

ОЦЕНКА НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА И СОСТОЯНИЙ С ВЫСОКОНОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

Жукова Л.А., Гуламов А.А., Андреева Н.С., Трегубенко Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: profzhukova@mail.ru

Субклинический гипотиреоз широко распространен среди населения планеты (от 1,2 % до 15 %). В современной тиреологии активно обсуждается вопрос о целесообразности сужения референсного диапазона ТТГ. По данным значительного числа исследователей, повышенный (или высоконормальный) уровень ТТГ на фоне нормальных значений тиреоидных гормонов ассоциирован с развитием отдельных клинических проявлений манифестного гипотиреоза, имеет прямую связь с повышением атерогенных фракций липидов, развитием нарушений регуляции функции эндотелия, повышением риска сердечно-сосудистых событий и смерти, развитием нарушений регуляции вегетативной нервной системы, появлением психоэмоциональных расстройств. Доказано влияние уровней ТТГ на реализацию адаптационных реакций организма. Развитие неэффективных адаптационных реакций при повышенном или высоконормальном уровне ТТГ соответствует выраженной переактивации, что является неспецифической основой предболезни.

Ключевые слова: эндокринные заболевания, субклинический гипотиреоз, заболевания щитовидной железы, тиреотропный гормон.

EVALUATION OF NOUSOLOGICAL MANIFESTATIONS OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CONDITIONS WITH HIGH-NORMAL LEVEL OF THYROTROPIC HORMONE

Zhukova L.A., Gulamov A.A., Andreeva N.S., Tregubenko E.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, e-mail: profzhukova@mail.ru

Subclinical hypothyroidism is a frequent pathology in human population (1,2 % –15 %). The issue of narrowing the reference range of TSH is an actual topic on modern endocrinology. According to results of clinical studies, it has been established that elevated or high normal level of TSH in combination with a normal level of T3 and T4 is associated with various disorders. Such disorders include development of manifested hypothyroidism clinical symptoms, elevation of atherogenic lipid fractions, development of disturbances in the regulation of endothelial function, increased risk of cardiovascular events and death, appearance of disturbances in autonomic nervous system regulation, psychoemotional disorders. Nowadays the role of TSH levels on the realization of adaptive reactions of the organism is proved. Ineffective adaptive reactions development at elevated or high normal levels of TSH corresponds to a pronounced re-activation, which is a nonspecific basis of pre-illness.

Keywords: endocrine diseases, subclinical hypothyroidism, thyroid disease, thyroid-stimulating hormone.

Субклинический гипотиреоз (СКГ) – состояние, которое характеризуется повышением уровня сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальными показателями циркулирующих в крови тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [1].

К наиболее частым причинам первичного СКГ относят аутоиммунный тиреоидит, состояние после радиоiodтерапии, состояние после оперативного лечения по поводу тиреотоксикоза [2].

Распространенность СКГ в различных популяционных группах на планете колеблется от 1,2 % до 15 % и зависит от многих факторов [1, 2, 4, 5]. По данным эпидемиологических исследований, показатель распространенности СКГ примерно одинаков в России, США и

Европе – от 4,5 до 5 % [3, 4]. Однако результаты отдельных исследований существенно отличаются друг от друга. Так, по данным Викгемского исследования (Великобритания, 2779 пациентов), распространенность СКГ среди обследованных составила 8 % для женщин и 3,5 % для мужчин ($p < 0,05$). В Колорадском исследовании (США, 25686 человек) в исследованной группе распространенность СКГ без учета пола составила 9,5 %. В исследовании NHANES III (США, более 16 тыс. пациентов) – 4,5 % [2].

Анализ динамики первичной заболеваемости субклиническим и другими формами гипотиреоза у взрослого населения Российской Федерации указывает на непрерывный рост этого показателя с 2009–2010 гг. для всех возрастных групп. Величина данного параметра в 2012 году существенно отличалась в разных регионах страны (от 25 до 99 случаев на 100 тысяч населения в год) [3, 4].

В отечественной и зарубежной тиреологии активно обсуждается вопрос о необходимости сужения референсного интервала значений для ТТГ [6]. Это связано с тем, что в популяции лиц без аутоиммунного тиреоидита и иной тиреоидной патологии в анамнезе высоконормальный уровень ТТГ (выше 2,5–3 мЕд/л) встречается лишь в 8 % случаев. На основании этого ряд авторов высказывают предположения, что значения ТТГ в этом диапазоне являются предиктором манифестного гипотиреоза [7].

Рекомендации ряда авторов о сужении целевого диапазона ТТГ для заместительной терапии гипотиреоза до 0,4–2,5 мЕд/л пока не подкреплены доказательной базой. В исследовании М.А. Свиридовой (2009) показано, что сужение референсного интервала для ТТГ в России до таких значений приведет к необоснованным экономическим затратам [7].

Термин СКГ предполагает нормальный уровень тиреоидных гормонов без клинической симптоматики на фоне усиленной стимуляции щитовидной железы тиреотропным гормоном. Тем не менее, с учетом неспецифического характера проявлений гипотиреоза, его отдельные симптомы могут быть обнаружены у лиц с СКГ. Зачастую симптомы обнаруживаются ретроспективно уже после лабораторного выявления СКГ [5].

Так, по данным Колорадского исследования, у пациентов встречались утомляемость, сухость кожных покровов, увеличение веса, снижение памяти, отеки на лице, низкая толерантность к холоду [2]. От 2 до 6 % пациентов с СКГ в течение года переходят к манифестному гипотиреозу, риск развития которого несколько выше у женщин, у пациентов-носителей антител к тиреопероксидазе. У наблюдавшихся пациентов отмечалась нормализация ТТГ (15–65 % случаев) в течение периода от 1 года до 6 лет [1, 2].

Достаточно большой объем информации накоплен о влиянии наличия СКГ на течение сердечно-сосудистой патологии [8]. Метаанализ данных исследований показал прямую связь между повышением уровня ТТГ и повышением атерогенных фракций липидов с развитием

атеросклероза и его клинических проявлений. Назначение терапии тироксином у пациентов с СКГ способствовало снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 15 % за счет снижения уровня атерогенных липидов на 5–7 % [1, 2].

Уровень ТТГ является важным предиктором развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Согласно данным недавно проведенных исследований, на фоне СКГ риск развития ишемической болезни сердца повышается с увеличением уровня ТТГ независимо от пола, возраста и фоновой сердечно-сосудистой патологии. Так, по данным ряда метаанализов, показана корреляция уровня ТТГ с показателем риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клинически значимое повышение рисков появляется при значениях ТТГ выше 7 мЕд/л – повышение относительного риска смерти от ИБС до 1,42 (95 % ДИ 1,03–1,95), относительного риска для событий ИБС – до 1,17 (95 % ДИ 0,96–1,43), относительного риска для сердечной недостаточности – до 1,65 (95 % ДИ 0,84–3,23). При ТТГ выше 10 мМЕ/л эти показатели повышались до 1,58 (95 % ДИ 1,10–2,27), 1,89 (95 % ДИ 1,28–2,80) и 1,86 (95 % ДИ 1,27–2,72), соответственно [1, 2].

В клиническом исследовании, посвященном изучению связи уровня ТТГ с маркерами сердечно-сосудистой патологии у пациенток с СКГ на фоне аутоиммунного тиреоидита, было показано снижение показателя антиоксидантной активности у пациенток с СКГ по сравнению с контрольной группой ($0,08 \pm 0,019$ против $0,07 \pm 0,022$; $p=0,010$). Показатели интенсивности процессов перекисного окисления липидов по интегральному индексу I_{max} (суммарной свободно-радикальной активности) и концентрации диеновых конъюгатов у пациенток с СКГ не имели статистически значимых отличий по сравнению с группой контроля с нормальным ТТГ ($p>0,05$). Также не было установлено существенных отличий по уровню артериального давления и удельного веса лиц с ожирением. На фоне СКГ по сравнению с группой контроля установлено более низкое соотношение показателей emk/amk ($p=0,034$), что говорит о большей выраженности диастолической дисфункции левого желудочка. Статистически значимых отличий по показателю эндотелий-зависимой вазодилатации выявлено не было ($12,5 \pm 7,07$ при СКГ против $14,3 \pm 9,01$ в группе контроля; $p=0,02$). В группе пациентов с СКГ установлен более низкий уровень ферритина ($14,0$ мкг/л [$11,00$; $36,00$] против $27,8$ мкг/л [$9,50$; $46,50$]; $p=0,047$) и сывороточного железа ($13,5 \pm 5,49$ против $15,5 \pm 7,43$; $p=0,027$), что определяет более высокий риск анемий у пациентов с СКГ. По данным ROC-анализа установлен уровень ТТГ, ассоциированный с появлением или усугублением сердечно-сосудистого риска – в диапазоне 4,4–5,85 мЕд/л (в среднем – 5,25 мЕд/л) [9].

У пациентов с СКГ доказана взаимосвязь повышенного уровня ТТГ и диастолической дисфункции, уменьшенного напряжения левого желудочка в систолу, увеличения

периферического сопротивления сосудов, эндотелиальной дисфункции. По данным интервенционных исследований, указанные показатели улучшались после лечения СКГ тироксином [2].

В настоящее время остается не до конца изученным механизм взаимосвязи между повышением ТТГ при СКГ и прогрессированием сердечной недостаточности. Предполагается роль задержки жидкости, формирование нарушений систолической и диастолической функций левого желудочка. По результатам когортного исследования установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией длительное пребывание в состоянии с повышенным уровнем ТТГ сопряжено с повышенным риском развития сердечной недостаточности. Наиболее высокий риск отмечен у пациентов старше 80 лет с госпитализациями по поводу сердечной недостаточности в анамнезе. Было показано, что у пациентов с СКГ и сердечной недостаточностью имеет место увеличение сердечно-сосудистой смертности (OR 1,44 (95 % CI 1,01–2,06), $p=0,03$) по сравнению с контрольной группой без патологии щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы [2].

Существенную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии при СКГ играет эндотелиальная дисфункция. По данным исследования, показатель эндотелиальной вазодилатации существенно зависит от уровня ТТГ. Наиболее высокая эндотелиальная вазодилатация наблюдалась при значениях ТТГ 0,4–2,0 мЕд/л ($11,8\pm 2,7$ %). Несколько меньше этот показатель был при ТТГ от 2,01 до 4,0 мЕд/л ($6,8\pm 2,9$ %). При СКГ (ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л) уровень эндотелиальной вазодилатации составил $5,2\pm 6,3$ %. Наиболее низким этот показатель был при ТТГ более 10,0 мЕд/л [5].

Необходимо отметить роль повышенного уровня гомоцистеина и С-реактивного белка (СРБ) на развитие эндотелиальной дисфункции. У пациентов с субклиническим гипотиреозом часто отмечается гипергомоцистеинемия, но достоверной связи между уровнем общего гомоцистеина и уровнем ТТГ пока выявить не удалось. Тем не менее значимая корреляция наблюдалась между уровнем общего гомоцистеина и уровнем свободного Т4. Данный факт требует дальнейшего более подробного изучения. Уровень же СРБ у больных как с субклиническим, так и с манифестным гипотиреозом отмечается статистически выше нормальных значений. В сумме это все увеличивает риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, что особенно актуально для лиц пожилого возраста [5].

В исследовании Нотовой С.В. с соавт. установлено влияние уровня ТТГ у пациенток с узловым эутиреоидным зобом на неспецифические адаптационные реакции. Методика оценки состояния адаптации организма базируется на определении общих неспецифических адаптационных реакций. На слабые воздействия организм отвечает реакцией тренировки, на

средние воздействия – в виде реакции спокойной и повышенной активации, а при сильном воздействии – реакция активации переходит в переактивацию (стресс). При высоконормальном уровне ТТГ неспецифическая адаптационная реакция имеет средний уровень реактивности и умеренно выраженные признаки напряженности (мягкий стресс). При низконормальном уровне ТТГ развивается более физиологичная адаптационная реакция с высоким уровнем реактивности и мало выраженной напряженностью [10].

Также установлено, что у пациентов с высоконормальным (2,6-4,0 мЕд/л) уровнем ТТГ имеет место достоверное ($p < 0,01$) увеличение в крови количества лимфоцитов, эозинофилов и снижение числа моноцитов. Указанные изменения картины крови соответствуют нерезко выраженной переактивации, являющейся неспецифической основой предболезни [11].

Одним из наиболее чувствительных индикаторов состояния адаптационных систем организма является сердечно-сосудистая система. В настоящее время для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы используется показатель вариабельности ритма сердца, который позволяет оценить преобладание вклада симпатической или парасимпатической регуляции в регуляцию сердечной деятельности. По результатам исследования исходного вегетативного тонуса у студентов установлено, что у лиц с низконормальным уровнем ТТГ (0,4–2,5 мЕд/л) имеет место симпатикотония с умеренным преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы. Студенты с высоконормальным уровнем ТТГ (2,6–4,0 мЕд/л) находятся в состоянии гиперсимпатикотонии и имеют индекс напряжения выше физиологической нормы. Такое состояние говорит о пребывании организма в состоянии перенапряжения регуляторных систем. То есть пациенты с высоконормальным уровнем ТТГ имеют изменения регуляторных систем, соответствующие выраженной переактивации, что является неспецифической основой предболезни [11].

При нарушении функции щитовидной железы типичным является синдром нарушения функционирования центральной нервной системы с появлением психоэмоциональных отклонений. У многих пациентов с компенсированным на заместительной гормонотерапии гипотиреозом могут сохраняться жалобы тревожно-депрессивного характера. В исследовании Русиновой И.А. с соавт. показано, что у пациентов с компенсированным на тироксине гипотиреозом имеет место тенденция к увеличению выраженности депрессии при более высоких уровнях ТТГ. Установлено, что достижение низконормального уровня ТТГ (менее 2,5 мМЕ/л) не способствует полной ликвидации психоэмоциональных нарушений [12].

В перекрестном исследовании А.В. Подзолкова и соавт. также подтверждены описанные выше результаты. У пациенток разного возраста с медикаментозно компенсированным гипотиреозом без клинически значимых сопутствующих заболеваний была проведена оценка состояния психоэмоционального статуса и соматических проявлений гипотиреоза с учетом уровня ТТГ. В ходе исследования после первичного сбора данных производилось индивидуальное для каждой пациентки изменение дозы принимаемого тироксина (увеличение и снижение) с целью изменения их тиреоидного статуса и перехода из исходно низконормального ТТГ в группу высоконормального или наоборот. Согласно полученным данным, уровень манифестных тревожных и депрессивных состояний был выше в группе женщин с высоконормальным уровнем ТТГ (опросник SF 36). Субклинические расстройства присутствовали среди пациенток как с низконормальным, так и высоконормальным уровнем ТТГ. Сравнение соматических проявлений показало, что в группе с высоконормальным уровнем ТТГ чаще встречались такие симптомы, как запоры и чувство огрубения кожных покровов. В обеих группах с одинаковой частотой присутствовали парестезии слабой степени, отечность лица и периорбитальной области в утренние часы, похолодание кожи, сухость кожи, плохая переносимость холода. Пациентки обеих групп не отмечали снижения слуха, чувства «ползания мурашек» по коже и уменьшения потливости [13].

Большой интерес представляет изучение циркадианной и индивидуальной вариабельности уровней ТТГ и свободного Т4 при СКГ. У пациентов разного возраста с СКГ отмечено снижение концентрации ТТГ в дневное время на 28,5 % по сравнению с его утренними значениями (медиана ТТГ утром – 5,83 мЕд/л, в дневные часы – 3,79 мЕд/л, $p=0,0001$) на фоне статистически незначимых изменений свободного Т4 [14].

Накопленные на сегодняшний день данные о влиянии уровня ТТГ на состояние регуляторных систем организма у пациентов с нормальным уровнем тиреоидных гормонов позволяют сделать предварительный вывод о наличии преимущества у низконормального диапазона ТТГ. Также можно с высокой долей вероятности предполагать, что высоконормальный диапазон ТТГ является предиктором манифестного гипотиреоза и ассоциированных с ним осложнений. Однако имеющиеся в настоящее время научные данные далеко не в полной степени дают представление о патофизиологических механизмах, задействованных в развитии отклонений при изменениях уровня данного гормона. Для дальнейшего развития этого вопроса считаем актуальным проведение крупных научных многоцентровых отечественных исследований с высоким уровнем доказательности в следующих направлениях: уточнение механизмов влияния разных уровней ТТГ на фоне нормального уровня Т4 и Т3 на регуляторные системы организма (центральная нервная

система, углеводный обмен, регуляция водно-электролитного обмена, регуляция артериального давления, липидного обмена, функция эндотелия, регуляция свертывающей системы крови, функций желудочно-кишечного тракта, микрофлоры кишечника и др.); дальнейшее изучение вопроса экономической целесообразности сужения референсного диапазона ТТГ; уточнение референсных значений ТТГ для людей разного пола, возраста, этнической принадлежности; в дальнейшем разработка отечественных клинических рекомендаций с новыми индивидуальными целевыми значениями ТТГ для пациентов с учетом сопутствующей патологии и сердечно-сосудистых рисков.

Список литературы

1. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации 2013 года // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т.9. – № 4. – С. 10-14.
2. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему // Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2016. – № 1. – С. 6-8.
3. Жукова Л.А. Разработка программы обучения больных с различными заболеваниями щитовидной железы и оценка ее эффективности. / Л.А. Жукова, Н.С. Андреева, А.А. Гуламов, А.Е. Смирнова // Вестник медицинского стоматологического института. – 2009. – № 1. – С. 21-23.
4. Жукова Л.А. Клинико-нозологические особенности госпитализированных больных с тиреопатиями в условиях многопрофильной больницы г. Тулы (2004-2010 гг.) / Л.А. Жукова, Е.В. Тимощенко, Ю.В. Бурякова // Академический журнал западной Сибири. – 2012. – № 3. – С. 34-35.
5. Подзолков А.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5. – № 2. – С. 4-16.
6. Пахомова Е.А. Медико-демографическая и клиническая характеристика госпитализированных больных с эндокринной патологией / Е.А. Пахомова, Н.С. Андреева, Л.А. Жукова, А.А. Гуламов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24784> (дата обращения: 04.06.2017).
7. Свиридонова М.А. Возможные последствия сужения референсного интервала для уровня ТТГ / М.А. Свиридонова, А.В. Ильин, Г.С. Колесникова, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5. – № 2. – С. 30-33.

8. Смирнова А.Е. Распространенность осложнений у госпитализированных больных тиреопатиями / А.Е. Смирнова, Л.А. Жукова, А.А. Гуламов // Вестник медицинского стоматологического института. – 2008. – № 4. – С. 51-52.
9. Некрасова Т.А. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечнососудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова, Л.В. Казакова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т.10. – № 2. – С. 16-21.
10. Нотова С.В. Сравнительная характеристика неспецифических адаптационных реакций у женщин с узловым коллоидным эутиреоидным зобом и разнонормальным тиреоидным статусом / С.В. Нотова, С.В. Мирошников, А.Б. Тимашева, И.Э. Алиджанова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 276-280.
11. Мирошников С.В. Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко- и низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу / С.В. Мирошников, С.В. Нотова, О.В. Кван // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 12 (131). – С. 293-296.
12. Русинова И.А. Психоэмоциональный статус у пациентов с высоко и низконормальным уровнем ТТГ / И.А. Русинова, Е.Н. Смирнова, О.А. Мудрова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – № 4-2. – С. 183-185.
13. Подзолков А.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6. – № 4. – С. 58-68.
14. Свиридонова М.А. Циркадианная и индивидуальная вариабельность уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у лиц с субклиническим гипотиреозом / М.А. Свиридонова, В.В. Фадеев, А.В. Ильин // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6. – № 3. – С. 35-41.