

## VIZIUNI MODERNE ASUPRA CLINICII, DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI HIPOTIROIDISMULUI (Revista literaturii)

Lorina Vudu, conferențiar universitar, doctor în științe medicale,  
Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

*lorina\_vudu@yahoo.com, tel. 079314035*

### Rezumat

După diabetul zaharat, hipotiroidismul deține al 2-lea loc după rata de incidență și prevalență între patologiile endocrine. Conform datelor din literatură 2-6% din populație suferă de hipotiroidie. Hipotiroidia subclinică se depistează la 10% din populația adultă și până la 3% din copii. Scăderea sintezei hormonilor tirodieni are multiple efecte nefaste asupra tuturor tipurilor de metabolism, afectând toate organele și sistemele organismului uman. Tabloul clinic al afecțiunii nu este patognomonic și poate masca atât patologii terapeutice, cât și chirurgicale, ginecologice, neurologice, psihiatrice ș.a. Tratatamentul de substituție asigură în majoritatea cazurilor îmbunătățirea dereglărilor metabolice și se observă o dinamică pozitivă în tabloul clinic. Totuși ameliorarea completă a simptomatologiei din partea sistemului nervos, cardiovascular, a dereglărilor cognitive nu are loc în toate cazurile.

**Cuvinte-cheie:** hipotiroidismul, hormoni tirodieni, hormonul tirostimulant, tratament

### Summary. Modern aspects of clinical picture, diagnosis and therapy of hypothyroidism (Literature review)

After diabetes, hypothyroidism holds 2nd place after the incidence and prevalence rate among endocrine pathologies. According to the literature, 2-6% of the population suffer from hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is detected in 10% of adults and up to 3% of children. Decreased thyroid hormones synthesis has multiple adverse effects on all types of metabolism, affecting all organs and systems of the human body. The clinical picture of the disease is not pathognomonic and can mask both therapeutic as well as surgical, gynecological, neurological, psychiatric pathologies. Replacement therapy with L-thyroxine ensure in most cases improvement of metabolic disorders and positive dynamics in the clinical picture. However, complete relief of symptoms related to cardiovascular and nervous system, cognitive disturbances does not occur in all cases.

**Key words:** hypothyroidism, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone, treatment

### Резюме. Современные представления о клинической картине, диагностике и лечению гипотиреоза (Обзор литературы)

Среди эндокринной патологии гипотиреоз занимает второе по распространенности и заболеваемости после сахарного диабета место. Согласно литературным данным, 2-6% населения страдает гипотиреозом. Латентный гипотиреоз встречается у 10% взрослого населения и около 3% детей. Снижение синтеза гормонов щитовидной железы оказывает многочисленные неблагоприятные эффекты на все виды обмена, нарушает функцию всех органов и систем человеческого организма. Клиническая картина синдрома не является патогномоничной и может «маскировать» терапевтическую, хирургическую, гинекологическую, неврологическую, психиатрическую и др. патологий». Заместительная терапия L-T4 в большинстве случаев улучшает метаболические нарушения, наблюдается положительная динамика клинической картины. Тем не менее, не во всех случаях наблюдается полное восстановление со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем, когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, гормоны щитовидной железы, тироидстимулирующий гормон, заместительная терапия

### 1. Actualitatea problemei clinicii, diagnosticului și terapiei hipotiroidismului

În prezent problema diagnosticului și terapiei hi-

potiroidismului (H) rămâne a fi una dintre cele mai actuale în endocrinologia modernă, dat fiind faptul că această maladie a sistemului endocrin deține al doilea

loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [5, 6, 18, 19, 20, 28, 30, 31, 39, 47, 49, 57, 69]. Se consideră că în țările bine dezvoltate H se depistează la 2-6% din populație [5, 6, 18, 19, 20, 28, 30, 31, 39, 47, 49, 57, 69]. Pe baza examinării a 25 862 de persoane, Canaris G. et al. au stabilit că 9,5% din cei examinați au un nivel ridicat de hormon tireostimulant (TSH) [6]. În afară de aceasta, în funcție de vârstă, la circa 4-21% din femei și 3-16% din bărbați se depistează și alte semne de H. Într-un alt studiu populațional cunoscut NHANES III, realizat pe un eșantion de 17353 de locuitori ai SUA cu vârste mai mari de 12 ani, s-a arătat că 4,6% sunt bolnavi de H (4,3% subclinic și 0,3% manifest) [57].

Balabolchin M.I. și coaut. (2002, 2007) scriu că hipotiroidismul latent (HL) se depistează la 10% din populația adultă și 3% din copii [36, 37].

Aceste date, potrivit opiniei lui Fadeev V.V. și Melnicenco G.A. [69] denotă faptul că H este una dintre cele mai răspândite maladii.

Creșterea duratei de viață a pacienților, determinată de perfecționarea metodelor de corecție și control al hormonilor tiroidieni (HT), a condus, totodată, la sporirea diferitelor complicații, între care un loc considerabil îl are encefalopatia tiroidiană, cu impact negativ asupra calității vieții și capacității de muncă a bolnavilor [1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 21, 23, 27, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42], clasificată ca afectare metabolică a creierului și care corespunde rubricilor CIM 10: cretinism hipotiroidian (F00.2), cretinism mixedematos (F00.1) la copii și demență – în hipotiroidismul dobândit (F03 – F02.8) – la adulți.

Actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei H este condiționată nu numai de răspândirea formelor subclinice ale acestuia, dar și de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor, mai ales, a simptomaticei neuropsihice, dificultatea depistării acestuia în stadiile incipiente ale maladiei, evoluția latentă.

Între toată patologia endocrină nu există o altă astfel de stare în care dificultățile la etapa clinică a diagnosticului să apară atât de frecvent [56]. Pacienții cu H se pot întâlni în practica medicului de orice profil, motiv pentru care nu doar endocrinologii trebuie să cunoască bazele diagnosticului și tratamentului acestui sindrom. Simptome neuropsihice se atestă la pacienții cu H atât manifest, cât și subclinic, precum depresia, demența, dereglările afective, boala Alzheimer, sindromul apneei nocturne etc.

Cu toate acestea, rămâne discutabilă, necesitatea corectării, deopotrivă cu terapia patogenetică de substituție cu L-tiroxină, corectarea a encefalopatiei hipotiroidiene cu preparate nootrope.

Rămâne discutabilă oportunitatea prescrierii tera-

piei substitutive cu tiroxină în HL, mai ales la pacienții cu maladii cardiovasculare și aritmii cardiace, în legătură cu riscul sporit de apariție a complicațiilor. Unii endocrinologi [1, 20, 28, 39], în pofida unei anumite dinamici pozitive, datorate folosirii tiroxinei în HL, recomandă doar observarea bolnavilor și controlul nivelului de TSH de 1-2 ori pe an.

H, fiind un sindrom cu manifestări clinice polimorfe, complică diferențierea sa de alte patologii netiroidiene, fapt care îngreunează efectuarea unei terapii substitutive adecvate și profilaxia numeroaselor dereglări ce pot surveni pe fundalul hipofuncției glandei tiroide.

## 2. Tabloul clinic și diagnosticul

Tabloul clinic al H variază în funcție de gradul de afectare a glandei tiroide și durata deficitului de hormoni tiroidieni, precum și de vârsta pacienților și prezența maladiilor asociate [57, 69]. Diagnosticul clinic poate fi dificil, pentru că majoritatea simptomelor H nu sunt patognomonice pentru această maladie [49]. Potrivit lui Canaris G.S., et al. [5], din 77 de pacienți cu H manifest, doar 30% au prezentat unele acuze caracteristice acestei maladii, iar 147 de persoane sănătoase au constatat prezența, a cel puțin unuia dintre simptomele H.

Au fost descrise mai multe scale de simptome, recomandate pentru diagnosticul H, dar niciuna dintre acestea nu a cunoscut o aplicare largă în practica clinică. Aplicarea cea mai largă a avut-o scala de simptome Billewicz, recomandată pentru calculul cantitativ al sumei de puncte după prezența sau lipsa principalelor 17 simptome ale H. Potrivit lui Seshardi M.S. et al. [30], utilizarea acestei scale sporește probabilitatea diagnosticării H cu doar 15-19%.

Ulterior, Lulewski et al. au propus o variantă modificată a simptoamelor de H, compusă din 12 simptome principale în baza examenului unui număr de 50 de pacienți cu H manifest, 93 de paciente cu HL, 67 de paciente cu H, care au fost supuse terapiei substitutive cu L-tiroxină și 189 de femei fără patologia glandei tiroide. Toți cei examinați au fost chestionați în privința a 14 cele mai răspândite simptome de H. Pe baza acestui studiu, Lulewski et al., [19] au alcătuit scala de diagnostic al H.

Potrivit lui Lulewski et al. [18], suma de puncte mai mult de 5 conform acestei scale denotă prezența H la pacient, mai puțin de 2 puncte – a eutiroidismului, iar între 2 și 5 puncte – un rezultat dubios.

Este de menționat faptul că diagnosticul H poate fi considerabil de dificil din cauza lipsei simptoamelor specifice, care s-ar înregistra doar în H, a răspândirii largi a simptoamelor atestate în H în populația generală, dar care sunt legate de alte maladii somatice și psihice cronice, lipsei dependenței directe din-

Scala de diagnostic clinic al hipotiroidismului

Simptome	Sensibilitate,%	Specificitate,%	Valoarea predictivă a rezultatului pozitiv,%	Valoarea predictivă a rezultatului negativ,%
Încetinirea reflexelor tendinoase	77	93,5	92,2	80,3
Xerodermie	76	63,8	67,7	72,7
Intoleranță la frig	64	65	64,6	64,4
Înăsprirea pielii	60	81,2	76,1	67
Edem periorbital	60	96,3	94,2	70,7
Bradycardie	58	42,5	50,2	50,3
Transpirație scăzută	54	86,2	79,6	65,2
Adaos în greutate	54	77,5	70,6	62,8
Parestezii	52	82,5	74,8	63,2
Răcirea pielii	50	80	71,4	61,5
Constipații	48	85	76,2	62
Încetinirea mișcării	36	98,7	96,5	60,7
Disfonie	34	87,5	73,1	57
Hipoacuzie	22	97,5	89,8	52,6

tre gradul de deficit de HT și gradul de accentuare a manifestărilor clinice. Pentru că în H se afectează multe țesuturi și organe, spectrul vast de acțiuni diagnostice trebuie să constituie o condiție obligatorie. Se evaluează istoricul bolii, se efectuează investigații hormonale ale glandei tiroide, se determină anticorpii antitiroidieni. O parte componentă a diagnosticului contemporan este evaluarea vizuală a modificărilor din glanda tiroidă. Cu acest scop se aplică examenul ultrasonografic, scanarea cu radionuclizi, tomografia computerizată și tomografia prin rezonanță magnetică. Fiecare dintre aceste metode posedă gradul corespunzător de veridicitate al rezultatelor.

În H pot fi evidențiate următoarele sindrome:

1) Sindromul hipotermic-metabolic: scăderea temperaturii corpului, apetit scăzut, asociat cu depresia, împiedică creșterea considerabilă a masei corporale, (totuși obezitatea considerabilă nu este caracteristică H). Este dereglată sinteza și degradarea lipidelor. Deoarece predomină procesele de degradare, în final crește nivelul de trigliceride și lipoproteide de densitate joasă, adică se creează premise pentru apariția și dezvoltarea aterosclerozei;

2) Dermopatia hipotiroidiană și sindromul dereglărilor ectodermale: edemul mixedematos (fața, membrele și edemul periorbital), colorația icterică a tegumentelor, provocată de carotenodermie, fragilitatea și epilarea părului pe părțile laterale ale sprâncnelor, pe cap, inclusiv până la alopecia areată și căderea difuză a părului. Modificările aspectului exterior, provocate de H, uneori mimează acromegalia. Dacă există anemie asociată, culoarea pielii are aspect ceros;

3) Sindromul dereglărilor organelor de simț: di-

ficuțaiți de respirație nazală (din cauza tumefierii mucoasei nazale), dereglarea auzului (legată de edemul trompei auditive și al organelor urechii medii), voce răgușită (urmare a edemului și îngroșării coardelor vocale). Se depistează înrăutățirea vederii nocturne;

4) Sindromul afectării sistemului nervos central și periferic: sunt tipice bradicardia, somnolența, starea de inhibiție, scăderea memoriei, durerile musculare, paresteziile, scăderea reflexelor tendinoase, polineuropatia. Este posibilă apariția depresiilor, a stărilor de delir (delir mixedematos). Se atestă paroxisme tipice ale atacurilor de panică și periodic accese de tahicardie;

5) Sindromul afectării sistemului cardiovascular: cord mixedematos (bradicardie, voltaj scăzut la ECG, undă T negativă pe ECG, insuficiență circulatorie), hipotonie, poliserozite, variante atipice fără bradicardie, cu hipertensiune. Pentru cordul mixedematos este tipică creșterea nivelului de creatininfosfokinază, precum și al aspartataminotransferazei și lactatdehidrogenazei. Volumul minut cardiac este scăzut, rezistența vasculară în circuitul sanguin mare este crescută, frecvența pulsului în stare de repaus este normală sau scăzută, iar tensiunea diastolică – crescută, fapt care conduce la diminuarea presiunii pulsatile. Pentru că necesarul al miocardului în oxigen este micșorat într-o măsură mai mică decât asigurarea cu sânge a acestuia, angina pectorală apare rar. H deseori apare la persoanele în etate care suferă de boala ischemică a cordului, iar sporirea nivelului de lipoproteide de densitate joasă, scăderea lipoproteidelor de densitate înaltă și creșterea tensiunii arteriale, caracteristice pentru H, sunt factori de risc independenți pentru bolile cardiovasculare. Potrivit datelor

unui studiu din Olanda, s-a constatat că HL reprezintă un factor de risc esențial și independent pentru infarctul miocardic și ateroscleroza aortei;

6) Sindromul afectării sistemului digestiv: hepatomegalie, dischinezia căilor biliare, dischinezia intestinului gros, predispoziția la constipații, inapetență, atrofia mucoasei gastrice;

7) Sindromul anemic: anemia normocromă normocitară, hipocromă feriprivă, anemia B12 deficitară. Dereglările trombocitare conduc la scăderea agregării trombocitare, care în asociere cu scăderea factorilor VIII și IX în plasmă, precum și cu fragilitatea crescută a vaselor capilare agravează sângerarea;

8) Sindromul hipogonadismului hiperprolactinemic: hiperproducția de tiroliberină de către hipotalamus în caz de hipotiroxinemie sporește nu doar eliberarea de TSH, dar și cea de prolactină de către adenohipofiză. Clinic, acest sindrom în H primar se manifestă prin oligo-, opsomenoree, galactoree, polichistoză ovariană secundară;

9) Sindromul obstructiv - hipoxemic: sindromul de apnee în somn, care se dezvoltă ca urmare a infiltrării mixedematoase a mucoaselor și dereglărilor hemosensibilității ale centrului respirator. Afectarea mixedematoasă a musculaturii respiratorii cu scăderea volumului respirator și cu hipoventilație alveolară reprezintă una din cauzele acumulării de CO<sub>2</sub>, care conduce la coma mixedematoasă.

Este de menționat faptul că deși majoritatea cercetătorilor au obținut dovezi privind impactul direct sau indirect a H asupra sănătății și calității vieții, există date care arată contrariul. Astfel, într-un studiu realizat la New Mexico (825 de participanți) nu au fost depistate deosebiri în simptomele prezentate de persoanele cu o concentrație ridicată (4,7 – 10 mUE/l) și o concentrație normală de TSH [13]. În studiul de la Whickham și cel de la Rotterdam nu a fost depistată vreo legătură reciprocă semnificativă între H și hiperlipidemie. În afară de aceasta, în studiul de la Whickham nu a fost depistată legătura reciprocă veridică între nivelul de TSH și dezvoltarea bolii ischemice a cordului pe parcursul a 20 de ani [31].

Diagnosticul contemporan al sindromului de H este bazat pe determinarea concentrației de TSH și de T4 liber prin metode de analiză hormonală de sensibilitate înaltă. Prin aceleași metode se controlează eficiența terapiei bolnavilor cu H.

Pentru H primar este caracteristică creșterea concentrației de TSH și scăderea T4 liber. Determinarea concentrației de T4 total (legat de proteine) are o importanță diagnostică mult mai mică, pentru că asupra concentrației de T4 total se vor răsfrânge orice oscilații ale concentrației de proteine – transportatori care leagă activitatea hormonală.

De subliniat că la pacienții cu H, alături de creșterea concentrației de TSH și scăderea T4 se poate determina o concentrație normală de T3, iar în unele cazuri ușor crescută, fapt determinat de reacția compensatorie de conversie periferică intensivă a T4 în hormonul mai activ T3.

Este important de stabilit cauza H, deși în prezent stabilirea cauzei nu modifică substanțial algoritmul terapiei acestuia, cu excepția sindromului Schmidt (asocierea H de geneză autoimună cu insuficiența cronică corticosuprarenală) și a H secundar (în aceste cazuri tactica tratamentului cere compensarea primordială a insuficienței suprarenale). Dat fiind faptul că H primar în majoritatea cazurilor se dezvoltă în rezultatul evoluției tiroiditei autoimune, este utilă determinarea marcherilor procesului autoimun - anticorpilor către tioperoxidază și tiroglobulină.

În H secundar și terțiar, concentrația de TSH este scăzută sau se poate afla în limitele plafonului inferior al valorilor normale. Pentru diagnosticul diferențial al H secundar și terțiar se aplică proba cu administrarea tiroliberinei și determinarea ulterioară a reacției TSH: dacă în acest caz concentrația de TSH nu crește, aceasta confirmă diagnosticul de H secundar (afecțiunea distructivă a hipofizei), dacă concentrația de TSH crește, acest fapt denotă forma terțiară (hipotalamică) a maladiei.

Pentru precizarea factorilor etiologici ai H se utilizează metode de investigație suplimentare. În ultima perioadă, metodele de investigație a glandei tiroide cu radionuclizi au început să fie aplicate mai rar (radioiodcaptarea, scintigrafia cu preparate radiofarmaceutice), pentru că biopsia prin puncție sub controlul ultrasonografiei este informativă și permite, în multe cazuri, evitarea iradierii.

O metodă suplimentară de diagnostic al H este măsurarea timpului de răspuns al reflexului ahilian. În H timpul de răspuns constituie 300-600 msec (valorile normale constituie 230-250 msec).

Determinarea concentrației de TSH este unul din principii în diagnosticul H. În cazul în care se obțin valori normale, investigația ulterioară este inoportună.

În prezent, potrivit valorilor normative pentru analiza radioimună, concentrația de TSH se consideră normală în diapazonul 0,4 – 4,0; 0,2 -4,0; 0,3 – 5,5 mUI/l (în funcție de setul utilizat). Se discută în privința îngustării nivelului de referință al TSH: variantele posibile: 0,2 -2,0; 0,4 – 2,5 mUI/l. La verificarea concentrației crescute de TSH se recomandă determinarea repetată a acesteia (la un interval de la câteva săptămâni la 6 luni). Dacă se depistează repetat valori crescute ale TSH (peste 10 mUI/l), diagnosticul de H manifest se poate considera confirmat, investigația



de T4 nu este prea oportună. Pacientului trebuie să-i fie indicată terapia substitutivă. În caz de normalizare spontană a TSH se recomandă supravegherea activă cu determinarea anuală a concentrației de TSH. În cazul creșterii limitrofe a concentrației de TSH (4 – 10 mUI/l), cu scop de diagnostic a HL este indicată determinarea concentrației de T4 liberă.

În practică, la depistarea unui nivel ridicat de TSH (peste 20 mUI/l) și dacă există tabloul clinic al H, determinarea repetată a TSH nu are sens, și terapia substitutivă trebuie începută imediat.

La depistarea primară a concentrației crescute de TSH (dacă în anamneză lipsește tratamentul cu iod radioactiv sau intervenția chirurgicală la glanda tiroidă) este necesară investigarea nivelului de anticorpi la țesuturile glandei tiroide pentru precizarea eventualei geneze autoimune a H.

La femeile cu o concentrație crescută de TSH și prezența anticorpilor către tiroperoxidază riscul de apariție a H manifest clinic crește considerabil. În legătură cu aceasta, unii autori recomandă în cazul prezenței a doi factori de risc - creșterea nivelului de anticorpi către tiroperoxidază în HL, indicarea levotiroxinei pentru orice creștere a nivelului de TSH [58].

Nivelul normal de anticorpi către tiroperoxidază (AC anti-TPO) la aplicarea diferitelor seturi constituie aproximativ 0-10; 0-35; 0-50 UI/ml. Depistarea unor concentrații pozitive scăzute de anti-TPO nu poate servi temei pentru afirmația privind eventuala prezență a tiroiditei autoimune (TA). Potrivit datelor lui Mohort T.V. și Carlovici N.V. [52], nivelul de AC anti-TPO de peste 100 UI/l denotă în mod univoc geneza autoimună a H, iar la concentrația de AC anti-TPO de peste 500 UI/ml și prezența semnelor ultrasonografice tipice de TA, diagnosticul de "tiroidită autoimună" nu poate fi pus la îndoială.

### 3. Principiile generale ale farmacoterapiei hipotiroidismului

H este prima maladie endocrină pentru care a început să fie utilizată terapia substitutivă. Până la mijlocul secolului al XX-lea, pacienților cu H li se indica extract din glanda tiroidă a animalelor. În prezent în terapia substitutivă a H se folosește levotiroxină (L-T4). Scopul farmacoterapiei H este dispariția simptomelor clinice ale maladiei și menținerea constantă a concentrației de TSH în limitele normei (0,4 – 4,0 mUI/l). Compensarea eficientă la majoritatea pacienților cu H primar se obține prin prescrierea de levotiroxină în doza de 1,6-1,8 mkg la 1 kg de masă corporală în 24 de ore. Preparatele de L-T4 se produc în dozaje de 25, 50, 75, 100, 125, 150 și 200 mkg într-un comprimat, ceea ce permite o titrare ușoară a dozei. Preparatul se absoarbe ușor din tractul gastrointestinal.

În terapia substitutivă a H primar valoarea țintă a TSH este de 0,5 – 1,5 mUI/l, iar în tratamentul celui secundar - scopul constă în menținerea tiroxinei libere în sânge la nivelul treimii superioare a valorilor normale pentru acest indicator. Terapia substitutivă a H primar se efectuează de regulă, toată viață. La pacienții mai tineri de 55 de ani, în lipsa maladiilor cardiovasculare, L-T4 se prescrie în doza de 1,6-1,8 mkg la 1 kg de masă corporală [54]. Tratamentul de substituție cu L-T4 se prescrie în cazul HL persistent, sau în cazul depistării concentrației de TSH între 5 și 10 mUI/l repetat, iar în cazul asocierii sarcinii cu HL doza substitutivă deplină de L-T4 se indică imediat. În sarcină doza calculată de L-T4 constituie 2,0 – 2,2 mkg la 1 kg de masă corporală în 24 de ore [67].

Întreaga doză nocternală de preparat se administrează o dată, dimineața, pe nemâncate.

Gravitatea și durata H reprezintă criteriile principale, care determină tactica medicului în momentul inițierii tratamentului. La etapa inițială a tratamentului se ia în calcul vârsta pacientului și prezența patologiei asociate, în primul rând, a maladiilor sistemului cardiovascular.

Pacienților cu patologie cardiacă sau cu vârsta de peste 55 de ani, L-T4 li se prescrie conform calculului 0,9 mkg la 1 kg de greutate. Doza inițială de preparat constituie 12,5 – 25 mkg/24 de ore, și trebuie crescută cu 12,5 – 25 mkg la un interval de săptămâni - 2 luni până la normalizarea concentrației de TSH în sânge.

La apariția sau agravarea simptomatice cardiace, trebuie efectuată corectarea terapiei cardiace [66].

Există o opinie privind compensarea H la pacienții în etate, potrivit căreia nivelul de TSH poate fi în limitele care nu depășesc valorile caracteristice HL (cel mult 10 mU/l), iar perioada de ajustare a dozei optime poate atinge 6 luni. Adică doza de levotiroxină optimă pentru această categorie de pacienți este cea care atenuază simptomatice H fără a agrava starea sistemului cardio-vascular, și nu cea care restabilește concentrația normală de T4 și TSH în ser [37].

După tratamentul chirurgical al cancerului glandei tiroide și terapia cu iod radioactiv cu scopul profilaxiei recidivei tumorii se prescriu doze mai mari de L-tiroxină, care reduce concentrația de TSH sub nivelul normal, așa numita terapie supresivă cu L-tiroxină;

În cazul dereglării conversiunii periferice a T4 în T3 este necesară utilizarea T3 în asociere cu T4.

La femeile gravide cu H doza de L-tiroxină constituie 2,0 – 2,2 mkg la 1 kg/masă corporală în 24 de ore.

Abordările contemporane ale terapiei H sunt orientate spre utilizarea terapiei eficiente pentru jugularea manifestărilor sindromului neuromuscular,

edematic, hematologic, cardio-vascular și gastro-intestinal [4, 16, 21, 22, 23, 33, 43, 45, 47, 48, 59, 62, 63, 68]. Bolnavilor cu H li se prescrie vitaminoterapie (vitamine din grupele B, A și C); în anemie (în funcție de geneză) se prescriu preparate de fier, acid clorhidric, vitamina B12.

Din procedurile fizioterapeutice sunt indicate băile carbogazoase și de narzan, dușul, scăldatul în mare.

Totuși, în activitatea practică a endocrinologilor, neurologilor, psihiatrilor se întâlnesc tot mai des pacienții cu fenomene de așa numită encefalopatie hipotiroidiană, care include scăderea memoriei, atenției, ritmului gândirii, tulburări asteno-depresive, și cer corecție cu preparate nootrope pe fundalul terapiei substitutive patogenetice cu L-tiroxină.

Un anumit grad de tulburări neuropsihice se atestă la toți bolnavii cu H, fără excepție, iar uneori acestea predomină în simptomatologia clinică.

Levcenco I.A. și Fadeev V.V. [47] consideră că manifestările psihopatologice cele mai frecvent întâlnite atât în HL, cât și în cel manifest sunt tulburările depresive. Mihailova E.B. [50] menționează că există o legătură între forma subclinică de H și așa stări precum depresia, demența, dereglările afective, boala Alzheimer, sindromul de apnee nocturnă etc. Sindromul picioarelor neliniștite este mai des întâlnit la persoanele cu hipofuncția glandei tiroide.

În terapia substitutivă deseori nu se normalizează procesele cognitive și cele emoțional-motivaționale [70], fapt care denotă actualitatea căutării unor mijloace noi în terapia dereglărilor cognitive la bolnavii cu H, în particular, a unor preparate capabile să stimuleze funcțiile cognitive (memoria, atenția, instruirea) și să sporească rezistența creierului la hipoxie, intoxicații.

Având în vedere sensibilitatea mare a creierului nou-născutului la insuficiența de HT, care conduce ulterior la scăderea ireversibilă a intelectului, trebuie depuse toate eforturile posibile în vederea inițierii terapiei cu levotiroxină chiar din primele zile de viață ale acestuia.

Doza de levotiroxină calculată la masa corporală depinde de vârsta copilului. La vârsta de 0-6 luni se recomandă 10-15 mkg/kg la masă corporală, de 6-12 luni – respectiv, 6-8 mkg/kg la masă corporală, în continuare doza se micșorează până la 12 ani la 2-3 mkg/kg la masă corporală.

Terapia substitutivă în H central de asemenea se efectuează cu levotiroxină conform regulilor susmenționate. Controlul eficienței tratamentului se efectuează pe baza nivelului de tiroxină liberă în sânge. Dacă există insuficiență suprarenală, trebuie indicată, în primul rând, terapia substitutivă cu glucocorticoizi și doar apoi - cu levotiroxină.

Sarcina principală a terapiei substitutive este restabilirea funcțiilor fiziologice normale ale tuturor organelor și sistemelor, dereglate ca urmare a H. Drept criteriu al caracterului adecvat al tratamentului servește dispariția manifestărilor clinice și de laborator ale H. Evaluarea eficienței terapiei se efectuează prin intermediul controlului concentrației de TSH, care trebuie să se afle într-un diapazon normal (0,4 – 4,0 mkU/l). În ultima perioadă, au apărut raportări potrivit cărora diapazonul normal este de 0,5 – 1,5 mkU/l, care corespunde nivelului normal de TSH la majoritatea persoanelor sănătoase [65]. După prescrierea dozei substitutive complete, evaluarea caracterului adecvat al terapiei se efectuează peste 2-3 luni. După atingerea nivelului normal de TSH controlul repetat este recomandat peste 4-6 luni, pentru că la atingerea stării eutiroidiene clearance-ul levotiroxinei poate crește, ceea ce necesită mărirea dozei acesteia. În continuare, evaluarea nivelului de TSH se efectuează anual. În HL, dacă s-a decis să nu se prescrie levotiroxina, este necesar controlul mai frecvent al concentrației de TSH.

S-a constatat că la 5% din persoanele cu HL și concentrația crescută de anti-TPO apare anual H manifest [31]. Riscul evoluției HL în H manifest depinde de nivelul inițial de TSH și asocierea cu concentrații crescute de anticorpi către peroxidaza tiroidiană. Riscul maxim se determină la un nivel inițial de TSH > 12 mUI/l și constituie 76,9% [35].

Cât privește screening-ul HL, în prezent nu există o opinie unanimă, deși toți recunosc că acesta aduce o contribuție potențială la creșterea incidenței osteoporozei, hiperlipidemie, hipercolesterolemiei, hiperhomocisteinemie, maladiilor cardiovasculare, dar și a maladiilor sistemului nervos central și periferic.

Majoritatea tiroidologilor europeni susțin că screening-ul H în populația totală este inoportun, dar în unele grupuri este totuși necesar, în particular, pentru depistarea H congenital, pentru persoanele care au urmat tratament pentru tireotoxicoză, care au suportat intervenție chirurgicală la glanda tiroidă sau care fac tratament cu amiodaronă sau litiu [53]. În viziunea noastră, aceste recomandări sunt acceptabile pentru utilizare în practica clinică.

#### 4. Încheiere

Actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei H este condiționată de răspândirea formelor subclinice, polimorfismul și ambiguitatea simptomelor somatice și neuropsihice în această patologie, de dificultatea depistării lor, mai ales, la etapele incipiente ale maladiei, pentru că aceasta evoluează, practic, pe neobservate. În toată patologia endocrină nu există o altă astfel de stare în care difi-

cultățile la etapa clinică a diagnosticului să apară atât de frecvent.

Pentru că pacientul cu H poate fi întâlnit în practica oricărui profil medical, nu doar endocrinologii trebuie să cunoască bazele diagnosticului și terapiei acestui sindrom.

Dezvoltarea H este condiționată de insuficiența congenitală sau dobândită a producției de hormoni ai glandei tiroide sau de scăderea efectului biologic al acestora la nivelul țesuturilor. Hipofunția glandei tiroide are impact asupra tuturor procese metabolice și fiziologice din cauza scăderii considerabile a necesității de oxigen și încetinirii reacțiilor de oxidoreducere.

Diagnosticul de H primar, care este cel mai răspândit, se stabilește în cazul deteriorării primare a glandei tiroide după intervențiile chirurgicale, terapia cu iod radioactiv sau administrării îndelungate de tirostatice, I131 (în tratamentul gușii toxice). tiroiditelor nespecifice (subacută, autoimună, fibroasă) sau specifice.

H secundar (hipofizar) se dezvoltă datorită scăderii progresive a producției de hormon tirostimulant în rezultatul afecțiunii congenitale sau dobândite a hipofizei. Pentru diagnosticul diferențiat între H secundar și terțiar (hipotalamic) se efectuează proba cu administrarea i/v a tiroliberinei.

Metodele de examinare suplimentare sunt USG glandei tiroide cu Doppler, scintigrafia cu izotopi, biopsia prin puncție cu ac subțire, determinarea de anticorpi împotriva țesuturilor glandei tiroide.

Tabloul clinic al H depinde de gradul de manifestare a deficitului de HT, vârsta persoanei, viteza de evoluție a acestei maladii, prezența sau lipsa maladiilor asociate; gravitatea acestuia este criteriul principal care determină tactica tratamentului.

În funcție de gradul de gravitate H se divizează în:

1) subclinic, când simptomele clinice ale acesteia pot lipsi dar se determină o concentrație crescută de TSH în sânge, cu valori normale ale HT (se întâlnește la 10-20% din populație);

2) manifest, însoțit de manifestări clinice, creșterea concentrației de TSH și scăderea concentrației de HT (se întâlnește la 1,5 – 2% din femei și 0,2% din bărbați, în rândul persoanelor mai mari de 60 de ani – la 6% din femei și 2,5% din bărbați);

3) grav (care există îndelungat) având ca efect coma hipotiroidiană (mixedematoasă).

Administrarea zilnică a 0,15 mg de L-T4 sau 0,05 de T3 este însoțită de scăderea TSH până la concentrația normală la majoritatea bolnavilor de H. T4 se normalizează, de obicei, peste 5-6 zile după inițierea terapiei, T3 total – peste 2-4 săptămâni, ameliorarea

subiectivă a stării bolnavului are loc pe parcursul mai multor săptămâni, iar efectul terapeutic complet (eu-tiroidie) se obține nu mai devreme decât peste 2-3 luni după începerea tratamentului.

Atunci când există patologii cardiovasculare asociate și tulburări neuropsihice, terapia substitutivă trebuie să includă nu doar hormoni tiroidieni, dar și preparate cu acțiune orientată asupra patologiilor asociate.

O contraindicație pentru prescrierea HT este ti-reotxicoza decompensată, insuficiența suprarenală netratată și infarctul miocardic acut. Contraindicațiile relative includ dereglarea ritmului cardiac, angina pectorală instabilă și miocardita. În stările enumerate tratamentul H evident poate fi efectuat doar pe fundalul terapiei adecvate a patologiei cardiace.

În încheiere, trebuie menționat faptul că rămâne, totuși, discutabilă problema oportunității prescrierii terapiei substitutive în HL, mai ales, la pacienții cu maladii cardiovasculare, cu aritmii, în legătură cu riscul sporit al complicațiilor. O parte din savanții-endocrinologi [1, 20, 28, 39], în pofida anumitei dinamici pozitive ca rezultat al aplicării tiroxinei în HL, recomandă doar supravegherea bolnavilor și controlul nivelului de TSH de 1-2 ori pe an.

#### Bibliografie

1. Bembien D.A., Hamm R.M., Morgan L. et al., Thyroid disease in the elderly, *J.Fam.Pract.*, 1994; 38, p.583-8.
2. Braverman L.E., Utiger R.D., *The Thyroid*. Philadelphia, N.Y.: Lippincott – Raven Publishers, 1996; 735-878.
3. Broedel O., Eravci M., Fuxius S. et al., Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain, *Am.J.Physiol.Endocrinol. Metab.*, 2003; 285(3), p.470-80.
4. Burmeister L.A., Ganguli M., Dodge H.H. et al., Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory, *Thyroid*, 2001; 11(12), p.1177-85.
5. Canaris G.J., Steiner J.F., Ridgway E.C., Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease?, *Journal of Internal Medicine*, 1997; 12, N9, p.544-50.
6. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., The Colorado thyroid disease prevalence study, *Archives of internal medicine*, 2000; 160, N4, p.526-34.
7. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D., Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth?, *Arch. Neurol.*, 2003; 60(2), p.164-71.
8. Davis J.D., Stern R.A., Flashman L.A., Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly, *Curr.Psychiatry Rep.*, 2003; 5(5), p.384-90.
9. Dugbartey A.T., Neurocognitive aspects of hypothyroidism, *Arch.Int.Med.*, 1988; 158, p.1413-18.
10. Hollowel J.G., Stehling N.W., Flandres W.D. et

- al., Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II), *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 2002; 87, p.489-99.
11. Hunter J., Greene S.A., MacDonald T.M., Morris A.D., Prevalence and aethiology of hypothyroidism in the young, *Arch.Dis.Child*, 2000; 83, N3, p.207-10.
  12. International thyroid testing guigelines. National academy of clinical biochemisry. Los Angeles, 2001, (<http://www.nacb.org/Thyroid LMPG.htm>).
  13. Jaruratanasirikub S., Leethanaporn K., Khuntigij C., Spirplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal followup, *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 2001; 14, p.177-84.
  14. Kilby M.D., Thyroid hormones and fetal brain development, *Clin.Endocrinol. (Oxf)*, 2003; 59(3), p.280-91.
  15. Koing S., Moura Neto V., Thyroid hormone actions on neural cells, *Cell.Mol.Neurobiol.*, 2002; 22(5-6), p.517-44.
  16. La Franchi S., Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management, *Thyroid*, 1999; 7, p.735-40.
  17. Lincoln S.R., KE R.W., Kutteh W.H., Screening for hypothyroidism in infertile women, *J.Reprod.Med.*, 1999; 44, N5, p.455-57.
  18. Lindeman R.D., Schade D.S., LaRue A. et al., *S.Amer.Geriatr.Soc.*, 1999; 47, p.703-9.
  19. Lulewski H., Muller B., Exer P. et al., Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls, *Clin.Endocrinol.Metab.*, 1997; 82, p.771-6.
  20. Mariotti S.F., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A., The aging thyroid., *Endocrine Reviews*. 1995; 16, p. 686-715.
  21. Markow K., Georgopous N., Kyriazopoulou V., Vaglenakis A.G., Iodine – induced hypothyroidism, *Thyroid*, 2001; 11, N5, p.501-10.
  22. McHenry C.R., Slusarczyk S.S., Hypothyroidism following hemithyroidectomy incidence, risc factors and management, *Surgery*, 2000; 128, N6, p.994-8.
  23. Morricone L., Donati C., Caviezal F., Ambrosi B., Autonomic nervous system alterations during TSH-suppressive therapy L-tiroxine in patients with multinodular goiter, 6<sup>th</sup> European congress of endocrinology/Lion, France – 26-30aril, 2003.
  24. Ouahid-Medjanil S., Monas N., Makraf T., Evaluation of intellectual level in congenital hypothyroidism: about 49 cases, 6<sup>th</sup> European congress of endocrinology/Lion, France – 26-30aril, 2003.
  25. Pollock M.A., Stuzock A., Marshall et al., Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid functional tests within the reference range: randomized double blind placebo controlled crossover trial, *BMS*, 2001; 323. p.891-5.
  26. Rehman S.U., Cope D.W., Senseney A.D., Bzezinschi W., Thyroid disorders in elderly patients, *South Med.J.*, 2005; 98, p.543-9.
  27. Rovet J., Long-term follow-up of children born with sporadic congenital hypothyroidism, Department of Pediatrics, University of Toronto. The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada/*Ann.Endocrinol. (Paris)*, 2003; 64(1), p.58-61.
  28. Serhardi M.S., Samuel B.U., Kanagasalopathy A.S., Cherian A.M., Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful?, *J.Gen.Intern.Med.*, 1989; 4, p. 490-2.
  29. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al., *Thyroid*, 1996; 6, p.155-60.
  30. Van Trotsenburg A.S., Vulsmas T., Van Santem H.M. et al., Lower neonatal screening thyroxine concentrations in dwn syndrome newborns, *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 2003; 88(4), p.1512-15.
  31. Wall C.R., Myxedema coma: diagnosis and treatment., *Amer.Fam.Physician*, 2000; 62, p.2485-90.
  32. Werner S.C., Inglar S.H., Braverman L.E., Utiger R.D., *The thyroid: a fundamental and clinical text*, -8<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins, 2000.
  33. Weetman A.P., Hypothyroidism: screening and subclinical disease, *BMJ*, 1997; 314, 1175-78.
  34. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кременская В.М., Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.:Медицина. 2002, с.752.
  35. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кременская В.М., Фундаментальная и клиническая тироидология. Москва, 2007, с.546.
  36. Березин Ф.Б., Тревога и адаптационные механизмы. В кн:Тревога и тревожность/Под ред. В.М. Остапова, СПб; Питер, 2001.
  37. Гарднер Д., Шобек Д., Базисная клиническая эндокринология. Пер. с англ., книга вторая. М., 2011.
  38. Голубев В.Л., Вейн А.М., Неврологические синдромы: руководство для врачей. М.: „Эйдос Медиа”, 2002, с.832.
  39. Гусев Е.И., Бурдт Г.С., Никифоров А.С., Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.:Медицина, 1999, с.880.
  40. Данилова Л.А. Анализ крови и мочи.- СПб.:Деан,1999, с.128.
  41. Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. М.:Арт-Бизнес-Центр, 1999, с.215.
  42. Золотникова Г.П., Семенищенкова Т.А., Дисфункция щитовидной железы и психофизиологический статус у старшеклассников в условиях повышенных техногенных нагрузок среды обитания, Актуальные вопросы эндокринологии:Тезисы докл. IV Всероссийской науч.-прак. Конференции, Пермь, 2002, с.104-6.
  43. Калинин А.П., Котов С.В., Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.:Медицина, 2001, с.272; ил.
  44. Касаткина Э.П., Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства, Проблемы эндокринологии, 2003; 49, №2, с.3-7.
  45. Левченко И.А., Фадеев В.В., Субклинический гипотиреоз, Проблемы эндокринологии, 2002; 48, №2, с.1-8.
  46. Марова Е.И., Нейроэндокринология. Кли-



нические очерки /Под ред. Е.И.Маровой.-Ярославль, 1999; с.136-66.

47. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения, Врач, 2002; №7, с.41-3.

48. Михайлова Е.Б., Особенности формирования психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза (клинико-динамический, клинико-терапевтический и социальный аспекты). Дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Казань, 2006, с.205.

49. МКБ-10 Международная Классификация Болезней (10-й пересмотр)/ВОЗ.1994.

50. Мохорт Т.В., Карлович Н.В., Гипотиреоз: распространенность, клиническая картина, диагностика, современные представления о целесообразности скрининга, Медицинские новости, 2004; №10, с.50-8.

51. Нери Д., Классификация деменций, Журн. неврол. и психиатрии, 2000; 1, с.61-7.

52. Никанорова Т.Ю., Ширманова Е.В., Спири Н.Н. и др., Состояние нервной системы при дисфункции щитовидной железы, Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докл. IV Всероссийской научн.-практ. Конференции, Пермь, 2002; с.131-3.

53. Никитина И.Л., Седов В.Ю., Бишарова Г.И., Реф. Сб. Клинич. Эндокринологии, 2002; №5, с.1-5.

54. Олейник О.А., Состояние здоровья детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз в период новорожденности: Автореф. дисс...канд.мед. наук., Томск, 2001.

55. Петунина Н.А., Герасимов Г.А., Аутоиммунный тиреозит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении, Проблемы эндокринологии, 1997; 4, с.30-5.

56. Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению, Трудный пациент, 2006; 2, с.8.

57. Потемкин В.В., Эндокринология, М., 1999, с.432.

58. Самсонова Л.Н., Киселева Е.В., Касаткина

Е.П., Тиреоидный статус у детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз, Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докл. IV Всероссийской научн.-практ. Конференции, Пермь, 2002; с.139-41.

59. Скворцова В.И., Платонова И.А., Творогова В.И. и др., Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензивной и тиреоидной систем на формирование дисциркуляторной энцефалопатии, Журн. неврол. и психиатрии, 2003; 103(12), с.26-33.

60. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Загребина Н.И. и др., Новые возможности диагностики и лечения узлового зоба, Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докл. IV Всероссийской научн.-практ. Конференции, Пермь, 2002; с.149-51.

61. Таранушенко Т.Е., Йоддефицитные заболевания у детей: Автореф. дисс...канд.мед.наук. М., 1999.

62. Терещенко И.В., Голдырева Т.Г., Особенности психического статуса у больных йоддефицитным зобом, Клинич. мед., 2000; 3, с.32-5.

63. Трмфонова И.Ю., Йодное обеспечение и последствия дефицита йода у детей в условиях зобной эндемии средней степени тяжести: Автореф. дисс...канд.мед.наук.-Красноярск, 2001.

64. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф. М., Мазурина Н.В., Синдром гипотиреоза в практике интерниста (методическое пособие для врачей), М., 2003.

65. Трошина Е.А., Огнва Н.А., Тактика лечения впервые выявленного гипотиреоза, Русский медицинский журнал, 2009; 17(6), с.5.

66. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Аутоиммунный тиреозит. Первый шаг к консенсусу, Проблемы эндокринологии, 2001; 47(4), с.7-13.

67. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Гипотиреоз. Руководство для врачей, М., 2002, с.216.

68. Шабельская В.В., Обоснование психометаболической терапии гипотиреоидной дисфункции познавательной деятельности: Автореф. дисс...канд.мед. наук.-Улан-Удэ, 2005.