International journal of endocrinology

Оригинальные исследования
/Original Researches/

УДК 616-08-039.73-617.533

ИСМАИЛОВ С.И., АКБУТАЕВ А.М., ЭЛОВ А.А.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТИРОКСИНОМ И КОМБИНАЦИЕЙ ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Резюме. *В работе изучены показатели качества жизни при заместительной терапии тироксином и комбинированной терапии тироксином и трийодтиронином у пациентов с послеоперационным гипотиреозом вследствие тотальной тиреоидэктомии. Снижение качества жизни является состоянием, характерным для большинства больных, подвергавшихся оперативным вмешательствам по поводу патологии щитовидной железы. Комбинированная терапия тироксином и трийодтиронином обеспечивает достоверно более высокий уровень качества жизни у пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию по поводу болезни Грейвса.*

Ключевые слова: *болезнь Грейвса, тотальная тиреоидэктомия, послеоперационный гипотиреоз, качество жизни.*

Введение

Болезнь Грейвса (БГ, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, которое в 50–75 % случаев сочетается с эндокринной офтальмопатией [1].

Распространенность болезни Грейвса в общей популяции достигает в зависимости от региона 2–5 %, а ежегодная заболеваемость составляет 5–7 человек на 100 000 населения [2]. По данным П.С. Ветшева, С.К. Мамаевой, БГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (от 7 : 1 до 10 : 1), возраст заболевших — от 30 до 50 лет [3]. В.В. Фадеев отмечает, что синдром стойкого тиреотоксикоза в 75–80 % случаев ассоциируется с БГ [4].

Суточная продукция тироксина в организме здорового человека составляет около 100 мкг, его синтез и секреция происходят только в щитовидной железе (ЩЖ). Суточная продукция трийодтиронина составляет около 30 мкг, 20 % которого синтезируется в ЩЖ, а 80 % — путем дейодинации тироксина в экстратиреоидных тканях [5]. Не все ткани организма одинаково способны конвертировать тироксин в трийодтиронин — активную форму гормона [6]. Тем не менее большинство пациентов с гипотиреозом получают только тироксин (левотироксин). Хотя данная терапия и эффективна, некоторые пациенты с гипотиреозом чувствуют себя недостаточно компенсированными [7]. Данное наблюдение и существование различий в скорости преобразования тироксина в трийодтиронин в различных тканях обусловили **цель исследования**: сравнить эффективность монотерапии тироксином и его комбинации с трийодтиронином у пациентов после тотальной тиреоидэктомии (ТТ) по поводу болезни Грейвса.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 445 пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу болезни Грейвса, среди которых было 350 женщин (78,6 %) и 95 мужчин (21,4 %). Возраст обследуемых колебался от 15 до 56 лет. Больные были разделены на две группы: пациенты, перенесшие тотальную тиреоидэктомию (n = 382), и пациенты после тотальной тиреоидэктомии с интраоперационной аутотрансплантацией нативной ткани (АТНТ) щитовидной железы (n = 63). Аутотрансплантация нативной ЩЖ применялась для уменьшения последствий послеоперационного гипотиреоза.

После оперативного вмешательства больным назначалась заместительная терапия тироксином ($L\text{-}T_4$) в дозе 50 мкг в сутки в течение трех недель, после чего доза

© Исмаилов С.И., Акбутаев А.М., Элов А.А., 2014
© «Международный эндокринологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

титровалась до 100 мкг в сутки. Через месяц в группе с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) > 2,05 мМЕ/л добавляли трийодтиронин (L-T_3) в дозе 25 мкг в сутки. В группу сравнения вошли 10 здоровых лиц. У всех пациентов доза препаратов была стабильной как минимум в течение трех месяцев. Длительность терапии в среднем составила 60,0 ± 5,9 месяца.

Пациенты проходили полный спектр обследований на каждом этапе исследования. Пациенты вызывались в клинику к девяти часам утром. Производился забор венозной крови для определения уровня ТТГ, тиреоидных гормонов, холестерина, триглицеридов и сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ). Применялись также инструментальные методы исследования. Оценивали когнитивную функцию и физиологический статус. Образцы крови замораживались, что позволяло проводить определение анализов в одно время. Уровень ТТГ, тиреоидных гормонов, СССГ определялся радиоиммунометрическим методом наборами Beckman Coulter (Czech Republic). Уровень общего холестерина и триглицеридов определялся ферментным колориметрическим методом.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) записывалась после того, как пациент находился в положении лежа в течение пяти минут. Артериальное давление (АД) измерялось в положении сидя.

Качество жизни у больных, перенесших оперативное лечение по поводу болезни Грейвса, оценивалось по вопроснику SF-36. Вопросник SF-36 (автор — J.E. Ware, 1992) был создан для того, чтобы групповые сравнения соответствовали минимальным психометрическим стандартам. При этом вопросник должен был помочь оценить общее здоровье, то есть те составляющие здоровья, которые не являются специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения. Его методика предназначена для изучения всех компонентов качества жизни. Для создания этого вопросника исследователями MOS из 40 концепций здоровья были отобраны только 8, т.к. их изучение показало, что они наиболее часто измеряются на практике в популяционных исследованиях и наиболее часто подвергаются влиянию заболевания и лечения. Анализ этих восьми концепций показал, что они представляют собой составные характеристики здоровья, включающие функцию и дисфункцию, стресс и благополучие, объективные и субъективные оценки, положительные и отрицательные самооценки общего состояния здоровья. Максимальный показатель (наилучший) — 100, минимальный (наихудший) — 0.

Результаты и их обсуждение

Результаты гормональных, физикальных и клинико-инструментальных исследований показаны в табл. 1.

Как и ожидалось, средние значения свободного и общего тироксина были ниже, а средние значения общего трийодтиронина — выше после терапии тироксином в комбинации с трийодтиронином по сравнению с монотерапией левотироксином. Средние значения ТТГ были сопоставимы в группах. Средние значения ЧСС в покое были несколько выше после комбинированной терапии тироксином с трийодтиронином, однако средние показатели АД и неврологические данные были сопоставимы в двух группах. Уровень СССГ был значительно выше в группе пациентов, принимавших тироксин в комбинации с трийодтиронином, что может говорить о том, что действие тиреоидных гормонов было эффективнее при комбинированной терапии тироксином и трийодтиронином.

Показатели качества жизни у больных, перенесших оперативное лечение по поводу болезни Грейвса, указаны в табл. 2 и 3.

Таким образом, оценка качества жизни у больных, перенесших оперативное лечение по поводу болезни

Таблица 1. Результаты гормональных, физикальных и клинико-инструментальных исследований

Показатель	Монотерапия тироксином	Тироксин и трийодтиронин	p	Норма
ТТГ, мМЕ/л	3,8 ± 1,1	2,1 ± 0,6	< 0,001	0,4–4,0
Свободный T_4, пмоль/л	13,2 ± 3,3	18,1 ± 2,6	< 0,001	11,5–23,0
Общий T_4, нмоль/л	82,4 ± 14,3	118,7 ± 12,8	< 0,001	60–160
Свободный T_3, пмоль/л	2,9 ± 0,8	4,8 ± 0,7	< 0,001	2,5–5,8
Общий T_3, нмоль/л	1,4 ± 0,3	2,6 ± 1,2	< 0,001	1,2–3,0
Сексстероидсвязывающий глобулин, нмоль/л	29,4 ± 6,1	58,2 ± 4,7	< 0,001	Муж.: 20–70 Жен.: 30–100
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,5	< 0,001	До 1,7
Холестерин, ммоль/л	2,9 ± 0,8	4,8 ± 0,7	< 0,001	3,7–5,2
ЧСС в покое, уд/мин	69 ± 11	76 ± 12	< 0,001	60–90
АД, мм рт.ст. — систолическое — диастолическое	 130 ± 21 79 ± 12	 124 ± 18 77 ± 14	 < 0,001 < 0,001	 – –
Рефлексометрия, м/с	30,0 ± 1,8	27,0 ± 1,1	< 0,001	26–28

Таблица 2. Показатели качества жизни у больных, перенесших оперативное лечение по поводу болезни Грейвса, при монотерапии тироксином

Показатель	Тотальная тиреоидэктомия и АТНТ, n = 63	Тотальная тиреоидэктомия, n = 382	Здоровые лица, n = 30
Физическая активность	77,4	58,9	85,5
Роль физических проблем	48,7	43,7	77,1
Телесная боль	54,7	50,2	78,3
Общее восприятие здоровья	58,6	45,6	83,5
Жизнеспособность	61,9	41,4	74,9
Социальная активность	75,4	65,9	80,7
Роль эмоций	43,3	33,8	67,8
Психическое здоровье	60,8	51	78,2
Сравнение самочувствия с предыдущим годом	59,5	52,2	64

Таблица 3. Показатели качества жизни у больных, перенесших оперативное лечение по поводу болезни Грейвса, при комбинированной терапии тироксином и трийодтиронином

Показатель	Тотальная тиреоидэктомия и АТНТ, n = 63	Тотальная тиреоидэктомия, n = 382	Здоровые лица, n = 30
Физическая активность	79,8	80,04	85,5
Роль физических проблем	51,5	52,2	77,1
Телесная боль	58,6	54,2	78,3
Общее восприятие здоровья	61,3	54,1	83,5
Жизнеспособность	64,2	49,7	74,9
Социальная активность	77,8	71,4	80,7
Роль эмоций	53,7	39,6	67,8
Психическое здоровье	63,8	58,1	78,2
Сравнение самочувствия с предыдущим годом	66,4	59,2	64

Грейвса, показала, что в группе с тотальной тиреоидэктомией и аутотрансплантацией нативной ткани ЩЖ, получавшей монотерапию тироксином, показатели физической активности составили 77,4, роль физических проблем — 48,7; телесная боль — 54,7; общее восприятие здоровья — 58,6; жизнеспособность — 61,9; социальная активность — 75,4; роль эмоций — 43,3; психическое здоровье — 60,8; сравнение самочувствия с предыдущим годом — 59,5. В группе с тотальной тиреоидэктомией показатели физической активности составили 58,9, роль физических проблем — 43,7; телесная боль — 50,2; общее восприятие здоровья — 45,6; жизнеспособность — 41,4; социальная активность — 65,9; роль эмоций — 33,8; психическое здоровье — 51; сравнение самочувствия с предыдущим годом — 52,2. В то же время оценка качества жизни у больных, перенесших оперативное лечение по поводу болезни Грейвса, показала, что в группе с тотальной тиреоидэктомией и аутотрансплантацией нативной ткани ЩЖ, получавшей комбинированную терапию тироксином и трийодтиронином, показатели физической активности составили 79,8, роль физических проблем — 51,5; телесная боль — 58,6; общее восприятие здоровья — 61,3; жизнеспособность — 64,2; социальная активность — 77,8; роль эмоций — 53,7; психическое здоровье — 63,8; сравнение самочувствия с предыдущим годом — 66,4. В группе с тотальной тиреоидэктомией показатели физической активности составили 80,04, роль физических проблем — 52,2; телесная боль — 54,2; общее восприятие здоровья — 54,1; жизнеспособность — 49,7; социальная активность — 71,4; роль эмоций — 39,6; психическое здоровье — 58,1; сравнение самочувствия с предыдущим годом — 59,2.

Пациенты с гипотиреозом достигли состояния компенсации при дополнительном назначении 25 мкг трийодтиронина. Физикальные, гормональные, неврологические показатели были лучше по сравнению с пациентами на монотерапии тироксином. ЧСС и концентрация СССГ были выше после добавления трийодтиронина, что указывало на несколько лучшее воздействие на сердце и печень. Концентрации тироксина были ниже, а уровень трийодтиронина — выше после комбинированной терапии тироксином и трийодтиронином, в то время как показатели ТТГ как основной критерий эффективности лечения были на среднем уровне нормальных концентраций. Возможное раз-

личие в физиологических ответах может отражать различие в поглощении тиреоидных гормонов в тканях, в преобразовании тироксина в трийодтиронин.

Ежедневная продукция трийодтиронина щитовидной железой составляет около 6 мкг, интенсивность абсорбции принятого внутрь трийодтиронина — около 100 % [5]. Таким образом, доза трийодтиронина, назначенная в данном исследовании, несколько превысила уровень нормальной гландулярной продукции. Идеальной заместительной схемой при полном или частичном отсутствии ЩЖ является 10 мкг в сочетании с тироксином для достижения эутиреоза.

Доказательных данных о том, что комбинированная терапия $LT_4 + LT_3$ имеет какие-либо преимущества перед монотерапией LT_4, недостаточно [6]. Монотерапия LT_4 является стандартной терапией пациентов с гипотиреозом. Во-первых, большинство исследований и их метаанализ показали, что комбинированная терапия не имеет преимуществ в общей группе пациентов с гипотиреозом. Казалось бы, этим вообще можно ограничиться и больше ни о чем не рассуждать, но ситуация немного сложнее. Дело в том, что часть исследований выявила некоторые преимущества терапии LT_4 и LT_3. Кроме того, даже в тех исследованиях, в которых различий между двумя вариантами заместительной терапии не выявлено, определенная часть пациентов предпочла комбинацию LT_4 и LT_3 [6].

Выводы

1. Снижение качества жизни является состоянием, характерным для большинства больных, подвергавшихся оперативным вмешательствам по поводу патологии щитовидной железы.

2. Комбинированная терапия тироксином и трийодтиронином приводит к улучшению физикальных, гормональных, клинико-инструментальных показателей жизни у пациентов с послеоперационным гипотиреозом.

3. Комбинированная терапия тироксином и трийодтиронином обеспечивает достоверно более высокий уровень качества жизни у пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию по поводу болезни Грейвса.

Список литературы

1. *Панькив В.И. Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба / В.И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 3 (51). — С. 1-7.*

2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А, Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2007.*

3. *Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. — 2006. — № 2. — С. 63-68.*

4. *Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба // Русский медицинский журнал, http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4–02–5.html*

5. *Leonard J.L., Koehrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism // Werner and Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text / Ed. by L.E. Braverman, R.D. Utiger — 7th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — 125-61*

6. *Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии $L\text{-}T_4 + L\text{-}T_3$ в лечении гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2012. — Т. 8, № 2.*

7. *Brent G.A., Larsen P.R. Treatment of hypothyroidism //, eds. Werner and Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text / Ed. by L.E. Braverman, R.D. Utiger — 7th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — 883-7.*

Получено 13.08.14

Ісмаїлов С.І., Акбутаєв А.М., Елов А.А.
Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан, м. Ташкент

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ ТИРОКСИНОМ І КОМБІНАЦІЄЮ ТИРОКСИНУ І ТРИЙОДТИРОНІНУ ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ ВНАСЛІДОК ХВОРОБИ ГРЕЙВСА

Резюме. У роботі вивчені показники якості життя при замісній терапії тироксином та комбінованій терапії тироксином і трийодтироніном у пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом унаслідок тотальної тиреоїдектомії. Зниження якості життя є станом, характерним для більшості хворих, що піддавалися оперативним втручанням із приводу патології щитоподібної залози. Комбінована терапія тироксином і трийодтироніном забезпечує вірогідно вищий рівень якості життя в пацієнтів, які перенесли тотальну тіреоїдектомію з приводу хвороби Грейвса.

Ключові слова: хвороба Грейвса, тотальна тиреоїдектомія, післяопераційний гіпотиреоз, якість життя.

Ismailov S.I., Akbutayev A.M., Elov A.A.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Endocrinology of Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS ON THE BACKGROUND OF THERAPY WITH THYROXINE AND COMBINATION OF THYROXINE AND TRIIODOTHYRONINE AFTER TOTAL THYROIDECTOMY FOR GRAVE'S DISEASE

Summary. We have studied the quality of life parameters during thyroxine replacement therapy and combination therapy with thyroxine and triiodothyronine in patients with postoperative hypothyroidism due to total thyroidectomy. Reduced quality of life is a condition characteristic of the majority of patients underwent surgery for thyroid pathology. Combination therapy with thyroxine and triiodothyronine ensures a significantly higher quality of life in patients who underwent total thyroidectomy for Grave's disease.

Key words: Grave's disease, total thyroidectomy, postoperative hypothyroidism, quality of life.