

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения

Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

В.В. Галицкая

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

Продолжение. Начало в «Здоровье женщины», №4 2018

В статье освещены рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association) по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза (2015). Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий, снижения минеральной плотности костной ткани, нарушения менструального цикла, бесплодия, которые требуют специфического лечения при выявлении нарушений гормонального статуса (субклинический, манифестный) с учетом возраста пациента.

Диагностика эндогенного субклинического гипертиреоза (ЭСГ) основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней свободного тироксина (Т4св), общего трийодтиронина (ТЗобщ) и/или свободного трийодтиронина (Т3св). Выделяют две категории ЭСГ: 1-я степень – уровень ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л; 2-я степень – уровень ТТГ <0,1 мМЕ/л. Уровни Т4св и Т3св, как правило, находятся в пределах средне-высоких значений при субклиническом уровне ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза.

Рекомендовано исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики субклинического тиреотоксикоза. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать уровень Т4св, Т3св или связанного трийодтиронина. Больные с первично субнормальным уровнем ТТГ при концентрации гормонов щитовидной железы в пределах или на верхней границе нормального диапазона должны быть обследованы через 2–3 мес.

Рекомендуется выполнить скintiграфию и по возможности 24-часовой тест поглощения радиоактивного йода при наличии 2-й степени ЭСГ у пациента узлового зоба для определения тактики лечения.

Ультразвуковое исследование с цветным доплером может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом. Определение уровня антител к рецептору ТТГ могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза.

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

Третий уровень исследования: установить объем необходимого лечения

8. Компьютерная томография без контраста или магнитно-резонансная томография должны быть использованы для оценки компрессии дыхательных путей у пациентов с большим многоузловым зобом и соответствующими симптомами и признаками (1/+++).

Рекомендации по клинической оценке пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ) перед началом лечения

Третий уровень исследований: оценить риски, связанные с ЭСГ

9. Электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ и доплеровская эхокардиография рекомендуются с целью оценки сердечного ритма, морфологии сердца и сосудов отдельным пациентам со 2-й степенью ЭСГ (пациентам с аритмией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН) (1/+00).

10. Исследование минеральной плотности костной ткани и, возможно, биохимических маркеров костного обмена должны быть проведены отдельным пациентам со 2-й степенью ЭСГ (женщины в постменопаузе, пациенты пожилого возраста и больные с факторами риска остеопороза) (1/+00).

Рекомендации по ведению пациентов в возрасте старше 65 лет с ЭСГ и низким или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ)

11. Лечение ЭСГ рекомендуется пациентам в возрасте старше 65 лет при 2-й степени ЭСГ для снижения рисков, связанных с некомпенсированным ЭСГ 2-й степени (то есть прогрессирование до манифестного гипертиреоза, повышение общей смертности, смертность от ИБС, фибрилляция предсердий, переломы бедра без перелома позвоночника) (1/++0).

12. Лечение симптоматических и бессимптомных пациентов в возрасте старше 65 лет с 1-й степенью ЭСГ можно считать оправданным, чтобы предотвратить риск фибрилляции предсердий (2/+00). Учитывая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений, мы считаем, что лечение 1-й степени ЭСГ необходимо пациентам старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями сердца, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, предыдущим инсультом или транзиторными ишемическими атаками, дилатацией левого предсердия, факторами риска развития инсульта, СН, ИБС, заболеваниями клапанов сердца, патологии коронарных или периферических артерий (2/+00).

Рекомендации по ведению пациентов моложе 65 лет с ЭСГ и низким или неопределяемом уровнем ТТГ

13. Мы рекомендуем лечение пациентов моложе 65 лет со 2-й степенью ЭСГ при стойком снижении уровня ТТГ и/или симптомами избытка гормона щитовидной железы (ЩЖ), особенно если упорно определяются АТ-рТТГ и/или повышен захват по данным скintiграфии (2/+00). Лечение ЭСГ может улучшить качество жизни и снизить высокий риск прогрессирования заболевания у данных пациентов. Пациентам с симптомами тиреотоксикоза могут быть назначены селективные β-блокаторы и/или методы лечения, направленные на коррекцию функции ЩЖ (2/+00). Доза β-блокатора определяется частотой сердечных сокращений (2/+00).

14. Рекомендуем лечение больных со 2-й степенью ЭСГ и сердечно-сосудистыми факторами риска или сопутствующими заболеваниями (1/+00).

15. Лечение ЭСГ у бессимптомных пациентов моложе 65 лет с низким, но определяемым ТТГ (1-я степень ЭСГ) не рекомендуется (нет доказательств о преимуществах лечения; 2/+00). Такие пациенты должны находиться под наблюдением из-за низкого риска прогрессирования до манифестного гипертиреоза, возможности спонтанной ремиссии ЭСГ и слабой доказательной базы относительно неблагоприятных исходов для здоровья в этой группе лиц.

16. Наблюдение рекомендуется пациентам с 1-й степенью ЭСГ при отсутствии ультразвуковых и скинтиграфических признаков патологии ЩЖ, нормальной частотой сердечного ритма по данным ЭКГ, нормальной плотностью костной ткани и при отсутствии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (1/+00).

17. Уровни ТТГ, свободного тироксина (Т4св), общего трийодтиронина (Т3общ) или свободного трийодтиронина (Т3св) должны быть оценены каждые 6–12 мес у пациентов с ЭСГ, которые не получают лечения, или в случае появления симптоматики (1/+00).

Рекомендации по лечению ЭСГ в соответствии с этиологией

18. Тиреостатические препараты должны быть средством первого выбора у пациентов в возрасте моложе 65 лет с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ и у пациентов старше 65 лет с болезнью Грейвса и 1-й степенью ЭСГ, поскольку ремиссия ЭСГ после 12–18 мес лечения тиреостатическими препаратами достигает 40–50% (1/+00). Терапия радиоактивным йодом показана, если есть непереносимость тиреостатических препаратов, в случае рецидива заболевания и у пациентов с заболеваниями сердца (1/+00).

19. Лечение тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом рекомендуется пациентам с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ, пациентам старше 65 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, потому что у этой категории пациентов высок риск их декомпенсации (1/+00).

20. Терапия радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство должны быть предпочтительным вариантом у пациентов старше 65 лет с 1-й и 2-й степенью ЭСГ вследствие многоузлового токсического зоба или тиреотоксической аденомы, потому что у этих пациентов ЭСГ имеет стойкий характер. Кроме того, 2-я степень ЭСГ может прогрессировать до манифестного гипертиреоза после чрезмерного потребления йода (1/+++). В случаях невозможности назначения радиоактивного йода невозможно (например, престарелым пациентам хосписов и/или при большом зобе и сопутствующей тяжелой патологии, и/или при симптомах компрессии), вариантом лечения может быть прием низких доз тиреостатиков на протяжении всей жизни (2/+00).

21. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с ЭСГ в сочетании с большим зобом, симптомами компрессии, сопутствующим гиперпаратиреозом или при подозрении на злокачественное новообразование ЩЖ (1/+++). Тотальная тиреоидэктомия является операцией выбора при наличии тех или иных факторов, препятствующих назначению радиоактивного йода, при 2-й степени ЭСГ (1/+++).

Тесты, рекомендованные Синэво:

Пакет № 2 (Тиреоидный: ТТГ, Т3св., Т4св.) (Тиреотропный гормон (ТТГ); Тироксин свободный (Т4 свободный); Трийодтиронин свободный (Т3 свободный)) / 1096
Рецепторы ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ) / 1106

Рекомендации по предотвращению потенциальных неблагоприятных эффектов лечения ЭСГ

22. Низкие дозы тиамазола (5–10 мг/день) следует применять для быстрого восстановления эутиреоза у пациентов с ЭСГ (1/+00). Пациенты должны быть проинформированы о побочных эффектах тиамазола (1/+00). Общий анализ крови и оценка уровня печеночных трансаминаз должны быть проведены перед началом лечения тиамазолом (1/+00).

23. Целью лечения радиоактивным йодом является достижение эутиреоидного состояния (на фоне заместительной терапии L-T 4 или без нее) (1/+00).

24. Предварительное лечение тиамазолом перед терапией радиоактивным йодом или хирургическим лечением может рассматриваться у пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (фибрилляция предсердий, ИБС, СН), а также у пациентов с повышенным риском их декомпенсации в связи с утяжелением гипертиреоза, хотя данные, подтверждающие это предложение, отсутствуют (2/+00). В случае назначения в этой ситуации тиамазола рекомендуется увеличение обычной дозы радиоактивного йода на 10–15% (1/+++).

25. Перед проведением терапии радиоактивным йодом необходима оценка риска прогрессирования орбитопатии (курильщика, значительное повышение уровня Т3св и АТрТТГ) (1/+00). Профилактика глюкокортикоидами рекомендуется пациентам с клинически явной орбитопатией и курильщикам (1/+00).

26. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов/Американской Ассоциации Сердца мы предлагаем, чтобы первой линией лечения фибрилляции предсердий и СН у пациентов с нарушением функции ЩЖ было восстановление эутиреоидного состояния, поскольку на фоне гипертиреоза большинство кардиотропных препаратов малоэффективно. Лечение ЭСГ тиреостатическими препаратами должно быть первой линией терапии у пациентов пожилого возраста со 2-й степенью ЭСГ, осложненной фибрилляцией предсердий и/или СН, для получения спонтанного восстановления синусового ритма (1/+00).

27. Необходима профилактика тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий вследствие ЭСГ. Американская Ассоциация Сердца рекомендует пациентам с ЭСГ и фибрилляцией предсердий поддерживать показатель международного нормализованного отношения (МНО) в интервале 2,0–3,0 (1/+00).

28. После терапии радиоактивным йодом необходимо достаточно частое обследование функции ЩЖ на протяжении первого года и далее ежегодно для оценки нормализации функции ЩЖ или риска развития гипотиреоза (1/+00).

29. После терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии при развитии гипотиреоза показана заместительная терапия L-тироксином (1/+++).

30. При хирургическом лечении болезни Грейвса следует отдавать предпочтение тиреоидэктомии, чтобы предотвратить сохранение или рецидив заболевания, наблюдающиеся после частичной резекции ЩЖ. В случае солитарных автономных узловых образований может быть предпринята гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. Тиреоидэктомия должна выполняться у пациентов с токсичными многоузловым зобом, с частотой рецидива <1% (1/+00).

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

Субклинний гіпертиреоз: діагностичні критерії та принципи лікування

Огляд керівництва Європейської тиреоїдної асоціації 2015 року «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

В.В. Галицька

У статті висвітлюються рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) з діагностики та лікування субклінічного гіпертиреозу (2015). Визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) може допомогти у діагностиці цілої низки патологічних станів: артеріальної гіпертензії, миготливої аритмії, фібриляції передсердь, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, порушення менструального циклу, безпліддя, які вимагають специфічного лікування у разі виявлення порушень гормонального статусу (субклінічний, маніфестний) з урахуванням віку пацієнта.

Діагностика ендемогенного субклінічного гіпертиреозу (ЕСГ) ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не клінічних критеріях. ЕСГ визначається у разі наявності субнормального рівня ТТГ на тлі нормальних рівнів вільного тироксину (Т4віль), загального трийодтироніну (Т3заг) і/або вільного трийодтироніну (Т3віль). Розрізняють дві категорії ЕСГ: 1-й ступень – рівень ТТГ 0,1–0,39 мМО/л; 2-й ступень – рівень ТТГ <0,1 мМО/л. Рівні Т4віль і Т3віль, як правило, знаходяться у межі середньовисоких значень при субклінічному рівні ТТГ і можуть допомогти диференціювати ЕСГ від маніфестного гіпертиреозу. Рекомендоване дослідження рівня ТТГ як тест першого рівня для діагностики субклінічного тиреотоксикозу. При виявленні низького рівня ТТГ необхідно досліджувати рівень Т4віль, Т3віль або пов'язаного трийодтироніну.

Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ у разі концентрації гормонів щитоподібної залози в межах або на верхній межі нормального діапазону повинні бути обстежені через 2–3 міс.

Рекомендується виконати скінтиграфію і за можливості 24-годинний тест поглинання радіоактивного йоду у разі наявності 2-го ступеня ЕСГ у пацієнта вузлового зоба для визначення тактики лікування.

Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером може бути інформативним у пацієнтів з ЕСГ і вузловим зобом.

Визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу.

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

Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment.

Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015

V.V. Galitskaya

This article presents the European Thyroid Association guidelines for diagnosis and treatment of subclinical hyperthyroidism, 2015. Determination of thyroid-stimulating hormone levels can help to diagnose a variety of pathological conditions: hypertension, cardiac fibrillation, atrial fibrillation, mineral density reduction in bones, menstrual irregularities, infertility, which require specific treatment after detection of hormonal status disorders (subclinical, overt), taking into account the patient's age.

Diagnosis of endogenous subclinical hyperthyroidism is based solely on the results of laboratory tests, not clinical criteria. Endogenous subclinical hyperthyroidism is defined by the presence of sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with normal levels of free thyroxine, total triiodothyronine, and/or free triiodothyronine. There are two categories of endogenous subclinical hyperthyroidism: stage 1 – the level of thyroid-stimulating hormone is 0,1–0,39 mIU/l; stage 2 – the level of thyroid-stimulating hormone is <0.1 mIU/l. The levels of free thyroxine and free triiodothyronine, as a rule, are medium-high value at a subclinical level of thyroid hormone and can help differentiate between endogenous subclinical hyperthyroidism from overt hyperthyroidism.

It is recommended to study the thyroid-stimulating hormone level as the first test for the diagnosis of subclinical hyperthyroidism. In identifying low levels of thyroid-stimulating hormone it is necessary to investigate the level of free thyroxine, free or bound triiodothyronine. Patients with primary sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with concentration of thyroid hormones in the upper limit or in normal range should be evaluated within 2-3 months.

It is recommended to perform scintigraphy and possible 24-hour test the absorption of radioactive iodine if in patient with 2nd degree endogenous subclinical hyperthyroidism there is nodular goiter to determine treatment strategy.

Ultrasonography with color Doppler can be informative for patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and nodular goiter.

Determining the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors can confirm the etiology of autoimmune-induced hyperthyroidism.

Key words: thyroid, thyroid stimulating hormone, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, subclinical hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.

Сведения об авторе

Галицкая Вита Владимировна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр-т Палладина, 46/2; тел.: (067) 245-46-23. E-mail: vita.galitskaya@synevo.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, 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.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
- Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, 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.
- Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–1154.
- Mitchell AL, Pearce SH: How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 292–296.
- Bülöw 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.
- Marqusee E, Haden ST, Utiger RD: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37–49.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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.
- 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.
- 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.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosi VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; 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.
- Figge J, Leinung M, Goodman AD,

- Izquierdo R, Mydosh T, Gates S, Line B, Lee DW: The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T₃) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229–234.
16. Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249.
17. Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR: 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 MI, 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 RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: 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 PD, Kahaly GJ: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015; 25: 169–175.
24. Pedersen IB, 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 (Oxf)* 2001; 55: 381–390.