапию L-Т₄, концентрация св.Т₄ оказалась ниже, чем у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом. Так, по данным О. Koulorgi и соавт., у пациентов с ВтГ концентрация св.Т₄ на 2–3 пмоль/л ниже в сравнении с аналогичной группой пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом. При этом содержание св.Т₄ в группе пациентов с ВтГ не всегда находилось в верхней половине референсного диапазона, а у 20% пациентов концентрация св.Т₄ была ниже 10-го перцентиля. Соответственно возникает вопрос о возможной избыточности дозы L-Т₄ у пациентов с ВтГ при поддержании св.Т₄ в верхней трети референсного диапазона, ведь в соответствии с данными О. Koulorgi и соавт. концентрация св.Т₄ выше 15–16 пмоль/л будет превышать таковую у 30–50% пациентов с первичным гипотиреозом, компенсированным по данным ТТГ [35].

Такая неопределенность закономерно приводит к вопросу и о концентрации св.Т₃, общего Т₄ и общего Т₃ на фоне заместительной терапии L-Т₄ при ВтГ. Интересные данные были получены в небольшом проспективном исследовании Е. Ferretti и соавт. В него были включены 37 пациентов с подтвержденным ВтГ, получающих заместительную терапию L-Т₄. Всем пациентам L-Т₄ был полностью отменен с последующим возобновлением приема через 2 мес. После отмены тироксина концентрация св.Т₄ упала ниже референсного диапазона у всех пациентов, в то время как концентрация св.Т₃, общего Т₄ и общего Т₃ оказалась низкой лишь в 73, 57 и 19% случаев соответственно. Концентрация ТТГ была ниже 0,2 мкЕд/мл у 19% пациентов, в пределах референсного диапазона — у 70% и слегка повышена — у 11%

пациентов. Как указывалось, при ВтГ концентрация ТТГ исходно может быть снижена, слегка повышена или находиться в пределах референсного диапазона, при этом если на момент диагностики ВтГ концентрация ТТГ находится в пределах референсного диапазона или повышена, то назначение даже малых доз L-T₄ может привести к его полной супрессии [22]. Это, вероятно, связано с тем, что образующиеся при ВтГ биологически неактивные формы ТТГ подавляются гораздо быстрее, чем нативный ТТГ [25]. В связи с этим ряд авторов делают выводы о том, что на фоне адекватной заместительной терапии ВтГ содержание ТТГ должно быть снижено у большинства пациентов.

Возвращаясь к исследованию E. Ferretti и соавт., при возобновлении в нем приема L-T₄ в дозе 50 мкг/сут закономерно отмечалось повышение концентрации тиреоидных гормонов, при этом концентрация св.Т₄ оставалась ниже референсного диапазона у 73% пациентов, а концентрация общего Т₄, общего Т₃ и св.Т₃ нормализовалась в 75% случаев. При назначении полной расчетной заместительной дозы L-T₄ отмечалась нормализация как общих, так и свободных форм тиреоидных гормонов, но у существенной части пациентов (8 из 37) концентрация общего Т₄ была выше референса при нормальных значениях св.Т₄, св.Т₃ и общего Т₃. Полученные в этом исследовании данные, вероятно, подтверждают тот факт, что концентрация св.Т₄ является наиболее чувствительным показателем для оценки адекватности заместительной терапии при ВтГ [36].

Наряду с целевым показателем неоднозначным является вопрос о расчетной дозе L-T₄ пациентам с ВтГ. Так, по мнению ряда авторов, которое опять же не имеет экспериментальных подтверждений, для пациентов молодого возраста расчетная доза L-T₄ составляет около 1,3–1,6 мкг/кг массы тела и примерно 1,0 мкг/кг для пациентов старшей возрастной группы [36, 37].

Поскольку изолированный ВтГ у взрослых практически не встречается, вполне закономерно, что доза L-T₄ будет зависеть от наличия и выраженности недостаточности других тропных гормонов, а также проводимой заместительной терапии. При назначении заместительной терапии эстрогенами, как правило, требуется увеличение дозы L-T₄, поскольку возрастает содержание ТСГ. Кроме того, как известно, при назначении заместительной терапии ГР может впервые обнаружиться ВтГ либо потребоваться увеличение дозы L-T₄ [38]. Предполагается, что ГР может ингибировать периферическое превращение Т₄ в Т₃, а также оказывать ингибирующее действие на высвобождение ТТГ.

O. Alexoroulou и соавт. провели ретроспективное исследование, в рамках которого оценивали компенсацию ВтГ и недостаточность других тропных гормонов, а также дозу L-T₄ в зависимости от параллельно проводимой заместительной терапии гипогонадизма, гипокортицизма и недостаточности ГР. В исследование было включено 108 взрослых пациентов, у 28 из них диагноз ВтГ был установлен в детском возрасте. В среднем доза L-T₄ составила 1,6 мкг/кг в сутки, не зависела от пола пациента, но находилась в обратной зависимости от возраста. Также было выявлено, что пациенты, заболевшие в детстве, нуждались в назначении большей дозы L-T₄ по сравнению с пациентами, манифестация ВтГ у которых произошла во взрослом возрасте ($1,98 \pm 0,56$ vs $1,48 \pm 0,41$ мкг/кг, $p < 0,001$). Пациенты, получающие заместительную терапию по поводу множественной гипопитарной недостаточности, нуждались в назначении большей дозы L-T₄ [17, 39].

В течение последних 10–15 лет были опубликованы работы по изучению целесообразности назначения комбинированной терапии левотириоксином и трийодтиронином (L-T₄ + Т₃) пациентам с гипотиреозом. Хорошо известно, что Т₄ является основным гормоном, продуцируемым щитовидной железой, и лишь 10–15 мкг в сутки синтезируется Т₃. Т₃ является биологически более активным гормоном, чем тироксин, и основным его источником служит периферическое дейодирование, преимущественно в печени и почках. Основанием для проведения исследований по применению комбинированной терапии L-T₄ + Т₃ служила гипотеза о недостаточном дейодировании Т₄ в Т₃ на фоне монотерапии L-T₄ и, как следствие, возможных преимуществ комбинации по сравнению с монотерапией L-T₄. В большинство подобных работ включались пациенты с первичным гипотиреозом, однако в исследование S. Slawik и соавт. были включены пациенты с ВтГ. В исследовании участвовало 29 человек с гипопитуитаризмом, возраст пациентов составил 52 ± 2 года. Они были разделены на 3 группы: монотерапии L-T₄ в дозе 1,0 мкг/кг массы тела, 1,6 мкг/кг и комбинированной терапии L-T₄ + Т₃. В работе оценивались показатели липидного спектра, ИМТ, скорость коленного рефлекса, выраженность симптомов гипотиреоза, когнитивные функции и качество жизни. Лучшие результаты отмечались в группе, получавшей монотерапию L-T₄ в дозе 1,6 мкг/кг массы тела. При этом концентрация св.Т₄ находилась у них в верхней трети референсного диапазона [37].

На сегодняшний день недостаточно данных, позволяющих сделать вывод об отдаленных последствиях применения различных доз L-T₄ [32].

Целесообразно ли использование периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов для оценки адекватности дозы L-T₄ при ВтГ?

Идеальной моделью заместительной терапии является назначение L-T₄ при первичном гипотиреозе, поскольку, определяя концентрацию ТТГ в качестве контрольного параметра, мы фактически оцениваем количественно реакцию клеток-мишеней (тиреотрофов) на содержание циркулирующих тиреоидных гормонов. Совершенно закономерно, даже при первичном гипотиреозе многие исследователи рассуждают о том, что неплохо было бы неким образом оценить реакцию на концентрацию тиреоидных гормонов (то есть адекватность заместительной дозы) и других клеток или тканей — например, головного мозга, мышц, жировой ткани и т.д. Отсюда возникла концепция так называемых периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов, к которым были отнесены такие неспецифические параметры, как ЛПНП, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) и ряд других.

При вторичном гипотиреозе этот вопрос еще более актуален, поскольку определение концентрации ТТГ с целью оценки адекватности терапии в данном случае невозможно, а оценка концентрации св.Т₄ на фоне терапии L-T₄ фактически оценивает не реакцию на содержание тиреоидных гормонов органов-мишеней, а фармакокинетику препарата L-T₄.

Таким образом, при ВтГ ряд биохимических (липидный спектр, ГСПГ, маркеры костного метаболизма, креатинкиназа) и клинических параметров (симптомы гипотиреоза, качество жизни, масса тела) можно потенциально рассматривать в качестве дополнительных критериев для оценки адекватности проводимой терапии L-T₄. Однако надо учитывать, что на концентрацию большинства из них влияют не только тиреоидные гормоны, но также и половые гормоны, ГР, кортизол — то есть они неспецифичны и сложны для интерпретации, особенно при проведении комбинированной терапии пангипопитуитаризма. Вероятно, за исключением холестерина остальные маркеры скорее будут полезны для выявления передозировки L-T₄, чем для подтверждения недостаточной дозы.

В работе E. Ferretti и соавт. в качестве периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов использовали липидный профиль (общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды), активность креатинкиназы, АЛТ, АСТ, АПФ, карбокси-терминальной телопептидазы коллагена I типа (ICTP), содержание ферритина, ГСПГ, остеокальцина (BG-P), растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) [36]. У всех пациентов определяли указанные пара-

метры на фоне заместительной терапии L-T₄, после отмены препарата и возобновления его приема. При исследовании биохимических показателей изменения были отмечены в содержании свободного холестерина, ЛНП, активности креатинкиназы и АСТ — после прекращения приема L-T₄ их содержание и активность были выше нормальных значений в 95, 89, 54 и 33% случаев соответственно. При этом увеличение активности креатинкиназы было наиболее значимым ($p < 0,0001$). Концентрации ГСПГ и маркеров костного метаболизма в значительной степени зависели от пола и наличия/отсутствия гипогонадизма. Фактически, в соответствии с полученными данными, эти показатели можно рассматривать как маркеры периферических эффектов тиреоидных гормонов только у мужчин без гипогонадизма. Кроме того, концентрация остеокальцина и ICTP была значительно ниже у пациентов, получавших заместительную терапию гидрокортизоном ($p < 0,05$). При возобновлении приема L-T₄ и последующем увеличении дозы препарата значимая корреляция наблюдалась между содержанием св.Т₃ и sIL-2R ($p < 0,0001$). Принимая во внимание тот факт, что содержание sIL-2R не зависит от наличия гипогонадизма и приема глюкокортикоидов, авторы утверждают, что он может рассматриваться как маркер передозировки L-T₄.

Из дополнительных инструментальных методов исследования в литературе обсуждается возможность проведения ЭхоКГ. J. Abucham и соавт. провели исследование, целью которого было выявление эхокардиографических показателей, свидетельствующих о компенсации ВтГ. В исследование было включено 35 пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями и 30 пациентов с первичным гипотиреозом (манифестным и субклиническим). В группу пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями были включены больные как со сниженным, так и с нормальным содержанием св.Т₄. Затем последние на основании данных эхокардиографии были разделены на пациентов с эутиреозом и пациентов с субклиническим гипотиреозом. Эхокардиографические признаки гипотиреоза (снижение систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшение сократительной активности миокарда) были выявлены у 9 из 10 пациентов с субклиническим гипотиреозом и у 14 из 25 пациентов (56%) с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями и нормальной концентрацией св.Т₄. Далее всем пациентам с диагностированным гипотиреозом (манифестным и субклиническим) был назначен L-T₄. По достижении целевых показателей (ТТГ в пределах референсного диапазона при первичном гипотиреозе, св.Т₄ в верхней половине референсного диапазона и нормаль-

ный св.Т₃ при ВтГ) повторно проводилось эхокардиографическое исследование. В результате было выявлено значительное улучшение эхокардиографических показателей как у пациентов с первичным гипотиреозом, так и у пациентов с ВтГ. Из этого авторы делают вывод, что ЭхоКГ может использоваться как дополнительный метод контроля ВтГ у пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями [40].

Заключение

Несмотря на то что за последние несколько лет были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных ВтГ, требуется дальнейшее изучение вопросов его диагностики и лечения у взрослых. Результаты недавно проведенных работ позволяют оптимизировать заместительную терапию при ВтГ, однако до настоящего времени остается неизученным вопрос использования дополнительных биохимических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии.

Важно отметить, что выделение ВтГ в отдельное заболевание и обсуждение его заместительной терапии неизбежно, но в реальной клинической практике достаточно схематично и искусственно, поскольку на самом деле перед нами почти всегда предстают пациенты с недостаточностью сразу нескольких аденогипофизарных функций. Совершенно очевидно, что гипофизарная недостаточность — это не механическая сумма того, что мы знаем о дефиците отдельных тропных гормонов, а качественно другое состояние (1 + 1 здесь не равно 2). Это проявляется во взаимном влиянии дефицита тропных гормонов на данные лабораторной диагностики, взаимном и разнонаправленном влиянии на эти показатели заместительной терапии сразу несколькими гормональными препаратами. Заместительная терапия недостаточности тропных гормонов на сегодняшний день проводится почти исключительно эмпирически: мы назначаем фиксированные дозы половых гормонов при вторичном гипогонадизме, эмпирическую дозу гидрокортизона при вторичном гипокортицизме и определяемую фармакокинетически дозу L-T₄ при вторичном гипотиреозе. Заместительная терапия дефицита гормона роста у взрослых в реальной клинической практике проводится достаточно редко, но как ее отсутствие, так и назначение может изменить лабораторные параметры, используемые одновременно как для диагностики, так и для лечения. Таким образом, в реальной клинической практике диагностика и лечение гипопитуитаризма, неотъемлемой частью которого является вторичный гипотиреоз, представляет собой многомерную модель с многочисленным взаимным влиянием ее компонентов. На сегодняшний день проблема заместительной терапии ВтГ по

большой части все еще решается эмпирически и мы находимся лишь в начале пути в своих попытках ее объективизации.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка настоящей публикации осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов: все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Список литературы [References]

- Price A, Weetman AP. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ*. 2001;322(7289):798. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7289.798>.
- Feldt-Rasmussen U, Kloese M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine*. 2016;54(1):15-23. <http://doi.org/10.1007/s12020-016-1047-x>.
- Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):683-694. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0995>.
- Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, et al. Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid-stimulating hormone and thyroxine. *Acta Paediatr*. 2002;91(2):172-177. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb01691.x>.
- Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr*. 2010;156(6):990-993. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.011>.
- Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3370-3376. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2006-0058>.
- Gonc EN, Yordam N, Ozon A, et al. Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retrospective analysis of 66 cases. *Pediatr Neurosurg*. 2004;40(3):112-119. doi: <http://doi.org/10.1159/000079852>.
- Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):588-598. doi: <http://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47>.
- Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJM199301143280203>.
- Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, et al. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med*. 1986;81(3):457-462. doi: [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90299-8](http://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90299-8).
- Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169-175. doi: <http://doi.org/10.1007/s11102-014-0559-8>.

12. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Radiation induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 31(3):363-373. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb01260.x>.
13. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4472-4479. doi: <http://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6097>.
14. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Casanueva FF Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):151-159. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.012>.
15. Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, et al. Neuroendocrine disturbances one to five or more years after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: data from the German database on hypopituitarism. *J Neurotrauma*. 2016; 33(16):1544-1553. doi: <http://doi.org/10.1089/neu.2015.4109>.
16. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:15. doi: <http://doi.org/10.1186/s40842-016-0034-8>.
17. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):1-8. doi: <http://doi.org/10.1530/eje.0.1500001>.
18. Neumann S, Raaka BM, Gershengorn MC. Constitutively active thyrotropin and thyrotropin-releasing hormone receptors and their inverse agonists. *Methods Enzymol*. 2010;485:147-160. doi: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-381296-4.00009-9>.
19. Barbesino G, Sluss PM, Caturegli P. Central hypothyroidism in a patient with pituitary autoimmunity: evidence for TSH-independent thyroid hormone synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):345-350. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2011-1591>.
20. Hashimoto K. The etiology of isolated thyroid stimulating hormone deficiency. *Intern Med*. 1998;37(3):231-232. doi: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.37.231>.
21. Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9): 3068-3078. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2012-1616>.
22. Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(4):331-340. doi: <http://doi.org/10.1530/eje.0.1310331>.
23. Persani L. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. *Thyroid*. 1998;8(10):941-946. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.1998.8.941>.
24. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1985;312(17):1085-1090. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJM198504253121703>.
25. Persani L, Ferretti E, Borgato S, et al. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3631-3635. doi: <http://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6895>.
26. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med*. 1994;331(3):174-180. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJM199407213310307>.
27. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, et al. Do we still need the TRH stimulation test? *Thyroid*. 2007;17(6):529-533. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.2006.0311>.
28. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 2):S99-S106. doi: <http://doi.org/10.4103/2230-8210.83337>.
29. Ormston BJ, Cryer RJ, Garry R, et al. Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. *Lancet*. 1971;2(7714):10-14. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)90005-5](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)90005-5).
30. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, et al. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12): 5696-5703. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2003-030943>.
31. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK, et al. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. *Horm Res*. 2004;61(2):53-57. doi: <http://doi.org/10.1159/000075239>.
32. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
33. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):R231-R244. doi: <http://doi.org/10.1530/EJE-17-0947>.
34. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-237. doi: <http://doi.org/10.1159/000491388>.
35. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):744-749. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03984.x>.
36. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, et al. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):924-929. doi: <http://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5553>.
37. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11): 4115-4122. doi: <http://doi.org/10.1210/jc.2007-0297>.
38. Agha A, Walker D, Perry L, et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(1):72-77. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02688.x>.
39. Гаврилова Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз: современные подходы к диагностике и лечению // Медицинский совет. – 2017. – №3. – С. 64-67. [Gavrilova TA, Morgunova TB, Fadeev VV. Secondary hypothyroidism: current approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskii sovet*. 2017;(3): 64-67. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-64-67>.
40. Doin FC, Rosa-Borges M, Martins MR, et al. Diagnosis of subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic-pituitary disease by Doppler echocardiography. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):631-640. doi: <http://doi.org/10.1530/EJE-11-0907>.

Информация об авторах [Authors info]

***Киеня Татьяна Александровна** [Tatiana A. Kienia, MD], адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 bld. 2, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; e-mail: tatyana2336@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9205-8979>; eLibrary SPIN: 9309-0178

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н. [Tatiana B. Morgunova, MD, PhD]; e-mail: tanmorgun@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599; Scopus Author ID: 387708

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; e-mail: walfad@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7468>; eLibrary SPIN: 6825-8417.

Как цитировать [To cite this article]

Киеня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 64-72.
doi: <https://doi.org/10.14341/ket10303>

Kienia TA, Morgunova TB, Fadeev VV. Secondary hypothyroidism in adults: diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):64-72. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10303>

Рукопись получена: 29.07.2019. **Рукопись одобрена:** 20.08.2019. **Опубликована online:** 25.08.2019.

Received: 29.07.2019.

Accepted: 20.08.2019.

Published online: 25.08.2019.