**Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения**

Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.

**Определение и классификация**

Субклинический гипотиреоз — синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень свободного Т4 в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ. В табл. 1 представлена классификация гипотиреоза по степени тяжести, которая базируется исключительно на результатах лабораторного исследования, а не на достаточно субъективных и неспецифичных данных клинического обследования.

Табл. 1. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степень тяжести | Лабораторные изменения  | Клиническая картина |
| Субклинический | ТТГ  Т4 – в норме  | Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы  |
| Манифестный  | ТТГ  Т4  | Характерные симптомы гипотиреоза (чаще тоже неспецифичные). Возможно и бессимптомное течение.  |
| Осложненный  | ТТГ  Т4  | Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Имеются тяжелые осложнения: полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм, микседематозная кома и др.  |

**Этиология и эпидемиология**

Этиология субклинического гипотиреоза достаточно разнообразна и совпадает с таковой для манифестного гипотиреоза. В большинстве случаев субклинический гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита. Другими причинами субклинического гипотиреоза может быть ранее перенесенная операция на щитовидной железе или лечение радиоактивным йодом по поводу токсического зоба.

Общая распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2 – 2%, субклинического – примерно 7 – 10% среди женщин и 2 – 3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 12% и более. По данным Фрамингемского исследования из 2139 обследованных пациентов (892 мужчин и 1256 женщин) старше 60 лет субклинический гипотиреоз был выявлен у 126 пациентов (5,9%), причем среди женщин почти в два раза больше (7,7% против 3,3%) Sawin C. T., 1985. Недавно было опубликованы результаты крупного популяционного исследования NHANES-III [Hollowell J.G., 2002], в котором были обследованы 17353 жителя США в возрасте старше 12 лет. Распространенность гипотиреоза составила 4,6% (0,3% манифестный, 4,3% субклинический). В группе лиц старше 70 лет распространенность гипотиреоза достигала 14%. Эти данные позволяют считать, что гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний.

**Диагностика**

Диагностика субклинического гипотиреоз проста и конкретна. Единственными (!!!) критериями, на основании которых устанавливается этот диагноз — нормальный уровень Т4 и повышенный уровень ТТГ. Представление о субклиническом нарушении функции щитовидной железы базируется на характере взаимоотношения продукции ТТГ и Т4.

Продукция ТТГ гипофизом и Т4 щитовидной железой характеризуется обратной логарифмической зависимостью. То есть уже при минимальном снижении уровня Т4, которое еще может не улавливаться лабораторными методами, происходит значительное увеличение уровня ТТГ.

Уровень ТТГ интегрально отражает варьирующий уровень Т4, на протяжении примерно 2 месяцев. В связи с этим, общая тенденция к снижению уровня Т4 и его периодические падении ниже нормы приведут к увеличению уровня ТТГ.

Необходимым и достаточным исследованием для оценки функции щитовидной железы является определение уровня ТТГ с помощью высокочувствительных методов. При обнаружении повышенного уровня ТТГ дополнительно определяется уровень свободного Т4 ([рис. 1](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/th-2-03-4-r1.html)). Вопреки бытующим представлениям, наличие или отсутствие каких-либо клинических симптомов к диагностике субклинического гипотиреоза не имеет никакого отношения. Именно поэтому, вопреки традиционной последовательности, раздел диагностики мы расположили до обсуждения клинической картины.

**Клиническая картина**

Гипотиреоз является тем редким заболеванием в эндокринологии, для диагностики которого, в настоящее время данные клинической картины имеют второстепенное значение. Дело в том, что классические клинические проявления гипотиреоза, которые хорошо известны врачам, обладают крайне **низкой диагностической чувствительностью**. С одной стороны, пациенты с явным гипотиреозом могут вообще не предъявлять никаких жалоб, с другой – при отсутствии гипотиреоза пациенты могут предъявлять массу жалоб, которые сходны с таковыми при гипотиреозе. В таблице 2 представлен анализ чувствительности и специфичности различных симптомов у лиц с гипотиреозом, проведенный в Колорадском популяционном исследовании, включавшем 25862 человек, среди которых повышенный уровень ТТГ определялся у 2450 (9,5%). Приведенные в таблице классические симптомы гипотиреоза обладают относительно большей диагностической специфичностью, но их чувствительность оказалась очень низка (2,9 – 28,3%). В данном случае – диагностическая спефицифичность симптома – доля лиц (%) без гипотиреоза у которых отсутствует этот симптом, а чувствительность симптома – для лиц (%) с гипотиреозом, у которых имеется тот или иной симптом. Таким образом, в большинстве случаев, когда пациент предъявляет жалобы, которые могут встречаться при гипотиреозе (например, мышечная слабость), в большинстве случаев при гормональном исследовании этот диагноз будет отвергнут (чувствительность всего 22%).

Табл. 2. Чувствительность и специфичность симптомов гипотиреоза. Анализ данных Колорадского популяционного исследования [Canaris G.J., et al, 2000].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Симптом | Чувствительность (%) | Специфичность (%)  |
| Постоянные симптомы |
| Хриплый голос  | 6,7 | 94,5 |
| Низкий голос  | 9,2 | 88,5 |
| Обстипация  | 7,9 | 93,1 |
| Вновь появившиеся симптомы |
| Хриплый голос | 5,5 | 95,0 |
| Низкий голос | 2,9 | 97,6 |
| Появление сухости кожи  | 28,3 | 74,7 |
| Появление зябкости  | 14,6 | 88,2 |
| Прогрессирование слабости  | 18,3 | 84,0 |
| Одутловатость век  | 11,3 | 90,2 |
| Появление мышечных судорог  | 17,6 | 84,9 |
| Усиление мышечной слабости  | 22,2 | 81,5 |
| Появление запоров  | 6,1 | 95,0 |
| Снижение мыслительных способностей  | 22,3 | 81,5 |
| Снижение памяти  | 24,5 | 79,1 |

Термин субклинический применительно к гипотиреозу достаточно "коварен". В буквальном смысле, субклинический означает отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания, но и при субклиническом гипотиреозе пациенты могут предъявлять типичные для гипотиреоза жалобы. С другой стороны, термин субклинический содержит корень "клиника", но последняя, как указывалось, никакого отношения к его диагностики не имеет. Таким образом, субклинический гипотиреоз — это не клинический, а лабораторно-клинический феномен с облигатными лабораторными и более чем факультативными клиническими критериями.

Несмотря на то, что при субклиническом гипотиреозе отсутствует снижение уровня тиреоидных гормонов, при нем выявляются серьезные изменений органов и систем, которые позволяют его считать минимальной недостаточностью щитовидной железы, в большинстве случаев требующей активного лечения. Чаще всего страдает эмоциональная сфера (табл. 3).

Табл. 3. Распространенность депрессий (%) при субклиническом гипотиреозе

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Автор | Субклинический гипотиреоз (%) | Контрольная группа (%) |
| Howland R.H., 1993 | 52 | 8 – 17 |
| Haggerty J., et al, 1993  | 56 | 20 |
| Kraus R.P., et al, 1997  | 38 | 6 |

Опубликовано много работ (табл. 4), посвященных влиянию субклинического гипотиреоза на липидный обмен и сердечно-сосудистую систему. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с субклиническим гипотиреозом снижен уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышен уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), общего холестерина, увеличен индекс атерогенности.

Табл. 4. Распространенность субклинического гипотиреоза у лиц с гиперхолестеринемией

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Автор  | Число обследованных | Субклинический гипотиреоз (%) |
| Series J.J., et al., 1988 | 90 | 8,6 |
| Ball M.J., et al., 1991  | 272 | 3,7 |
| Glueck C.J., et al., 1991  | 395 | 2,5 |
| O'Kane M.J., et al., 1991  | 220 | 4,6 |
| Florkowski C.M., et al., 1992  | 200 | 4,0 |

Большой резонанс произвели результаты опубликованного в 2000 году ротердамского исследования Hak A.E., et al (2000). В нем обследовалась случайная выборка женщин в возрасте 69  7,5 лет. Субклинический гипотиреоз был выявлен у 10,8% всех женщин при этом его наличие ассоциировалось с большей распространенностью признаков атеросклероза аорты (отношение шансов 1,7). Этот показатель не снижался при его перерасчете с учетом индекса массы тела, уровня холестерина и ЛПВП, факта приема -адреноблокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений бы выше у женщин с субклиническим гипотиреозом у которых определялись антитела к щитовидной железе: отношение шансов для атеросклероза аорты – 1,9, а для инфаркта миокарда – 3,1.

Серьезные изменения развиваются при субклиническом гипотиреозе со стороны репродуктивной системы, прежде всего у женщин. С одной стороны, субклинический гипотиреоз может быть причиной бесплодия, с другой – он не исключает развитие беременности, которая в данном случае несет высокий риск нарушений развития нервной системы у плода.

**Лечить или не лечить?**

С каждым годом, а точнее, практически с каждым месяцем и выходом новых номеров эндокринологических журналов, появляется все больше и больше аргументов в пользу того, что субклинический гипотиреоз является минимальным снижением функции щитовидной железы, требующей назначения заместительной терапии левотироксином. Многие исследователи во всех случаях субклинического гипотиреоза рекомендуют назначение заместительной терапии. Другие авторы относятся к этому более консервативно, рекомендуя лечение в зависимости от конкретной клинической ситуации. В таблице 5 представлены аргументы "за и против" назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе.

Табл. 5. Основные "плюсы и минусы" заместительной терапии субклинического гипотиреоза.

|  |  |
| --- | --- |
| Аргументы "ЗА" | Аргументы "ПРОТИВ" |
| Повышенный уровень ТТГ, в подавляющем большинстве случаев, свидетельствует о снижении уровня продукции тиреоидных гормонов. Субклинический гипотиреоз часто ассоциирован с нарушениями функционирования многих органов и систем, которые обратимы на фоне назначения заместительной терапии левотироксином. Субклинический гипотиреоз сопровождается повышением отдаленного риска ряда заболеваний. Лечение субклинического гипотиреоза, в большинстве случаев, не сопровождается осложнениями и относительно дешево. Имеется значительный риск прогрессирования гипотиреоза от субклинического до явного. Вероятность спонтанной ремиссии субклинического гипотиреоза относительно низка. Субклинический гипотиреоз во время беременности сопровождается повышенным риском для развития плода.  | Существенная часть пациентов не отмечает улучшения самочувствия на фоне лечения. У многих пациентов не отмечается нормализации показателей, изменение которых связывается с субклиническим гипотиреозом (дислипидемия, депрессия и др.). Лечение подразумевает пожизненную медикаментозную терапию. Отдаленный риск, который несет с собой субклинический гипотиреоз, опосредован другими факторами риска (дислипидемия). Лечение субклинического гипотиреоза наиболее проблематично в той группе пациентов, в которой он наиболее часто встречается (пожилые пациенты с заболеваниями сердца). Субклинический гипотиреоз – слишком распространенное состояние; для ответа на вопрос о целесообразности его лечения к настоящему времени выполнено непропорционально мало (как по количеству, так и по качеству) исследований, результаты которых очень часто противоречат друг другу. |

При выявлении у пациента субклинического гипотиреоза необходимо помнить о том, что изолированное повышение уровня ТТГ не всегда однозначно свидетельствует о гипотиреозе, если в анамнезе у пациента отсутствуют оперативные вмешательства на щитовидной железе и терапия I-131. Не менее важно понимать, что субклинический гипотиреоз может носить транзиторный характер, развиваясь при молчащем (безболевом) или послеродовом тиреоидтах. Особые проблемы для клинициста возникают в ситуации, когда речь идет о пациенте с повышенным уровнем ТТГ, который не предъявляет ни малейших жалоб. По сути дела в этой ситуации единственным ориентиром для врача являются данные лабораторного исследования, "заложником" которого оказывается пациент. В этой связи следует иметь в виду, что любая даже "безгрешная до сих пор" лаборатория "имеет полное право" на ошибку.

С другой стороны, ситуация, в которой пациент предъявляет большое количество жалоб и врач, с целью исключения нарушения функции щитовидной железы, направляет его на гормональное исследование, в результате которого обнаруживается субклинический гипотиреоз, несет еще одну "опасность". Дело в том, что жалобы пациента могут быть связаны не с имеющимся у него субклиническим гипотиреозом (который по определению бессимптомен) и назначение ему левотироксина никак не изменит его самочувствие. Более того, это назначение может оказать неблагоприятное психологическое влияние на пациента. В этой ситуации он нередко начинает связывать любые возникающие у него неприятные ощущения и симптомы с имеющимся заболеванием щитовидной железы. Попытки врача отменить терапию могут встретить активное сопротивление такого пациента.

Таким образом, назначение заместительной терапии сразу при первом выявлении субклинического гипотиреоза не рекомендуется. Большинство авторов рекомендуют повторить исследование уровня ТТГ и свободного Т4 через 3 – 6 месяцев ([см. рис. 2](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/th-2-03-4-r2.html)). Лечение назначается при выявлении стойкого повышения уровня ТТГ. Важным исключением из этого правила являются беременные женщины, которым вне зависимости от того является гипотиреоз манифестным или субклиническим полная заместительная доза левотироксина назначается сразу и в тот же день.

Не редко в алгоритмах диагностики и лечения субклинического гипотиреоза одним из отправных показателей принимается наличие или отсутствие у пациента антител к щитовидной железе в первую очередь антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В соответствии с ними, обнаружение АТ-ТПО у пациента с субклиническим гипотиреозом рассматривается в качестве основания к назначению левотироксина. Действительно, основной причиной субклинического гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит. Тем не менее, АТ-ТПО закономерно встречаются при безболевом ("молчащем") тиреоидите и у значительной доли здоровой популяции. Очевидно, что несколько месяцев без лечения, через которые предлагается повторить определение уровня ТТГ, если речь не идет о беременной женщине, абсолютно безопасны для пациента. С другой стороны, повторное обнаружение повышенного уровня ТТГ в значительной мере укрепит позицию врача, планирующего назначение заместительной терапии, и исключит возможные лабораторные артефакты.

Принципы лечения субклинического гипотиреоза ни чем не отличаются от таковых для манифестного гипотиреоза. При манифестном гипотиреозе левотироксин (например, "Эутирокс-100") назначается в дозе около 1,6 – 1,8 мкг на кг массы тела пациента. Для женщин это обычно составляет 100 – 150 мкг в день, для мужчин – 150 – 200 мкг в день. При субклиническом гипотиреозе исходная доза левотироксина может быть несколько ниже, и составляет обычно около 1 мкг на кг массы тела. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, приведшего с развитию субклинического гипотиреоза, доза препарата будет увеличиваться до полной заместительной (1,6 – 1,8 мкг/кг).

Если назначение левотироксина молодым пациентам с субклиническим гипотиреозом особых опасений, как правило, не вызывает, то заместительная терапия у пожилых пациентов, у которых субклинический гипотиреоз чаще всего и встречается, вызывает наибольшие дискуссии. В этом плане назначение левотироксина наиболее проблематично больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь, с аритмиями сердца. Если в этой ситуации принято решение о назначении L-Т4, препарат назначается в минимальной исходной дозе под контролем показателей гемодинимики.

**Список литературы**

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология (учебник для студентов медицинских вузов). — М. Медицина, 2000.

Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). – М., "РКИ Северо пресс", 2002.