

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 616.441-002:615.252.065

DOI: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81859

ГАЛИЦКАЯ В.В. (ORCID: 0000-0001-9979-6528)

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев, Украина

## СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРТИРЕОЗ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

### Обзор руководства Европейской тиреодной ассоциации 2015 года «Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism»

**Резюме.** В статье обсуждаются рекомендации Европейской тиреодной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипертиреоза.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

#### Введение

Одним из самых распространенных и широко используемых тестов для выявления пациентов с патологией щитовидной железы (ЩЖ) является определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Клинические проявления дисфункции ЩЖ не всегда строго специфичны (например, артериальная гипертензия может встречаться и при гипотиреозе, и при тиреотоксикозе), и зачастую только лабораторная диагностика может помочь в постановке окончательного диагноза.

Исследование ТТГ на скрининговом этапе выявления наличия или отсутствия функциональных нарушений ЩЖ признано в мире оптимальным и достаточным. Оценка отклонения уровня гормона в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия беременности позволяет выделить тех пациентов, у которых мы можем предположить наличие тиреотоксикоза (субклинического или манифестного) или гипотиреоза (центрального) в случае выявления сниженного уровня ТТГ. В случае повышения уровня ТТГ предполагается наличие гипотиреоза (субклинического или манифестного).

Для постановки окончательного диагноза и выбора тактики лечения проводится определение уровней периферических гормонов ЩЖ с учетом наличия антител, которые помогают провести дифференциальную диагностику тиреотоксикоза или центрального гипотиреоза, субклинической или манифестной формы заболевания при сниженном уровне ТТГ, а при повышенном уровне ТТГ поставить диагноз субклинического или манифестного гипотиреоза.

На сегодняшний день одной из проблемных тем в эндокринологии остаются варианты дисфункции ЩЖ, которые относятся к категории субклинических форм: субклинический тиреотоксикоз и гипотиреоз. В данных ситуациях перед специалистом всегда возникает целый ряд вопросов, на которые до сегодняшнего

Адрес для переписки с автором:  
Галицкая Вита Владимировна  
E-mail: vita.galitskaya@synevo.uq

© Галицкая В.В., 2016  
© «Международный эндокринологический журнал», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

дня нет окончательных ответов: связана ли клиническая картина с патологией ЩЖ и необходимо ли ее лечить, если да, то как? Ведь уровни периферических гормонов, которые ответственны за развитие клинической картины заболевания, находятся в пределах референтных значений, имеют место только отклонения уровня ТТГ.

В настоящий момент субклинический тиреотоксикоз является серьезной медицинской проблемой и ассоциирован с повышенной смертностью, риском фибрилляции предсердий, слабоумием и болезнью Альцгеймера, потерей костной массы.

В данной статье вниманию эндокринологов предлагаются рекомендации руководства Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association, ETA) по диагностике и лечению пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ), опубликованные в 2015 году и ставшие результатом большой работы особой группы специалистов в данной области. Уровень доказательности каждой рекомендации дан в соответствии с мировыми стандартами: качество выражено в плюсах (+ — низкое, ++ — умеренное, +++ — высокое), сила: 1 — строгая, 2 — слабая. С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте European Thyroid Journal.

## Эндогенный субклинический гипертиреоз

Эндогенный субклинический гипертиреоз может быть результатом болезни Грейвса, автономно функционирующего узла ЩЖ и многоузловой зоба. Диагностика основывается на выявлении постоянно сниженного (субнормального) уровня ТТГ при уровне свободных гормонов ЩЖ, соответствующем референтным пределам.

Большое количество проспективных когортных исследований показывает, что ЭСГ связан с повышенным риском смерти от ишемической болезни сердца, случаев фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышением общей смертности у пациентов с уровнем ТТГ < 0,1 мМЕ/л (степень

2 ЭСГ). Поэтому, несмотря на отсутствие рандомизированных проспективных исследований, есть свидетельства того, что лечение ЭСГ показано пациентам старше 65 лет со 2-й степенью ЭСГ, для того чтобы избежать серьезных сердечно-сосудистых последствий, переломов и риска прогрессирования заболевания до манифестного гипертиреоза. Лечение может быть рассмотрено у больных старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л (1-я степень ЭСГ), так как ЭСГ связан с повышенным риском фибрилляции предсердий, а также может быть оправданным у пациентов в возрасте до 65 лет со 2-й степенью ЭСГ из-за риска прогрессирования, особенно при наличии симптомов и/или базовых факторов риска или сопутствующих заболеваний. Нет данных о целесообразности лечения бессимптомных молодых пациентов с 1-й степенью ЭСГ. Таких больных следует наблюдать без лечения по причине низкого риска прогрессирования к манифестному гипертиреозу и слабых доказательств неблагоприятных последствий для здоровья.

## Этиология и распространенность эндогенного субклинического гипертиреоза

Наиболее частые причины ЭСГ: болезнь Грейвса, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб (табл. 1). В то время как болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной ЭСГ у более молодых пациентов (< 65 лет) в регионе с нормальным йодным обеспечением, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб относительно чаще встречаются в йододефицитных районах у пожилых людей (≥ 65 лет) [8].

Распространенность ЭСГ значительно варьирует — от 0,6 до 16 % [8–10], в зависимости от критериев диагностики, возраста и пола населения, потребления йода. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) выполнена оценка наличия антител ЩЖ, ТТГ и свободного тироксина ( $свТ_4$ ) у людей старше 12 лет, которые представляли

Таблица 1. Этиология и дифференциальная диагностика ЭСГ

<b>Причины персистирующего ЭСГ: Эндогенные причины</b>	Болезнь Грейвса Токсическая аденома Многоузловой токсический зоб
<b>Экзогенные причины</b>	Передозировка гормонов ЩЖ при заместительной гормонотерапии Супрессивная терапия гормонами ЩЖ
<b>Причины транзиторного ЭСГ</b>	Лечение манифестного гипертиреоза антигипертиреоидными препаратами или радиоактивным йодом Подострый тиреоидит, безболевого и «молчащий» тиреоидит
<b>Причины низких уровней ТТГ, которые не являются результатом ЭСГ</b>	Гипофизарная или гипоталамическая недостаточность Психические заболевания Прием препаратов Тяжелая нетиреоидная патология Конец первого триместра беременности Расовые особенности (лица с черным цветом кожи) Курение

географическое и этническое распределение населения США [11]. Распространенность ЭСГ составила 0,7 % при значениях порога отсечки ТТГ < 0,1 мМЕ/л, и 1,8 % с точкой отсечения ТТГ < 0,4 мМЕ/л. ЭСГ является относительно частым состоянием в йододефицитных регионах, и его распространенность составляет 15 % в популяции людей старше 70 лет [12]. Низкие уровни ТТГ также могут быть следствием ятрогенных (экзогенных) причин, связанных с лечением гормонами ЩЖ: высокие дозы тиреоидных гормонов у пациентов с раком щитовидной железы, у пациентов при лечении гипотиреоза или по другим причинам. Данное руководство рассматривает только вопросы диагностики и лечения ЭСГ.

## Диагностика и определение этиологии ЭСГ

Диагностика ЭСГ основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не на клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней свТ<sub>4</sub>, общего трийодтиронина (общТ<sub>3</sub>) и/или свободного трийодтиронина (свТ<sub>3</sub>) [2–7].

Современные возможности лабораторного тестирования могут определять крайне низкие уровни ТТГ — 0,01–0,02 мМЕ/л. В соответствии с этим можно выделить две категории ЭСГ [2–7]:

- степень 1 ЭСГ: ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л;
- степень 2 ЭСГ: ТТГ < 0,1 мМЕ/л.

Определение ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным тестом для диагностики и оценки тяжести ЭСГ [2, 5, 13, 14]. Уровни свТ<sub>4</sub> и свТ<sub>3</sub>, как правило, находятся в области средневысоких значений референсного диапазона при субклиническом ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ и манифестный гипертиреоз [3–5]. При гипертиреозе сывороточный уровень Т<sub>3</sub> часто более повышен, чем Т<sub>4</sub>, что вызвано чрезмерным производством ЩЖ Т<sub>3</sub>. Исследование общТ<sub>3</sub> часто предпочтительнее в клинической практике, потому что анализы, оценивающие свТ<sub>3</sub>, менее точны, чем исследование свТ<sub>4</sub> [5, 14]. Тем не менее определение уровня свТ<sub>3</sub> в дополнение к ТТГ помогает в раннем выявлении дисфункции ЩЖ. Его избыток вызван фокальной или мультифокальной автономией ЩЖ у пациентов с зобом, проживающих в районах йодного дефицита [14]. У этих пациентов с неопределяемым уровнем ТТГ и нормальными уровнями свТ<sub>4</sub> и общТ<sub>3</sub> определение свТ<sub>3</sub> позволяет провести дифференциальную диагностику между ЭСГ и явным Т<sub>3</sub>-тиреотоксикозом [15].

Перед постановкой диагноза ЭСГ необходимо проведение качественного лабораторного тестирования и адекватная интерпретация уровней гормонов ЩЖ с учетом возможного влияния на их уровни целого ряда факторов, в том числе с учетом физиологических состояний (например, беременность), наличия интеркуррентных заболеваний, приема препаратов и возможных артефактов при лабораторном тестировании.

ЭСГ следует дифференцировать от других причин низкого уровня ТТГ центрального генеза, таких как

прием препаратов, подавляющих ТТГ (допамин, высокие дозы глюкокортикоидов, аналоги соматостатина, добутамин, амфетамин, бексаротен, бромокриптин), наличие психических заболеваний, синдрома псевдодисфункции ЩЖ при соматической патологии и гипоталамо-гипофизарных расстройств, которые вызывают дефицит тиреотропин-рилизинг-гормона или тиреотропного гормона. Уровни свТ<sub>4</sub> и свТ<sub>3</sub> при этом, как правило, низко-нормальные [4, 6].

Необходимо обязательное исключение причин, которые временно снижают уровень ТТГ, таких как подострый, «молчащий» или послеродовой тиреоидит [3–6]. Беременность и пожилой возраст могут затруднить диагностику ЭСГ. Увеличение концентрации хорионического гонадотропина человека может приводить к снижению ТТГ у 18 % беременных на ранних сроках, большинство из которых будет иметь нормальные концентрации свТ<sub>4</sub> [16]. Кроме того, изменение уровня ТТГ может наблюдаться у пациентов пожилого возраста в связи со старением и потенциальным изменением в оси гипоталамус — гипофиз — ЩЖ [17, 18].

Потребление йода и/или прием препаратов часто приводят к вторичным изменениям ЩЖ на фоне нетиреоидной патологии у пожилых людей, что еще более осложняет диагностику ЭСГ [4].

Целый ряд исследований показали сдвиг уровня ТТГ в сторону больших концентраций у здоровых лиц преклонного возраста в регионах с нормальным потреблением йода [19]. В противоположность этому концентрация ТТГ может быть ниже нормального диапазона у некоторых здоровых долгожителей в йододефицитных районах [20, 21]. Низкий уровень ТТГ, снижение в сыворотке Т<sub>3</sub> и увеличение в сыворотке крови реверсного Т<sub>3</sub> позволяет предположить возрастзависимое снижение активности 5'-дейодиназы или изменения в питании у очень пожилых пациентов с длительным существованием йодным дефицитом [21]. Наконец, субнормальные уровни ТТГ в сыворотке крови часто наблюдаются у людей с темной кожей и здоровых курьельщиков [4, 6, 22].

Сцинтиграфия и тест с 24-часовым поглощением радиоактивного йода позволяют дифференцировать пациентов с болезнью Грейвса с нормальным диффузным и увеличенным поглощением йода, «теплыми» или «горячими» узлами при токсическом многоузловом зобе и автономно функционирующими узлами ЩЖ; пациентов с тиреоидитом; пациентов, получающих гормоны ЩЖ и йодсодержащие препараты при отсутствии или сниженном поглощении радиоактивного йода [2–6, 13].

Измерение 24-часовой экскреции йода с мочой может помочь подтвердить предполагаемое чрезмерное потребление йода [4, 6].

Проведение УЗИ с цветным доплером дает информацию о размерах ЩЖ, ее экзогенности, наличии/отсутствии узлов и васкуляризации, а проведение тонкоигольной аспирационной биопсии поможет выявить рак ЩЖ при многоузловом зобе с гипофункциональными узлами [4–6, 13].

## Рекомендации по диагностике ЭСГ

**Первый уровень исследований: установить стойкий характер изменений уровней гормонов ЩЖ**

1. Мы рекомендуем исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики ЭСГ. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать гормоны ЩЖ (свТ<sub>4</sub> и общТ<sub>3</sub> (или свТ<sub>3</sub>)) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

2. ТТГ должен быть использован для оценки тяжести ЭСГ и выделения градаций: степень 1 (ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л), степень 2 (ТТГ < 0,1 мМЕ/л) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

3. Следует исключить причины транзиторного снижения ТТГ, не связанные с ЭСГ, такие как прием препаратов, недостаточность гипофиза или гипоталамуса, психические болезни и синдром эутиреоидной патологии [4–7] (1/+).

4. При сниженном или погранично низком уровне ТТГ и концентрации гормонов ЩЖ в пределах или на верхней границе нормального диапазона необходимо повторить исследование через 2–3 месяца, потому что ЭСГ определяется как стойкое снижение уровня ТТГ [2–6] (1/+).

**Второй уровень исследований: установить этиологию ЭСГ**

5. Рекомендуется выполнить скинтиграфию и по возможности 24-часовой тест захвата радиоактивного йода для определения тактики лечения у пациентов с узловым зобом и 2-й степенью ЭСГ [2–6, 13] (1/+).

6. УЗИ с доплерографией может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом [13] (2/+).

7. Определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) может подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза [23] (2/+).

Кроме того, АТ-рТТГ помогут выявить аутоиммунную реакцию даже при узловом зобе, потому что приблизительно 17 % пациентов в йододефицитных районах со скинтиграфическими критериями токсического многоузлового зоба могут быть положительными по АТ-рТТГ [24].

**Третий уровень исследования: установить объем необходимого лечения**

О необходимом комплексе оценки рисков, ассоциированных с ЭСГ, рекомендациях о принципах лечения читайте в следующем номере.

## Тесты, рекомендованные Синэво

**1096** Пакет № 2 (тиреоидный: ТТГ, свТ<sub>3</sub>, свТ<sub>4</sub>) (тиреотропный гормон (ТТГ); тироксин свободный (свТ<sub>4</sub>); трийодтиронин свободный (свТ<sub>3</sub>))

**1106** Рецепторы ТТГ, антитела IgG (АТ-рТТГ)

## Список литературы

1. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism // *Eur. Thyroid J.* — 2015. — 4. — 149–163; DOI: 10.1159/000438750.
2. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* — 2004. — 291. — 228–238.

3. Biondi B., Palmieri E.A., Klain M., Schlumberger M., Fietti S., Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 152. — 1–9.

4. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocr. Rev.* — 2008. — 29. — 76–131.

5. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid.* — 2011. — 21. — 593–646.

6. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease // *Lancet.* — 2012. — 379. — 1142–1154.

7. Mitchell A.L., Pearce S.H. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? // *Clin. Endocrinol.* — 2010. — 72. — 292–296.

8. Bülow Pedersen I., Knudsen N., Jørgensen T., Perrild H., Ovesen L., Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — 4462–4469.

9. Marqusee E., Haden S.T., Utiger R.D. Subclinical thyrotoxicosis // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1998. — 27. — 37–49.

10. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch Intern. Med.* — 2000. — 160. — 526–534.

11. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — 489–499.

12. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — 561–566.

13. Paschke R., Hegedüs L., Alexander E., Valcavi R., Papini E., Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — 7. — 354–361.

14. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., Demers L.M., Feldt-Rasmussen U., Henry J.F., LiVosli V.A., Niccoli-Sire P., John R., Ruf J., Smyth P.P., Spencer C.A., Stockigt J.R. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid.* — 2003. — 13. — 3–126.

15. Figge J., Leinung M., Goodman A.D., Izquierdo R., Mydosh T., Gates S., Line B., Lee D.W. The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T<sub>3</sub>) toxicosis // *Am. J. Med.* — 1994. — 96. — 229–234.

16. Cooper D.S., Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2013. — 1. — 238–249.

17. Harman S.M., Wehmann R.E., Blackman M.R. Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1984. — 58. — 320–326.

18. Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid // *Endocr. Rev.* — 1995. — 16. — 686–715.

19. Surks M.I., Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — 496-502.

20. Magri F., Muzzoni B., Cravello L., Fioravanti M., Busconi L., Camozzi D., Vignati G., Ferrari E. Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers // *Metabolism.* — 2002. — 51. — 105-109.

21. Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., Bartalena L., Sansoni P., Fagnoni F., Monti D., Fagiolo U., Franceschi C., Pinchera A. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — 77. — 1130-1134.

22. Belin R.M., Astor B.C., Powe N.R., Ladenson P.W. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a

higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — 6077-6086.

23. Diana T., Kanitz M., Lehmann M., Li Y., Olivo P.D., Kahaly G.J. Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating auto antibodies // *Thyroid.* — 2015. — 25. — 169-175.

24. Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Laurberg P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — 55. — 381-390.

Получено 27.09.16 ■

Галицька В.В.

Медична лабораторія «Сінево», м. Київ, Україна

**СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПЕРТИРЕОЇДИЗМ:  
ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ І ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ  
Огляд настанов Європейської тиреоїдної асоціації  
2015 року «Diagnosis and Treatment of Endogenous  
Subclinical Hyperthyroidism»**

**Резюме.** У статті обговорюються рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації з діагностики і лікування субклінічного гіпертиреозу.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, тиреотоксикоз, гіпертиреоз, хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб.

Galitskaya V.V.

Medical Laboratory Synevo

**SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM: DIAGNOSTIC  
CRITERIA AND TREATMENT GUIDELINES  
Review of the 2015 European Thyroid Association  
Guidelines «Diagnosis and Treatment of Endogenous  
Subclinical Hyperthyroidism»**

**Summary.** The article discusses European Thyroid Association guidelines on the diagnosis and treatment of subclinical hyperthyroidism.

**Key words:** thyroid, thyrotoxicosis, hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.