

Оригинальные работы

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТЕРИОЗА

Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (заведующий – академик РАН и РАМН Дедов И.И.)

Цель. Изучение естественного течения субклинического гипотиреоза и оценка факторов риска его перехода в явный. В исследовании были включены 87 пациентов (12 мужчин, 75 женщин) со спонтанно развившимся повышением уровня ТТГ при нормальном уровне свободного Т4; никто из них до этого не получал терапию препаратами тиреоидных гормонов, йода, а также тиреостатическую терапию, лечение радиоактивным йодом и не имел хирургических вмешательств на щитовидной железе. **Результаты.** Наиболее значимыми факторами риска развития явного (манифестного) гипотиреоза (повышенный ТТГ и сниженный Т4) были носительство антител к щитовидной железе (отношение шансов – 3,99), а также относительно высокий исходный уровень ТТГ (>8 мЕд/л) (отношение шансов – 4,77). Возраст и пол пациентов, а также продолжительность анамнеза СГ не оказывала значимого влияния на вероятность развития явного гипотиреоза. **Заключение.** Хотя работа не рассматривает проблемы заместительной терапии субклинического гипотиреоза, при решении вопроса о ее целесообразности могут учитываться такие прогностические факторы, как носительство антител к щитовидной железе и уровень ТТГ.

Natural Course of Subclinical Hypothyroidism

J.P. Sytch, V.V. Fadeev, G.A. Melnichenko

Department of Endocrinology of Moscow Medical Academy

Objectives of this retrospective study were to evaluate the natural course of subclinical hypothyroidism (SH) and to estimate possible predictable factors of overt hypothyroidism. Population of the study was selected from the patients with spontaneously elevated thyrotropin (TSH) and normal free thyroxin (fT4) levels. Overall 87 patients (12 male, 75 female) with SH without any therapy with thyroid hormones or iodide drugs or without previous thyroid surgery, thyrostatic therapy, or radioactive iodine therapy were included in the analysis. Results: the main risk factors of overt hypothyroidism in this population were positive thyroid antibodies (odds ratio = 3.99) and high initial level of TSH (>8 mU/l) (odds ratio = 4.77). Patient's age, gender or duration of SH did not affect significantly the risk of overt hypothyroidism. **Conclusions:** rational substitutive therapy with thyroid hormones was not discussed in this study, however the data suggest that positive thyroid antibodies and relatively high TSH level may be useful to decide upon such therapy in individuals with SH. **Key words:** hypothyroidism, Hashimotos, thyroiditis, thyrotropin.

Введение

Субклинический гипотиреоз (СГ) – синдром, характеризующийся изолированным повышением уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) при нормальном уровне свободного тироксина (fT4). Распространенность СГ существенно выше таковой для манифестного гипотиреоза, достигая по некоторым данным 15% среди пожилых людей [2, 5]. Вместе с этим вопрос о целесообразности заместительной терапии СГ в связи с отсутствием длительных проспективных исследований, изучающих отдаленный прогноз, остается открытым. В качестве одного из аргументов в пользу назначения заместительной терапии L-T4 рассматривается риск перехода СГ в манифестный. Целью представленной ретроспективной работы была оценка естественного течения спонтанно развившегося (в результате аутоиммунного тиреоидита) СГ и факторов риска его перехода в манифестный гипотиреоз.

Пациенты и методы

Для проведения ретроспективного анализа по оценке естественного течения СГ были отобраны данные из амбулаторных карт и историй болезней пациентов, находящихся под наблюдением в клинике эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова по поводу спонтанно развившегося субклинического гипотиреоза. Всего в анализ были включены данные 87 пациентов (12 мужчин и 75 женщин). Критериями включения в исследование:

- изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне fT4;
- наличие данных о повторных определениях уровней ТТГ и fT4 на протяжении анамнеза;
- отсутствие приема препаратов тиреоидных гормонов.

Критериями исключения:

- оперативные вмешательства на щитовидной железе в анамнезе;

– терапия тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом в анамнезе;

– прием препаратов тиреоидных гормонов и/или йодсодержащих препаратов.

Уровень ТТГ (норма – 0,4–4 мЕд/л) и fT4 (норма – 11,5–23,2 пмоль/л) оценивался иммунохемилюминисцентным методом наборами “Immulite” на автоматическом анализаторе (DPC, Лос-Анджелес, США). У пациентов с наиболее длительным катамнезом (до 13 лет) исследования могли проводиться другими методами, в том числе в других лечебно-диагностических учреждениях. Определение антител к щитовидной железе (АТ-ЩЖ) на протяжении достаточно длительного времени катамнеза пациентов проводилось различными методами, при этом у части пациентов речь шла об определении уровня АТ-ТПО, а у части – АТ-ТГ.

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и BIOSTATISTICA 4.03 (S.A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык – “Практика”, 1998). Кумулятивная частота новых случаев развития явного гипотиреоза рассчитывалась с использованием анализа выживаемости (логранговый критерий) с построением кумулятивных кривых Каплана – Майера. Сравнение групп по количественным параметрам проводилось с использованием критерия Крускала – Уолиса (H) для множественных сравнений и критерия Манна – Уитни (T) для сравнения двух групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Количественные значения представлены как Me (25%; 75%) (медиана (1-й и 3-й квартили)).

Результаты

В исследование было включено 87 пациентов со спонтанно развившимся СГ (12 мужчин и 75 женщин) в возрасте от 18 до 97 лет. Медиана возраста пациентов на момент выявления СГ составила 54 [47, 63] года. Распределение пациентов с СГ по возрасту представлено на рисунке 1. Хотя представленное исследование не является эпидемиологическим, на графике отчетливо видно, что основную часть пациентов с СГ составили лица в возрасте от 41 до 70 лет. Соотношение мужчин и женщин со спонтанно развившимся СГ в общей выборке пациентов составило 1 : 7,8 (11 : 76). По данным различных популяционных исследований частота встречаемости СГ у мужчин и женщин различна и отношение этой частоты составляет от 1 : 3 [7] до 1 : 6 [6].

В зависимости от исходов СГ, на протяжении периода наблюдения пациенты были разделены на три группы:

1) с манифестировавшим явным гипотиреозом (n = 29; 33%)

2) с транзиторным СГ, у которых спонтанно нормализовался уровень ТТГ (n = 14; 16%).

3) с сохраняющимся СГ (n = 44; 51%).

В двух последних группах заключительное обследование проводилось непосредственно перед началом обработки данных. У части пациентов из первой группы факт перехода СГ в манифестный мог быть зафиксирован в прошлом, что и характеризует представленную работу как ретроспективную. Период наблюдения пациентов составил в среднем 16,7 мес, а медиана периода наблюдения – 7 мес [5, 16]. Минимальный период наблюдения в выборке составил 3 месяца, а максимальная продолжительность наблюдения – 156 мес (13 лет). В группе манифестировавшего гипотиреоза медиана периода наблюдения составила 8 мес [6, 25], в группе транзи-

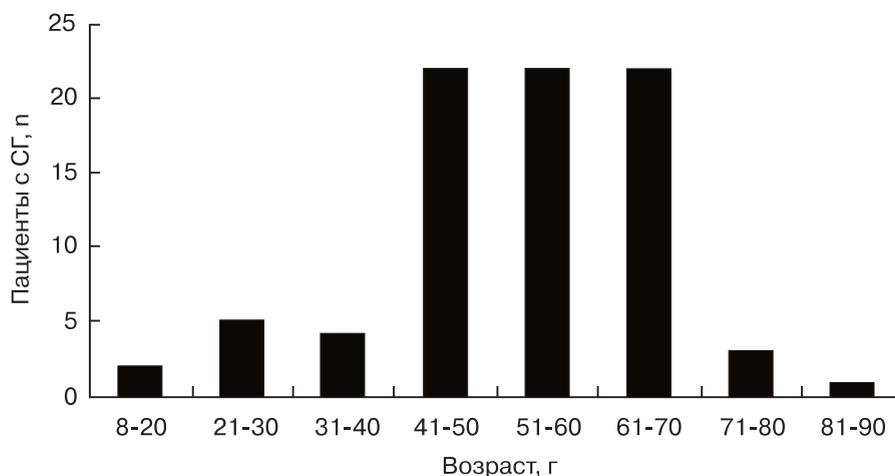


Рис. 1. Распределение пациентов с СГ по возрасту.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА СЫЧ Ю.П., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.

Таблица 1. Исходные параметры пациентов с манифестировавшим гипотиреозом, сохранившимся СГ и транзиторным СГ (Ме - 0,25; 0,75)

Параметр	СГ (n = 44)	Манифест (n = 29)	Эутиреоз (n = 14)	p
Исходный ТТГ (мЕд/л)	6,5 * [5,4; 7,96]**	8,8 * [7,23; 13,8] **	5,5 [4,9; 6,9]*	0,001* 0,002**
Возраст (годы)	53 [46,3; 61]	52 [45;62]	56,5 [50,3; 64,5]	0,501
Пол (ж/м) , (n)	36/5	23/3	12/2	0,834
Обнаружение АТ-ЩЖ (n)	7***	10***	1***	0,033***
Длительность анамнеза (мес)	8 [5; 13]	8,5 [6; 24]	6 [4;12]	0,834

1. Сравнение групп по уровню ТТГ на момент выявления СГ:

* Критерий Круаскала - Уоллиса (H) = 13,6; p = 0,001 (сравнение трех групп);

** T = 1,1; p = 0,002 (при сопоставлении группы с манифестировавшим гипотиреозом и группы с сохраняющимся СГ);

2. Сравнение трех групп по наличию АТ-ЩЖ:

*** $\chi^2 = 4,5$, p = 0,033.

3. Сравнение трех групп по возрасту: H = 1,4; p = 0,501.

4. Сравнение трех групп по длительности анамнеза СГ: H = 2,0; p = 0,367.

5. Сравнение двух групп (2 и 3) по полу: $\chi^2 = 0,44$, p = 0,834.

торного СГ – 6 мес [4, 12], а в группе с сохранявшимся СГ – 8 мес [5, 20, 75].

С целью выявления возможных предикторов перехода СГ в манифестный было проведено сравнение исходных параметров пациентов трех групп. Группы сравнивались по соотношению в них пациентов мужского и женского пола, по частоте обнаружения повышенных уровней антител к ЩЖ (АТ-ЩЖ, АТ-ТПО и/или АТ-ТГ), уровню ТТГ, возрасту на момент выявления СГ, а также по длительности анамнеза СГ. Результаты анализа представлены в таблице 1.

По результатам представленного анализа можно сделать вывод о том, что группы значительно различались между собой по исходному уровню ТТГ. В частности, в группе с манифестировавшим гипотиреозом уровень ТТГ в дебюте СГ был статистически значимо выше (8,8 [7,23; 13,8] мЕд/л), чем в группах пациентов с сохранившимся СГ (6,5 [5,4; 7,96] мЕд/л) или эутиреозом (5,5 [4,9; 6,9] мЕд/л) (H = 13,6; p = 0,001). Кроме того, исходный уровень ТТГ в группе манифестировавшего гипотиреоза (8,8 [7,23; 13,8] мЕд/л) был значимо выше, чем у лиц с сохранявшимся СГ (6,5 [5,4; 7,96] мЕд/л) (T = 1,1; p = 0,002). Зависимость течения СГ от исходного уровня ТТГ была также продемонстрирована в логарифмическом регрессионном анализе ($\chi^2 = 11,87$; p = 0,0003; отношение шансов – 4,77).

Кумулятивная частота новых случаев явного гипотиреоза рассчитывалась с использованием анализа выживаемости Каплана – Майера (логранговый критерий) (рис. 2). Через 60 мес наблюдения (4 года) явный гипотиреоз манифестировал у 50% пациентов

с уровнем ТТГ < 8 мЕд/л и у 83% пациентов с уровнем ТТГ > 8 мЕд/л (p = 0,003). С использованием точного двустороннего критерия Фишера мы сравнили частоту манифестации явного гипотиреоза в зависимости от исходного уровня ТТГ, разделив всю выборку пациентов с СГ на две группы: с исходным уровнем ТТГ менее 8 мЕд/л (n = 54) и с уровнем ТТГ более 8 мЕд/л (n = 33). В группе с ТТГ < 8 мЕд/л явный гипотиреоз развился у 18,5 % пациентов (10/54), в то время как в группе с ТТГ > 8 мЕд/л частота манифестации явного гипотиреоза составила 57,6% (19/33) (p < 0,0001) (отношение шансов – 2,71).

Аналогичная ситуация была обнаружена и в отношении распространенности носительства АТ-ЩЖ. Носительство АТ-ЩЖ статистически значимо чаще выявлялось среди лиц с манифестировавшим в дальнейшем гипотиреозом (10/29) по сравнению с пациентами, у которых СГ сохранялся (7/44) или был транзиторным (1/14) ($\chi^2 = 4,541$, p = 0,033). При проведении анализа выживаемости с построением кривых Каплана – Майера было выявлено, что через 60 мес наблюдения (4 года) частота новых случаев явного гипотиреоза среди пациентов с АТ-ЩЖ составила 82%, а среди пациентов без них – 27% (p = 0,00007) (рис. 3).

Мы сравнили частоту развития явного гипотиреоза за весь период наблюдения среди пациентов с СГ, в зависимости от носительства АТ-ЩЖ, при помощи двустороннего точного критерия Фишера. В группе пациентов с СГ и АТ-ЩЖ явный гипотиреоз развился в 43,3% (13/30) случаев, а в группе с СГ, но без АТ-ЩЖ всего в 1,7% (1/57) случаев (отношение шансов – 3,99) (p < 0,0001).

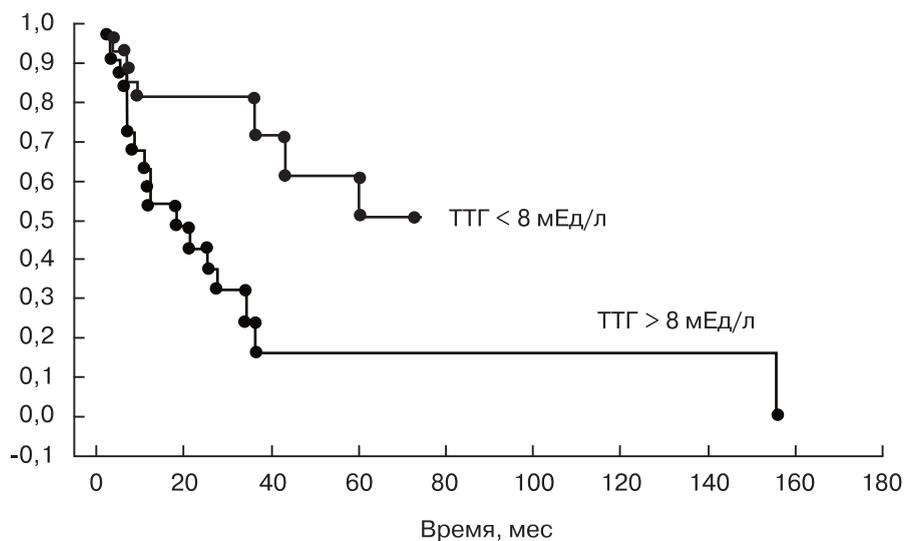


Рис. 2. Кумулятивная частота развития новых случаев явного гипотиреоза среди пациентов с СГ в зависимости от исходного уровня ТТГ.

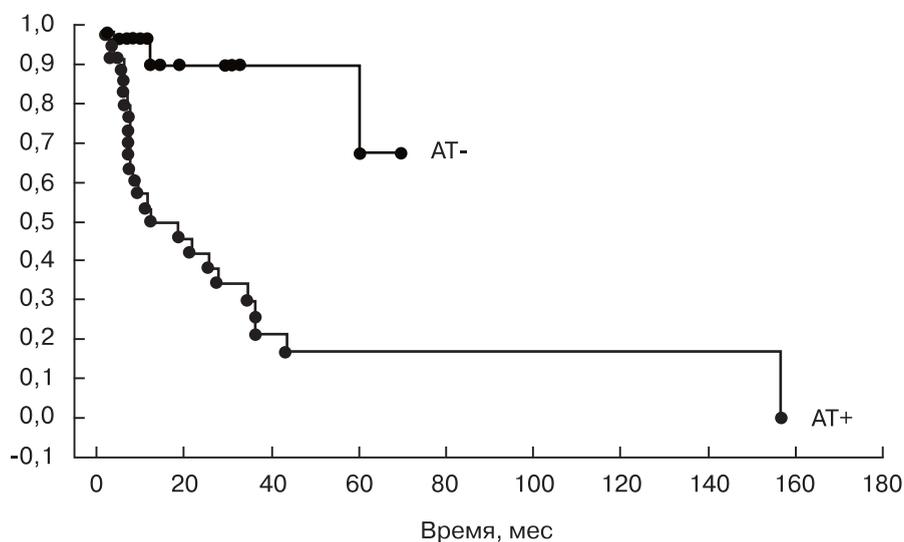


Рис. 3. Развитие манифестного гипотиреоза в зависимости от носительства антител к щитовидной железе.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что факторами риска перехода субклинического гипотиреоза в манифестировавший являются более высокий уровень ТТГ (условно – более 8 мЕд/л) и носительство АТ-ЩЖ. Возраст пациентов на момент выявления у них СГ и пол, по всей видимости, не являются значимыми факторами, определяющими исход СГ.

Обсуждение результатов

Проблема СГ, в связи с которой в последние годы все больше проводится обсуждение нормативов для уровня ТТГ, в целом относится к наиболее актуальным вопросам современной тиреологии. Она подробно обсуждалась в наших прошлых публикациях [1], поэтому здесь хотелось бы лишь расставить акценты относительно результатов этой небольшой работы.

Естественному течению СГ, а также определяющим его факторам, было посвящено достаточно

много исследований. Одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз СГ, служит носительство АТ-ЩЖ, которое является одним из маркеров АИТ. Так, в Викгемском исследовании, которое продолжалось 20 лет, было показано, что риск манифестации явного гипотиреоза увеличивается при наличии у пациента с СГ повышенного уровня АТ-ТПО. В этом исследовании риск развития манифестировавшего гипотиреоза составил 4,3% в год в группе пациентов с СГ и носительством антитирелидных антител, тогда как в группе с СГ при отсутствии антител этот показатель составил всего 2,6% в год. Спустя 20 лет наблюдений манифестировавший гипотиреоз развился у 55% и 33% пациентов в этих группах соответственно [7].

Другим фактором риска перехода СГ в манифестный является уровень ТТГ на момент выявления СГ. По данным того же Викгемского исследования этот риск находится в логарифмической зависимости

ти от исходного уровня ТТГ [8]. В недавнем многолетнем проспективном исследовании, включавшем в себя 82 женщины с СГ, было показано, что со временем явный гипотиреоз развивается только у части пациенток с изолированным повышением уровня ТТГ. У большей части пациенток спустя 10 лет уровень fT4 сохранялся в норме. Так, явный гипотиреоз не развился ни у одной женщины с уровнем ТТГ в пределах от 4 до 6 мЕд/л. При исходном уровне ТТГ в пределах 6–12 мЕд/л гипотиреоз манифестировал у 42,8 % женщин, а при уровне ТТГ более 12 мЕд/л – у 76,9% женщин. Риск развития явного гипотиреоза был закономерно выше у носительниц АТ-ТПО (58,5% против 23,2%; $p = 0,003$) [4]. В нашем исследовании мы выявили похожие закономерности.

Факторы, способствующие переходу СГ в манифестный, обсуждаются и исследуются, прежде всего, с практической точки зрения, поскольку они могут лежать в основе принятия решения о назначении L-T4 пациенту с СГ. Так, в исследовании Fatourechhi V. et al. (2003), включавшем данные о 2655 пациентах с уровнем ТТГ от 5,1 до 10,0 мЕд/л, основными аргументами для назначения врачами заместительной терапии оказался все тот же факт повышения уровня АТ-ТПО, а также степень повышения уровня ТТГ и уровень fT4. Кроме этого, L-T4 в два раза чаще назначался пациентам в возрасте 31–50 лет, чем в возрасте 61–80 лет.

В общем и целом такой подход соответствует клинической логике и согласуется с полученными нами данными. Тем не менее следует обратить внимание на то, что описанные факторы риска не следует абсолютизировать, поскольку перенос результатов как крупных популяционных исследований и более скромных работ, так и наше на какого-то одного конкретного пациента не всегда разумен. Так, носительство АТ-ТПО встречается при всех аутоиммунных заболеваниях, в том числе сопровождающихся транзиторным гипотиреозом (послеродовой, безболезной и цитокин-индуцированный тиреоидиты). Аналогичным образом транзиторный гипотиреоз при этих заболеваниях может быть не только субклиническим, но и манифестным со значительным снижением уровня Т4. Другими словами, вопрос о целесообразности заместительной терапии СГ необходимо обсуждать не только с учетом индивидуальных особенностей пациента (возраст, ТТГ и проч.), но и с учетом конкретного заболевания, в результате которого он развился.

“Пороговый” уровень ТТГ для назначения заместительной терапии при СГ многие авторы трактуют по-разному. Это связано с тем, что изменение

“точки разделения” групп по уровню ТТГ приводит к изменению объема выборок, что напрямую отражается на результатах статистической обработки. Уровень ТТГ более 10 мЕд/л (удобная цифра) многие рассматривают как показание для заместительной терапии. Мы оперировали цифрой 8 мЕд/л исключительно по упомянутой выше причине. Судя по всему, уже не вызывает сомнений, что увеличение уровня ТТГ от 4 до 10 мЕд/л и выше будет сопровождаться постепенным повышением вероятности манифестации явного гипотиреоза.

Среди прочего хотелось бы отметить, что такие факторы, как пол и возраст, по нашим данным, существенно не влияли на вероятность манифестации гипотиреоза, хотя распространенность АИТ (и соответственно вероятность наличия АИТ) существенно выше у женщин. Длительность катамнеза также не имела существенного значения, хотя, казалось бы, чем раньше у пациента выявлен повышенный ТТГ, тем быстрее процесс должен закончиться явным гипотиреозом. Таким образом, СГ гипотиреоз может не переходить в явный на протяжении многих лет и, видимо, даже десятилетий, то есть он совершенно не обязательно заканчивается снижением уровня Т4. Вопрос о том, имеет ли сам по себе СГ патологическое значение, выходит за рамки обсуждаемой работы.

Список литературы

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. 2-е изд. Москва: Соверо Пресс. 2004.
2. Bindels AJ, Westendorp RG, Frūlich M et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1999. V. 50. P. 217–220.
3. Fatourechhi V, Lankarani M, Schryver PG et al. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5,1 – 10,0 mIU/L) // Mayo Clin. Proc. 2003. V. 78. P. 554–560.
4. Huber G, Staub JJ, Meier C et al. Preospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism; prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 3221–3226.
5. Lerch M, Meier C, Staub JJ Is there a need for treatment in subclinical hypo- and hyperthyroidism? // Ther. Umsch. 1999. V. 56. P. 369–373.
6. Nyström E, Caidahl K, Fager G et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1988. V. 29. P. 63–75.
7. Vanderpump MP, Tunbridge W-MG, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. // Clin. Endocrinol. 1995. V. 43. P. 55–68.