

ПО МАТЕРИАЛАМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ФРАНЦУЗСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО СУБКЛИНИЧЕСКОМУ ГИПОТИРЕОЗУ

Заказчик: Группа по исследованию щитовидной железы Французского общества эндокринологов — *Groupe de recherche sur la thyroïde (GRT de la Societe francaise)*.

Руководитель проекта: доктор Филипп Бланше (*Dr Philippe Blanchard*), руководитель общества клинических исследований (*Президент: Pr. Recherche*).

Список авторов

Автор: профессор Жан-Луи Шлингер (*Pr Jean-Louis Schlienger*).

Соавторы: доктор Д. Лютон (*Dr D. Luton*), доктор М. Вайлл (*Dr M. Weill*), доктор Ж.-П. Капу (*Dr J.-P. Carroen*), профессор Р. Сапин (*Pr R. Sapin*), профессор П. Николи-Сире (*Pr P. Nicolli-Sire*), доктор Ф. Бланше (*Dr P. Blanchard*).

Утверждено Коллегией HAS в апреле 2007.

Рекомендации доступны на сайте www.has-sante.fr

1. Вступление

1.1. Определение субклинического гипотиреоза

Субклинический гипотиреоз определяется как увеличение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного Т4 (fT4).

1.2. Авторы рекомендаций

Рекомендации были написаны научно-исследовательской группой по изучению щитовидной железы (ЩЖ), являющейся подразделением Французского общества эндокринологов, при содействии и финансировании HAS.

1.3. Цели и задачи рекомендаций

Цели создания рекомендаций:

- а) уточнение представления о субклиническом гипотиреозе и его связи с клиническими и лабораторными симптомами;
- б) оценка необходимости своевременного выявления субклинического гипотиреоза и его внедрение;
- в) оценка необходимости лечения субклинического гипотиреоза и определение показаний;
- г) рационализация применения лабораторных исследований (ТТГ и fT4).

Основные цели

1. Снижение заболеваемости манифестным гипотиреозом (на данный момент распространенность

оценивается в 3,4–10%) за счет улучшения диагностики и ведения пациентов с субклиническими формами.

2. Ограничение использования заместительной терапии.

3. Снижение количества дополнительных исследований, не являющихся необходимыми.

Задачи рекомендаций

А. Оценка уровня ТТГ, заболеваемости субклиническим гипотиреозом, предрасполагающих факторов и факторов риска его трансформации в манифестный гипотиреоз.

Б. Клинические и параклинические признаки.

В. Лечение: положительные последствия и риски, ведение пациентов без лечения.

Г. Частные случаи (беременность, пожилые пациенты).

Лечение детей с гипотиреозом имеют свои особенности и не рассматривается в настоящих рекомендациях.

1.4. Целевая аудитория

Данные рекомендации предназначены для практикующих врачей, прежде всего, тех специальностей, которые осуществляют первичный прием пациентов (терапевты, эндокринологи, акушеры-гинекологи, педиатры), а также для акушерок и биологов.

1.5. Методика работы и градации рекомендаций

Рекомендации основаны на анализе современных данных, который был выполнен научно-исследовательской группой по изучению щитовидной железы по методике, описанной в Методологической базе по их реализации во Франции (1999).

В соответствии с полученными данными рекомендации были разделены на следующие группы:

А. Рекомендации **класса А** основаны на научных работах, содержащих данные исследований

с высокой степенью доказательности, например крупные рандомизированные исследования без систематических ошибок, мета-анализы контролируемых рандомизированных исследований, анализ гипотез, основанный на проведенных крупных исследованиях (уровень достоверности 1).

Б. Рекомендации **класса В** основаны на научных предположениях, представленных исследованиями со средним уровнем доказательности, например небольшие сравнительные рандомизированные исследования, нерандомизированные сравнительные исследования, когортные исследования (уровень достоверности 2).

В. Рекомендации **класса С** основаны на исследованиях низкого уровня доказательности, например исследования типа случай—контроль (уровень достоверности 3), описания серии случаев (уровень достоверности 4).

Г. Несмотря на некоторые упущения, представленные рекомендации отвечают всем профессиональным требованиям. Неклассифицированные рекомендации основаны на согласительном мнении экспертов. Отсутствие уровня доказательности еще не говорит о том, что данные рекомендации не уместны или не полезны. Наоборот, это только стимулирует проведение дополнительных исследований.

1.6. Актуальность

Об актуальности проблемы свидетельствует большое количество публикаций в течение последних 3 лет, в которых представлены современные данные и которые говорят о растущем интересе к данной форме гипотиреоза.

2. Диагностика

Субклинический гипотиреоз (бессимптомный, скрытый) определяют как увеличение концентрации ТТГ более чем 4 мЕд/л, подтвержденное повторно через месяц после первого исследования и не сопровождающееся изменением содержания св. Т4, при наличии или отсутствии клинических симптомов гипотиреоза.

Само по себе изолированное повышение уровня ТТГ, особенно у пациентов, обследованных или леченных моноклональными антителами или страдающих заболеванием, сопровождающимся образованием ревматоидного фактора, позволяет задуматься о лабораторном артефакте.

Для определения этиологии заболевания может быть использовано исследование крови на аутоантитела к тиреопероксидазе (ТПО). Повышенные титры антител говорят о риске трансформации в манифестный гипотиреоз (класс В).

3. Эпидемиология

3.1. Заболеваемость

Заболеваемость субклиническим гипотиреозом варьирует в зависимости от учитываемого в исследованиях уровня ТТГ, пола, возраста и географического региона. Так, во французской популяции 1,9% мужчин и 3,3% женщин имеют субклинический гипотиреоз (по данным SUVIMAX). Более высокая заболеваемость отмечается у женщин старше 60 лет, а также в случаях гипотиреоза в анамнезе или лечения рядом препаратов (амиодарон, литий, интерферон или другие цитокины).

3.2. Течение заболевания

Около трети случаев субклинического гипотиреоза переходит в манифестную форму. Еще у трети пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ спонтанно вернется к нормальным значениям. Заболеваемость манифестным гипотиреозом составляет менее 1/1000 у мужчин и не превышает 4/1000 у женщин. На первоначальном этапе при подъеме ТТГ наличие антител к ТПО является важным фактором развития манифестного гипотиреоза.

4. Проявления субклинического гипотиреоза

Многочисленные исследования на группах пациентов, имеющих уровень ТТГ более 10 мЕд/л, позволили выявить клинические и лабораторные нарушения функционирования различных органов и систем при субклиническом гипотиреозе.

4.1. Клинические симптомы

Исходя из названия заболевания — субклинический гипотиреоз — очевидно, что выявление клинических симптомов, которые являются неспецифическими, проблематично:

- а) влияние на сердечно-сосудистую систему минимальны, проявляются нарушением диастолической функции и снижением сократительной способности миокарда; подвергаются обратному развитию при лечении (класс В). Исследования выявили увеличение риска развития сердечной недостаточности у пациентов 70–79 лет с содержанием ТТГ более 7 мЕд/л. Субклинический гипотиреоз рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистой патологии при содержании ТТГ 10 мЕд/л и выше;
- б) данные, касающиеся нервно-психического статуса и качества жизни пациентов, противоречивы. Не существует четкого описания их изменений у пациентов с ТТГ < 10 мЕд/л (класс В);
- в) не было выявлено каких-либо изменений костной ткани (класс А);

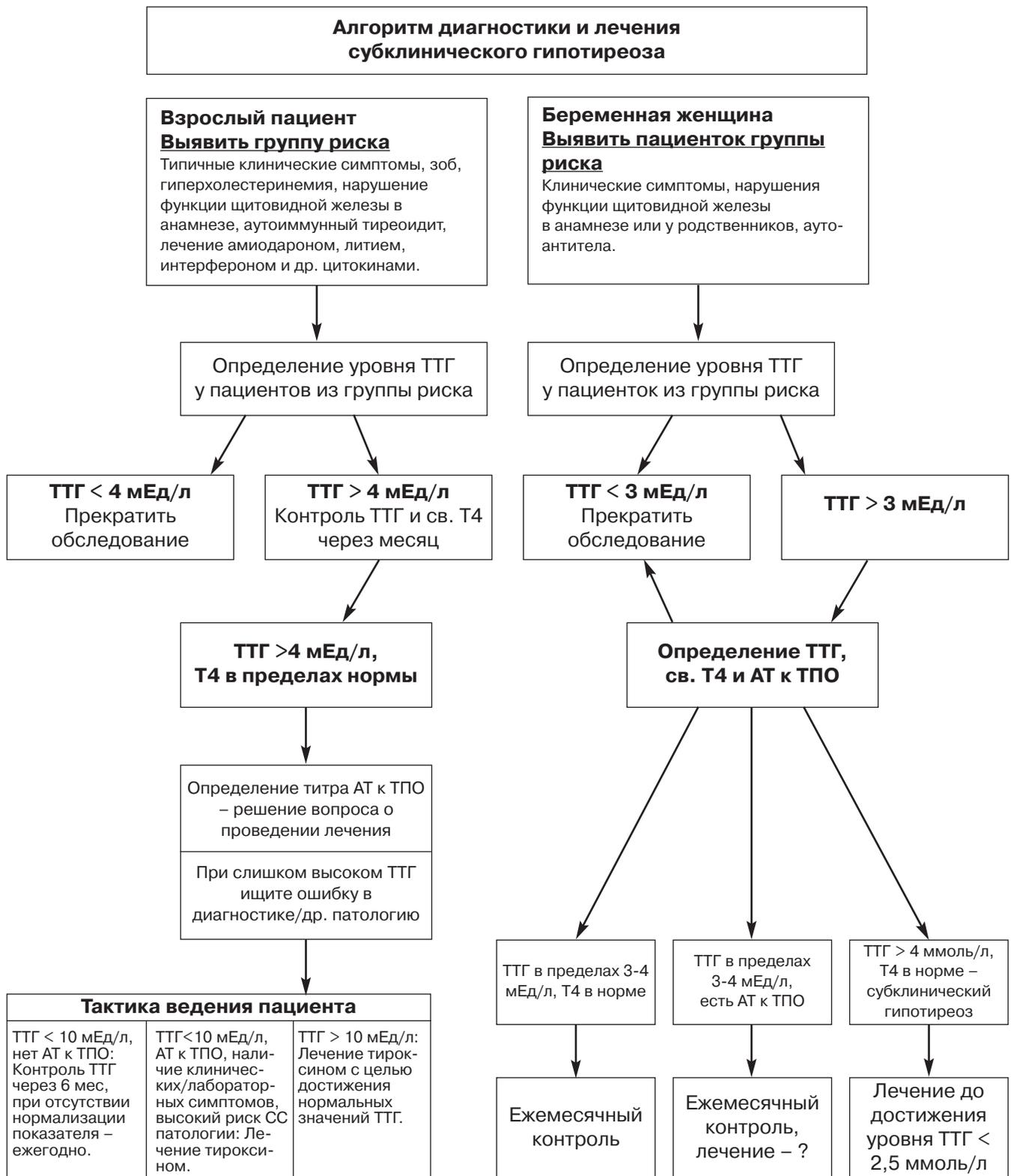


Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска и тактика лечения.

г) изменения в мышечной системе также являются неспецифическими и субклиническими (класс В).

4.2. Лабораторные данные

Лабораторные проявления ограничиваются нарушениями липидного обмена (повышение содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности), подвергающимися обратному развитию при лечении заболевания. Эти изменения незначительны при содержании ТТГ < 10 мЕд/л (класс В).

5. Преимущества и риски лечения

5.1. Влияние лечения на клинические и лабораторные симптомы заболевания

Многие рандомизированные исследования на небольших группах пациентов с содержанием ТТГ 10 мЕд/л и выше, получающих левотироксин, не выявили существенных положительных результатов лечения. Левотироксин улучшает клиническую симптоматику и качество жизни не более, чем плацебо (класс В). Кроме того, не существует ни клинических, ни лабораторных положительных эффектов от лечения левотироксином пациентов с субклиническим гипотиреозом и уровнем ТТГ < 10 мЕд/л (класс В). Лечение пациентов с наличием повышенных титров аутоантител к ТПО при субклиническом гипотиреозе для предотвращения его трансформации в манифестную форму дискуссионно (класс А). Не было отмечено побочных эффектов приема левотироксина в терапевтических дозах, в том числе со стороны костной ткани, до нормализации уровня ТТГ (класс А).

5.2. Показания к лечению

Положительные эффекты от лечения тиреоидными гормонами зависят от исходного уровня ТТГ, клинической картины, лабораторных данных и риска трансформации в манифестную форму. Для достижения положительной динамики рекомендована следующая тактика ведения пациентов:

- 1) высокий риск трансформации в манифестную форму (ТТГ > 10 мЕд/л и/или в наличии аутоантитела к ТПО): рекомендуется проведение лечения;
- 2) низкий риск перехода в манифестную форму (ТТГ < 10 мЕд/л, аутоантитела к ТПО отсутствуют): рекомендовано определение ТТГ 1 раз в полгода;
- 2) неясная ситуация (ТТГ в пределах 4–10 мЕд/л): назначение лечения возможно:
 - а) при наличии аутоантител к ТПО или клинических проявлений, характерных для гипотиреоза (средняя степень риска перехода в манифестную форму),

- б) при гиперхолестеринемии.

Лечение проводится левотироксином, который назначается в постепенно увеличивающейся дозе до нормализации уровня ТТГ. Постепенное увеличение дозировки проводится с целью снижения риска побочных сердечно-сосудистых эффектов.

6. Диагностика

Скрининг на субклинический гипотиреоз не рекомендован (класс А).

Целенаправленное исследование по выявлению заболевания проводится у пациентов из групп риска:

- а) женщины старше 60 лет, имеющие гипотиреоз в анамнезе;
- б) пациенты с аутоантителами к ТПО;
- в) больные, перенесшие хирургическое или лучевое лечение заболеваний щитовидной железы или других органов шеи;
- г) пациенты, получающие лечение некоторыми препаратами (амиодарон, литий, интерферон или другие цитокины).

7. Субклинический гипотиреоз и беременность

Выявление субклинического гипотиреоза у беременных проблематично в связи с физиологическими колебаниями уровня ТТГ во время беременности.

При наличии отклонений в содержании ТТГ во время беременности при приеме препаратов йода в рекомендованных дозах, следует достичь уровня ТТГ менее 4 мЕд/л вне зависимости от иммунологического статуса. При содержании ТТГ более 3 мЕд/л необходимо проконтролировать состояние функционирования щитовидной железы через 1 мес и наличие аутоантител к ТПО. Скрининг субклинического гипотиреоза у беременных и женщин репродуктивного возраста не рекомендуется. Целенаправленное выявление проводится в следующих случаях (класс А):

- а) наличие клинических признаков, таких, как зоб;
- б) наличие аутоиммунных заболеваний, таких, как сахарный диабет 1-го типа;
- в) наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы или отягощенная наследственность: нарушения функции, хирургические вмешательства, наличие аутоантител.

Во время беременности для выявления субклинического гипотиреоза используют определение содержания ТТГ и fT4. В послеродовом периоде применяется исключительно целенаправленное выявление (см. выше).

Заболеваемость субклиническим гипотиреозом среди беременных составляет 2–3%. Субклинический гипотиреоз может сочетаться с увеличением риска возникновения ретроплацентарной гематомы, а также преждевременных родов и респираторного дистресс-синдрома новорожденных (класс В).

Пока алгоритм лечения нарушения функции щитовидной железы во время беременности разработан не окончательно, и оно осуществляется в том случае, если содержание ТТГ превышает 4 мЕд/л. Его целью является поддержание концентрации ТТГ в пределах нормальных значений (<2,5 мЕд/л) (класс В).

8. Субклинический гипотиреоз у пожилых пациентов

Хотя распространенность субклинического гипотиреоза очень велика среди пожилых женщин, нет смысла в проведении скрининговых исследований у пациентов старше 65 лет при отсутствии у них в анамнезе нарушений функции щитовидной железы. Клинические и лабораторные данные, ответ на получаемую терапию у этой категории пациентов не имеют никаких особенностей, поэтому для них справедливы рекомендации, описанные выше.

Послесловие

Отношение к субклиническому гипотиреозу свое чуть ли не у каждого. Это практически неизбежно при отсутствии надежной доказательной базы в отношении ключевого вопроса, лечить или не лечить субклинический гипотиреоз, на который почему-то наложился вопрос, что есть нормальный уровень ТТГ, и еще более витиеватый, каким поддерживать уровень ТТГ при заместительной терапии ги-

потиреоза. Деваться в этой ситуации практическому врачу просто некуда, и для него пока сложно создать четкие, незыблемые и однозначные рекомендации на этот счет, как бы этого ни хотелось. Представленные рекомендации, пожалуй, еще больше рассеют надежды читателей на то, что в этом вопросе есть хоть какое-то единство. Но, с другой стороны, если мы взяли за правило строить идеологию на принципах доказательной медицины – по-другому не получается. Возможно, читателю покажутся странными или даже устаревшими рекомендации по лечению субклинического гипотиреоза у беременных, на которые ориентируют французских эндокринологов, в то время как уже изданы международные рекомендации по патологии ЩЖ во время беременности, где провозглашается точка разделения для ТТГ в 2,5 мЕд/л. Тем не менее, если не идти на поводу у своих клинических ощущений (мне тоже хочется в этом вопросе поддержать эту точку зрения), то доказательность этого положения, увы, преимущественно базируется на экспертных мнениях. Кстати, перед нами та самая ситуация, когда экспертное мнение столь овладело умами, что это, ни много ни мало, препятствует проведению научных исследований. И, правда, провести проспективное исследование, в которые войдут беременные с подозрением на гипотиреоз, к тому же не получающие заместительной терапии (пусть превентивной), сейчас очень сложно.

Мне кажется, что достаточно оригинальное представление субклинического гипотиреоза этими рекомендациями будет всем нам полезно. Кроме того, как показывают последние данные, в том числе и собственные, здоровый консерватизм, присущий этому документу, более чем уместен, и во многих случаях он еще отстоит свои позиции.

В.В. Фадеев