

# Погляди, концепції та дискусії

УДК: 616.441-089-06:616.441-008.6

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ГІПОТИРЕОЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ФАРМАКОТЕРАПІЇ

**Р.Д. Макар<sup>2</sup>, О.О. Сергієнко<sup>2</sup>, А.Я. Величко<sup>2</sup>, О.В. Лукавецький<sup>1</sup>**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

<sup>1</sup> Кафедра хірургії № 1 (зав. - акад. М.П. Павловський)

<sup>2</sup> Кафедра ендокринології (зав. - проф. О.О. Сергієнко)

### Реферат

У статті подано сучасну оцінку проблеми післяопераційного гіпотиреозу, наведено принципи його діагностики та фармакотерапії. Автори дійшли висновку, що цей стан слід розглядати як прогнозований результат хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, післяопераційний гіпотиреоз, левотироксин

### Abstract

POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM: CURRENT PROBLEMS AND THE POTENTIAL OF PHARMACOTHERAPY

R.D. MAKAR, A.A. SERHIYENKO, A.Ya. VELYCHKO, O.V. LUKAVETSKY

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

*The paper presents the current view of postoperative hypothyroidism with respect to the principles of diagnosis and pharmacotherapy. Such states should be considered from the perspective of the expected outcome of thyroid surgery.*

**Key words:** thyroid gland, postoperative hypothyroidism, levothyroxine

Проблема післяопераційного гіпотиреозу (ПОГ) має таку ж тривалу історію, як і хірургія щитоподібної залози (ЩЗ). Упродовж більш ніж столітнього періоду відбулася помітна еволюція підходів до операційного лікування різноманітної тиреоїдної патології, водночас зазнали суттєвих змін погляди ендокринологів і хірургів на ПОГ та можливості його корекції. Означені аспекти на підставі аналізу літератури та власного досвіду коротко узагальнені у цій праці.

Серед трьох основних методів лікування, які є в арсеналі сучасної тиреоїдології, хірургічний відіграє достатньо важливу роль. Тим паче, що в Україні він практично захоплює ще й нішу, яка у багатьох закордонних клініках належить до компетенції радіологів (йдеться про терапію радіоактивним йодом доброякісних захворювань ЩЗ, передусім тих, які супроводжуються гіпертиреозом). Тому не дивно, що з-поміж

усіх випадків стійкого первинного гіпотиреозу принаймні третина припадає на ятрогенний, який майже завжди означає ПОГ [17].

Головне пояснення такої ситуації криється у світовій тенденції до зростання радикалізму операційних втручань. Нині загальноновизнано, що операцією вибору в абсолютній більшості хворих на рак ЩЗ повинна бути тиреоїдектомія, оскільки лише вона відкриває шлях до повноцінного комплексного лікування [9, 10]. Подібний вектор змін "хірургічної думки" стосується й доброякісних захворювань ЩЗ, передусім різних варіантів вузлового зоба. Рекомендованим мінімальним втручанням за наявності навіть поодинокого вузлового утворення стала гемітиреоїдектомія [5, 9]. При багатовузловому зобі з двобічним ураженням щораз частіше виконують гранично субтотальну резекцію ЩЗ або тиреоїдектомію, причому з точки зору функціонального результату обидві операції практично тотожні [15, 16, 29]. Варто зазначити, що навіть після гемітиреоїдектомії з приводу вузлового евтиреоїдного зоба частота виникнення гіпотиреозу може сягати 35%, з них третина випадків припадає на маніфестний (!) [24].

Тривалий час точилась дискусія довкола хірургічної тактики при автоімунних тиреопатіях, передусім хворобі Грейвса-Базедова. Низка праць присвячена вивченню прогностичних факторів розвитку ПОГ та пошуку способів його профілактики. Колишні механістичні уявлення про об'єм тиреоїдного залишку як провідний чинник, від якого залежить виникнення ПОГ або ж рецидиву, були переглянуті через призму теперішніх знань з використанням багатофакторного аналізу. З'ясувалося, що генетичні та імуннологічні особливості патогенезу дифузного токсичного зоба мають набагато більший вплив на результати хірургічного лікування, ніж маса резидуальної тиреоїдної тканини, вік і стать пацієнтів, тривалість хвороби, розміри ЩЗ, перед-

операційний рівень гормонів [8]. Зокрема, з погляду імунології ризик рецидиву значною мірою пов'язаний з персистенцією стимулюючих антитіл до ТТГ-рецептора, а ймовірність розвитку ПОГ - із високим вмістом антитіл до тиреоїдної пероксидази та вираженою лімфоїдною інфільтрацією тиреоїдного залишку [5, 6]. Із урахуванням цього сучасні дослідники все більше схиляються до думки, що операцією вибору при хворобі Грейвса-Базедова слід вважати тиреоїдектомію, а ПОГ доцільно розглядати не як ускладнення, а як мету операційного втручання. Закінчення хвороби саме у такий спосіб є цілком прогнозованим, на відміну від інших методів лікування цієї патології, до того ж компенсація ПОГ досягається легше [1, 6, 16, 28]. Радикальне лікування хвороби Грейвса-Базедова в дітей також рекомендують здійснювати шляхом гранично субтотальної резекції ЩЗ або тиреоїдектомії [23]. Подібні аргументи щораз частіше визначають об'єм операції при тиреоїдиті Гашімото (за наявності показань), оскільки навіть економна резекція ЩЗ прискорює розвиток гіпотиреозу [1, 14]. Заради об'єктивності слід зауважити: згадані підходи наразі не стали загальноприйнятими, принаймні на теренах СНД [2, 19].

Далі постає головне питання: наскільки реальною є небезпека ПОГ? Добре відомо, що внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів в організмі виникають і прогресують характерні морфо-функціональні зміни всіх органів і систем, надто це слід враховувати в дитячому та підлітковому віці. Нині доведена причетність до різноманітних патологічних відхилень не лише маніфестного, а й латентного (субклінічного) гіпотиреозу. Великі популяційні дослідження засвідчили: діти й підлітки з прихованою гіпофункцією ЩЗ відстають в інтелектуальному, фізичному та статевому розвитку. У дорослих субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищеною частотою дисліпідемії, розладів серцевої діяльності, безпліддя, гіпохромної анемії, депресивних станів та порушень когнітивних функцій [1, 4, 11]. Позаяк серед пацієнтів із ПОГ переважають жінки, слід окремо наголосити на небезпеці навіть мінімальної тиреоїдної недостатності під час вагітності [17]. Але річ у тім, що все сказане стосується некомпенсованого (чи недостатньо компенсованого) гіпотиреозу!

На жаль, серед пацієнтів і навіть частини лікарів досі побутує думка про невідворотні наслідки для здоров'я через сам факт операції на ЩЗ. Багато ендокринологів, хірургів та інших спеціалістів продовжують вважати і рецидив (скажімо, дифузного токсичного зоба), і ПОГ тяжкими ускладненнями цього методу лікування. Для прикладу, таку думку підтримують С.В. Астапенко та співавт. [3], які вже на початку своєї публікації піднесли ПОГ до рангу "найчастішого тяжкого ускладнення поопераційного періоду". Насправді всім, хто стикається з означеною проблемою, час усвідомити принаймні дві ключові тези:

1. Із позицій сьогодення обидва вказані наслідки непорівнянні за своїм значенням. Якщо кожен випадок рецидиву справді створює багатопланову проблему як для пацієнта, його родини, так і для всієї команди лікарів, які ним опікуються, то корекція гіпофункції ЩЗ завдяки достатньо розробленим теоретичним і практичним аспектам здебільшого не становить особливих труднощів. Тому вибір на користь "меншого зла" очевидний.
2. Патологічні зміни будь-яких органів і систем принципово не можна пов'язувати з дефектом анатомічним (відсутністю ЩЗ або її частини), а лише з дефектом функціональним (нестачею тиреоїдних гормонів в організмі). Саме в такій площині нині не існує вагомих перешкод для ефективного вирішення проблеми ПОГ, яке ґрунтується на двох концептуальних аспектах - сучасній функціональній діагностиці та адекватній заміній терапії.

Високочутливі методи гормонального аналізу зробили діагностику гіпотиреозу простою, зручною та зрозумілою для лікаря будь-якого фаху. При цьому вирішальним для діагностичної орієнтації параметром визнаний рівень ТТГ, який при первинній гіпофункції ЩЗ, у тому числі ПОГ, завжди підвищений. Визначення концентрації  $fT_4$  не є обов'язковим у всіх випадках (головне його призначення - розмежування субклінічного та маніфестного гіпотиреозу), а дослідження вмісту  $fT_3$  ( $T_3$ ) взагалі позбавлене сенсу [12, 21]. Після органозберігаючих операцій з приводу доброякісної патології діагностику функціонального стану тиреоїдного залишку виконують не одразу (це одна з типових помилок ендокринологів), а принаймні через 4-6 тижнів; тоді й приймають рішення про доцільність призначення левотироксину [5, 22]. При цьому слід мати

на увазі ймовірність транзиторної гіпофункції ЩЗ, яка не вимагає постійної замінної терапії.

Гіпотиреоз став першим ендокринним захворюванням, при якому була успішно застосована замінна терапія; історія її розвитку цікава й повчальна [12]. Урешті-решт поява точно дозованих синтетичних препаратів тиреоїдних гормонів кардинально поліпшила можливості лікування захворювань ЩЗ. Домінуюча нині концепція замінної терапії гіпотиреозу передбачає монотерапію левотироксином, яку прийнято вважати "золотим стандартом" корекції гормональної недостатності [6, 14, 21, 22]. Зазвичай дозу левотироксину поступово нарощують орієнтовно до 1,5-1,6 (у пацієнтів похилого віку 0,9-1,0) мкг/кг/добу, періодично контролюючи рівень ТТГ. Докладніше принципи замінної терапії наведені в чисельній літературі.

Сучасні фармпрепарати левотироксину провідних виробників цілком ідентичні природному гормону і є високо очищеними. Деякі з них пропонують широкий спектр дозувань, що забезпечує підбір оптимальної дози кожному хворому на будь-якому етапі терапії, отже, покращує їх прихильність до лікування. Все це дає підстави переосмислити значення ПОГ, трактувати його не стільки як хворобу, скільки як "спосіб життя", який не вимагає суттєвих обмежень для пацієнта; до того ж не йде в жодне порівняння з небезпекою, скажімо, рецидиву дифузного чи вузлового токсичного зоба або прогресування раку ЩЗ у випадку недостатньо радикальної операції [6, 17, 21]. Найкращими аргументами на користь такого твердження стали світова клінічна практика та тривалі проспективні дослідження. Наприклад, К. Peterson зі співавт. [25] упродовж 12 років обстежували 1462 жінок, вивчаючи методом анкетування ризик розвитку інфаркту міокарда, цукрового діабету, інсульту, злоякісних пухлин, смерті від будь-якої причини, а також параметри якості життя. Автори довели, що тривалість та якість життя, а також ризик розвитку названих захворювань, не відрізнялись у пацієток, які отримували замінну терапію з приводу гіпотиреозу, та жінок контрольної групи.

За умови дотримання відповідних принципів, побічні дії замінної терапії проявляються рідко, проте їх вірогідність зростає у разі пере-

дозування препарату, особливо у хворих похилого віку, оскільки навіть стан субклінічного тиреотоксикозу має негативний вплив на серцево-судинну систему та кісткову тканину, а також на функціонування ЦНС [1, 4, 17]. За необхідності окремі небажані ефекти тиреоїдних гормонів можуть бути скориговані за допомогою відповідних лікарських засобів. Як засвідчує наш досвід, стійка тахікардія, яка найчастіше виступає лімітуючим чинником стосовно цільової дози препарату, добре піддається впливу високоселективних  $\beta$ -адреноблокаторів пролонгованої дії (бісопролол, небіволол). Водночас окремі автори вважають ризик кардіальних ускладнень внаслідок терапії левотироксином надто високим, розцінюючи це як вагомий аргумент на користь органозберігаючих операційних втручань [2].

Попри те, що основу лікування будь-якої форми гіпотиреозу складає замінна терапія, в реальній клінічній практиці часто використовують ад'ювантні лікарські засоби, як-от вітамінні та коферментні препарати, антигіпоксанти, антиоксиданти, адаптогени, ноотропи, кардіопротектори. Перевагою комплексного лікування, передусім у старших вікових групах, є якісніша динаміка клінічного стану пацієнтів і лабораторно-інструментальних параметрів, особливо за наявності ускладнень гіпотиреозу та/або супровідних захворювань, а потенційним недоліком - поліпрагмазія, зокрема ігнорування взаємодії ліків на фармакодинамічному чи фармакокінетичному рівні. В осіб молодого та середнього віку без супровідної патології за умови своєчасно розпочатої замінної терапії потреба в додаткових призначеннях, як правило, не виникає.

Незважаючи на очевидні досягнення замінної терапії гіпотиреозу, вона все ж не позбавлена проблемних моментів. Адже, за різними даними, від 14 до 62% осіб, які отримують замінну терапію тиреоїдними гормонами, перебувають у стані декомпенсації [18, 20]; особливо це стосується пацієнтів похилого віку [27]. Серед причин такого становища фахівці найчастіше називають недотримання лікарських рекомендацій, труднощі добору адекватної дози левотироксину, психологічний стан пацієнта, а також соціально-економічні чинники [7, 13, 18, 26].

Наш багаторічний досвід лікування та спостереження понад 600 хворих на ПОГ, який

розвинувся внаслідок різних за обсягом операційних втручань на ЩЗ, підтверджує основні положення, наведені у цій праці.

## Висновки

1. Настав час розглядати ПОГ не як ускладнення, а як прогнозований результат хірургічного лікування певних захворювань ЩЗ. Кожен такий випадок повинен стати раціональним компромісом з погляду вибору обсягу операційного втручання відповідно до суті патології, особливостей її перебігу та індивідуальних прогностичних чинників.

2. Сучасні препарати левотироксину дають змогу підтримувати стійкий евтиреоїдний стан у переважної більшості пацієнтів із ПОГ, не погіршуючи істотно якості життя. За необхідності заміну терапію доцільно доповнювати індивідуально підібраними допоміжними лікарськими засобами.

## Література

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. - М.: МИА, 2009. - 496 с.
- Аристархов В.Г., Шилова М.И. К вопросу о кардиальных осложнениях у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы T1-T2, получающих супрессивную и заместительную гормонотерапию // Міжнар. ендокринолог. журнал. - 2010. - № 1 (25). - С. 9-13.
- Астапенко С.В., Костирной А.В., Шестопалов Д.В. Экспериментальный способ лечения пооперационного гипотиреоза // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія. - 2009. - № 2 (27). - С. 76.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Руководство. - М.: Медицина, 2007. - 816 с.
- Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. - СПб: Питер, 2001. - 416 с.
- Ванушко В. Э., Федак И. Р. Гипотиреоз как исход хирургического лечения диффузного токсического зоба // Лечащий врач. - 2005. - № 8. ([www.lvrach.ru/2005/08/](http://www.lvrach.ru/2005/08/)).
- Вернигородський В.С., Яворовенко О.Б., Фетісова Н.М., Вернигородська М.В. Проблеми інвалідності та реабілітації хворих на гіпотиреоз // Міжнар. ендокринолог. журнал. - 2009. - № 3 (21). - С. 36-40.
- Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. - 2006. - № 2. - С. 63-68.
- Коваленко А.Є., Омельчук О.В., Тарашенко Ю.М. та ін. Клініко-патогенетичний підхід до лікування вузлових форм зоба і пухлин щитовидної залози // Ендокринологія. - 2010. - Т. 15, № 2. - С. 327-328.
- Ларін О.С., Черенько С.М., Кініченко В.Г. Діагностика та лікування високо-диференційованого раку щитоподібної залози: Посібник для лікарів. - К., 2008. - 40 с.
- Макар Р.Д. Субклінічний гіпотиреоз: сучасна оцінка і підходи до лікування // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. - 2003. - № 3. - С. 79-86.
- Макар Р.Д., Сандурська М.В. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти крізь призму часу // Міжнар. ендокринолог. журнал. - 2009. - № 1 (19). - С. 124-131.
- Моргунова Т.Б., Мануилова Ю.А., Фадеев В.В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации // Клін. и експерим. тиреоидология. - 2007. - Т. 3, № 3. - С. 12-24.
- Павловський І.М., Шідловський О.В. Післяопераційний рецидивний зоб. - Тернопіль: ТДМУ, 2010. - 218 с.
- Павловський М.П., Коломійцев В.І., Сирій О.М. Тироїдектомія в лікуванні пацієнтів із доброякісними захворюваннями щитоподібної залози // Acta medica Leopoliensia. - 2005. - № 4. - С. 116-120.
- Тиреоїдна хірургія / За ред. С.Й. Рибаківа, В.О. Шідловського, І.В. Комісаренка, М.П. Павловського. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. - 424 с.
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. - М.: РКИ Соверо пресс, 2002. - 216 с.
- Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Актуальные вопросы заместительной терапии гипотиреоза // Фарматека. - 2007. - № 11. - С. 36-40.
- Федотов Ю.Н. Организация и технологическое обеспечение хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // Міжнар. ендокринолог. журнал. - 2010. - № 7 (31). - С. 82-94.
- Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160. - P. 526-534.
- Endokrynologia ogólna i kliniczna / Pod. red. F.S. Greenspana, D.G. Gardnera. - Lublin: CZELEJ, 2004. - 956 s.
- Gaertner R., Reincke M. Substitution von Schilddrüsenhormonen / Internist. - 2008. - Bd. 49. - S. 538-544.
- Lee J.A., Grumbach M.M., Clark O.H. Controversy in clinical endocrinology - The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92. - P. 801-802.
- Mc Henry C.R., Slusarczyk S.J. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: Incidence, risk factors, and management // Surgery. - 2000. - Vol. 128. - P. 994-998.
- Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Morbidity, mortality and quality of life for patients treated with levothyroxine // Arch. Intern. Med. - 1990. - Vol. 150. - P. 2077-2081.
- Schiffedercker E., Balz F., Jungmann E., Schoffling K. Compliance problems in therapy with levothyroxine // Med. Klin. - 1990. - Vol. 85. - P. 477-480.
- Somwaru L.L., Arnold A.M., Joshi N. et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 94. - P. 1342-1345.
- Stalberg P., Svensson A., Hessman O. et al. Surgical treatment of Graves' disease: Evidence-based approach // World J. Surg. - 2008. - Vol. 32. - P. 1269-1277.
- Vaiman M., Nagibin A., Hagag P. et al. Subtotal and near total thyroidectomy for the management of multinodular goiter // World J. Surg. - 2008. - Vol. 32. - P. 1546-1551.