

ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СУБКЛИНИЧЕСКОМУ ГИПОТИРЕОЗУ ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ 2013 ГОДА

В.В. Фадеев

Кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Фадеев В.В. — доктор мед. наук, зав. кафедрой эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Guideline of the European Thyroid Association: Management of Subclinical Hypothyroidism

V.V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology

Европейская Тиреоидная ассоциация (ЕТА, www.eurothyroid.com) в последние годы стала активно заниматься созданием и публикацией клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). К слову, раньше ЕТА, в отличие от ее американских сестер, выпускавших и обновлявших по 3–4 рекомендации в год, особого внимания этому не уделяла. Сейчас же толь-

ко в разработке постоянно находятся 2–3 документа, которые вывешены на сайте ассоциации, и всем ее членам предлагается критиковать их предварительные версии.

На сей раз перед нами рекомендации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза (СГ), которые бы хотелось представить и обсудить.

*Pearce, Brabant G, Duntas L, Monzani F,
Peeters R, Razvi S, Wemeau J-L.
2013 ETA Guideline: Management
of Subclinical Hypothyroidism.
Eur Thyroid J 2013;2:215-228.*

Проблему эту я бы уже назвал не то что наболевшей, а скорее больной. СГ описан впервые в 1973 г., и с тех пор четкого решения вопроса о тактике в его отношении нет. Но это еще не самое страшное. Хуже, что нерешенность этого вопроса обросла новыми проблемами, которые связаны с первым плотным узлом, и развязать этот узел, не решив таки, лечить СГ или нет, — невозможно. Вторичные по сути своей проблемы — это:

— популяционный скрининг гипотиреоза у взрослых (очевидно, что он чаще всего будет выявлять именно СГ, тактика в отношении которого остается двусмысленной; в таком случае возникает закономерный вопрос, зачем скринировать на заболевание, выявление которого не подразумевает однозначных действий);

— целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии и вообще сами понятия “низконормальный” и “высоконормальный” уровень ТТГ (имеют ли они право на существование, если мы никак не решим вопрос с ТТГ в интервале 4,0–10,0 мЕд/л);

— диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности (по сути те же самые вопросы, только еще более далекие от решения в силу этических ограничений на проведение исследований с участием беременных женщин: скринировать или нет, референсные диапазоны и т.д.).

Важно заметить, что клинические рекомендации обсуждают редко. По сути весь этот клубок вопросов так или иначе связан с проблемой лабораторной диагностики. Действительно, когда речь идет о любых аспектах проблемы гипотиреоза, мы уже давно обсуждаем не клинические проявления, а цифры — то есть уровень ТТГ, порой опускаясь до десятых. Мы разбили шкалу уровня ТТГ на почти десятков фрагментов, выделяя подавленный, сниженный, низко- и высококонормальный уровень, а теперь еще “легкий” и “выраженный” субклинический гипотиреоз. Очевидно, что, во-первых, в таком дроблении

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — e-mail: walfad@mail.ru

шкалы уровня ТТГ мы лавируем на грани воспроизводимости метода (в одной и той же сыворотке разные лаборатории обнаружат разный ТТГ, при этом порой значимо разный). Во-вторых, в этой ситуации начинают приобретать значение различные в прошлом казавшиеся незначимыми факторы, такие как, например, время забора крови. Наконец, в-третьих, при такой интерпретации уровня ТТГ мы оказываемся заложниками собственно качества лабораторной диагностики и четкого соблюдения ее технологии, что по понятным причинам делается далеко не всегда. Ну и самое печальное: прогресс лабораторной диагностики значительно опережает прогресс клинической медицины. Если мы 40 лет не можем решить вопрос, что нам делать при субклиническом гипотиреозе, то за это время успело смениться несколько поколений методов определения уровня ТТГ и свободного Т₄. Эти методы будут совершенствоваться все дальше и дальше, и, вполне возможно, сложится ситуация, при которой клинические исследования, проведенные с использованием “старых” (то есть нынешних) методов гормонального анализа, с появлением и внедрением новых методов потеряют всякую ценность.

Так или иначе, пациентов нужно лечить и наблюдать уже сейчас, и это понадобится делать завтра и послезавтра, независимо от того, появятся или нет результаты длительных проспективных исследований субклинического гипотиреоза. Кстати, замечу, что такого рода исследованиями весьма богата диабетология, но привело ли это хотя бы к появлению более или менее стройной концепции и алгоритма лечения сахарного диабета 2 типа?

Практические врачи (к которым я себя в полной мере отношу) иногда говорят, что им не нужны такого рода пространные рассуждения, им нужно четко сказать, что делать. Думаю, что представленные далее клинические рекомендации по диагностике и ле-

чению субклинического гипотиреоза эту задачу в полной мере выполняют. Не обращайтесь внимания на то, что я буду вносить небольшую смуту своими комментариями, — на практике поступайте согласно этим рекомендациям. Даже если им следовать достаточно слепо, вероятность сделать какую-то серьезную ошибку или как-то навредить пациенту достаточно низка.

В этой статье мной приводится перевод самих рекомендаций и даются некоторые комментарии, которые выделены другим шрифтом. Перевод рекомендаций выполнен не дословно, а адаптирован терминологически для лучшего понимания российскими эндокринологами.

Качество литературных источников (уровень доказательности), на которых базируется каждая рекомендация, оценивалось следующим образом:

уровень 1 — высокий уровень доказательности, данные рандомизированных исследований;

уровень 2 — умеренный уровень, отсутствие рандомизированных исследований, крупные наблюдательные исследования;

уровень 3 — низкий уровень, серии случаев, экспертное мнение.

Сила (строгость) рекомендации квалифицировалась как строгая (S) и слабая (W).

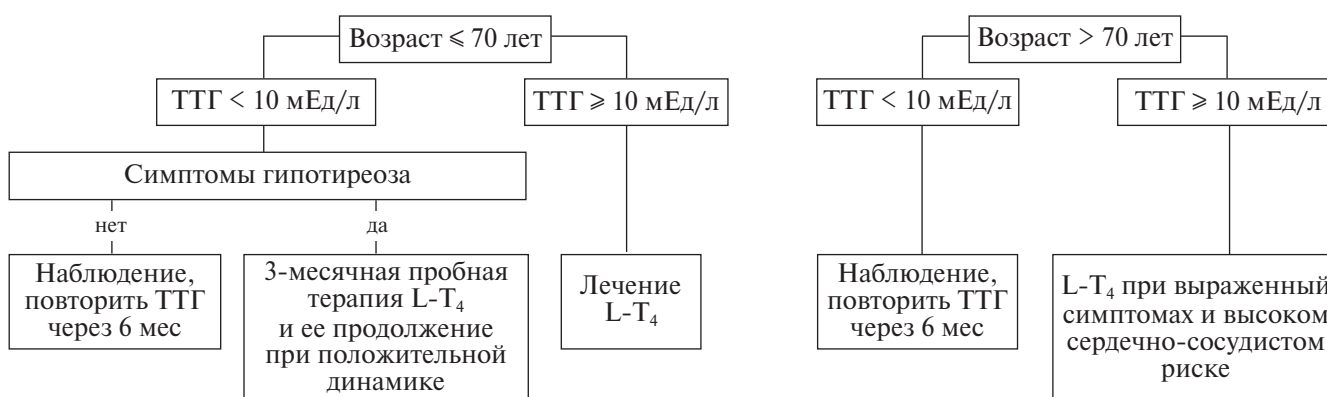
А. Диагностика субклинического гипотиреоза

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1

Следует выделять две стадии СГ в соответствии с уровнем ТТГ: легкое повышение ТТГ (4,0–10,0 мЕд/л) и более выраженное повышение ТТГ (более 10,0 мЕд/л).

Уровень 2S

Комментарий. Это подразделение базируется на том, что необходимость лечения СГ при уровне ТТГ более 10,0 мЕд/л имеет достаточно доказательств (рис.). Этой точкой деления оперирует большинство исследований,



Алгоритм лечения субклинического гипотиреоза Европейской тиреоидной ассоциации

в которых изучали неблагоприятное влияние СГ на различные органы и системы и эффекты заместительной терапии L-T₄.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2

При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном св.Т₄ необходимо провести повторное определение ТТГ, св.Т₄ и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) предпочтительно через 2–3 мес.

Уровень 2S

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3

У лиц с циркулирующими антителами к ТПО или тиреоглобулину и/или с гипоезогенными или негомогенными изменениями ЩЖ, выявленными при УЗИ, рекомендуется определение уровня ТТГ.

Уровень 2S

В. Кому показана заместительная терапия среди относительно молодых взрослых (моложе 65–70 лет)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4

У лиц молодого возраста (моложе 65 лет, ТТГ < 10 мЕд/л) с симптомами, предположительно связанными с гипотиреозом, может быть назначена пробная терапия L-T₄.

Уровень 2W

Комментарий. Очевидно, что разделение по возрасту до и после 65 лет условно, рекомендация достаточно слабая. Почему-то именно 65 лет в качестве точки разделения фигурируют во многих медицинских рекомендациях. Сама по себе “пробная терапия” — тоже достаточно эмпирическое понятие, то есть такой подход не имеет никаких научных оснований и базируется только на опыте и предпочтениях отдельных авторов (я бы поставил уровень 3). С другой стороны, такой подход достаточно прагматичен и клиничен. По сути он экспериментально выясняет, связаны те или иные симптомы и изменения с СГ или они обусловлены другой проблемой. Если СГ ни при чем, зачем тогда продолжать лечение, не показавшее на высоком уровне доказательности позитивного влияния на отдаленные исходы (смертность и т.п.)?

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5

Доказательная база в отношении улучшения психического состояния у относительно молодых пациентов с СГ на фоне терапии L-T₄ ограничена.

Уровень 3W

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6

Пациентам с СГ в результате гемитиреоидэктомии рекомендуется назначение L-T₄ с целью нормализации уровня ТТГ.

Уровень 2S

Комментарий. Эта рекомендация базируется преимущественно на данных о том, что у лиц с повышенным ТТГ увеличен риск развития рака ЩЖ. Это показано в исследованиях, куда вошли десятки тысяч людей, и риск этот, в общем, повышен весьма умеренно. Экстраполировать эти данные на отдельных пациентов скорее не стоит. Здесь исходят из того, что гемитиреоидэктомия выполняется (в нашем случае должна выполняться) либо при подозрении на опухоль (фолликулярная неоплазия), либо уже по поводу микрокарциномы ЩЖ. В этих случаях риск развития (прогрессирования) рака ЩЖ в тиреоидном остатке на фоне повышенного ТТГ увеличен. Замечу, что рекомендация достаточно строгая. Но речь в таких случаях идет не о супрессивной, а о заместительной терапии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7

Пациентам со стойким СГ в сочетании с диффузным или узловым зобом рекомендуется назначение L-T₄ с целью нормализации уровня ТТГ.

Уровень 2W

Комментарий. Здесь можно много о чем порассуждать. Во-первых, надо ли в рутине проводить УЗИ всем пациентам с СГ? Такой рекомендации мы нигде не находим — существует только обратная: определите ТТГ, если есть УЗ-признаки аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Другими словами, искать активно узлы у пациентов с СГ не следует. Более того, на мой взгляд, это даже “небезопасно”. Дело в том, что СГ, как правило, связан с АИТ, а при пункции ЩЖ на его фоне повышена вероятность ложноположительного установления цитологического диагноза фолликулярной неоплазии, что в свою очередь может привести к необоснованной операции. Сам по себе диффузный зоб встречается при СГ чаще у детей, чем у взрослых, при этом зоб зобу рознь (20 или 120 мл). Тем не менее в общей формулировке эта рекомендация уже достаточно устоявшаяся, хоть и не отличается силой.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8

Отсутствуют данные о том, что терапия L-T₄ приводит к снижению веса у лиц с ожирением и уровнем ТТГ менее 10 мЕд/л при нормальном уровне св.Т₄.

Уровень 3S

Комментарий. Зато, если СГ выявляется у пациента с ожирением, он-то уж никогда не будет сомневаться в том, что все проблемы связаны с “гормональным фоном” и “щитовидкой”.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа уровень ТТГ рекомендуется определять ежегодно.

Уровень 3S

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10

У пациентов со 2 типом сахарного диабета уровень ТТГ и св.Т₄ рекомендуется определять при необъяснимых изменениях показателей гликемического контроля.

Уровень 3W

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11

Терапия L-T₄ у пациентов с СГ может снизить уровень как общего холестерина, так и холестерина липопротеинов низкой плотности, но нормализация этих показателей на этом фоне происходит редко.

Уровень 2S

Комментарий. Другими словами, выраженная дислипидемия весьма редко бывает вызвана СГ. Позитивная динамика показателей липидного спектра показана на больших группах пациентов, но если перейти на индивидуальный уровень, шансов купирования дислипидемии достаточно мало — можно ожидать только умеренных позитивных сдвигов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12

Эффект терапии L-T₄ на показатели липидного спектра более выражен у пациентов с исходным ТТГ более 10 мЕд/л.

Уровень 1S

Комментарий. Именно этой точкой разделения оперируют большинство исследований, поэтому она так ратифицирована всеми рекомендациями. Можно порассуждать на тему, так ли уж будет отличаться 9,5 и 10,0 мЕд/л... Очевидно, что в медицине и биологии нет “магических цифр”, подобно слесарному делу: они почти всегда несколько условны и выбираются для удобства, как 10 в данном случае.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13

Молодым пациентам (моложе 65 лет) с СГ заместительная терапия L-T₄ при уровне ТТГ более 10 мЕд/л рекомендуется и при отсутствии каких-либо симптомов.

Уровень 2S

Комментарий. Там, где появляется “более 10 мЕд/л”, рекомендация приобретает строгость.

С. Пациенты старческого возраста**РЕКОМЕНДАЦИЯ 14**

Для диагностики СГ у пожилых пациентов целесообразно рассматривать референсные диапазоны для ТТГ, адаптированные к возрасту.

Уровень 2S

Комментарий. Сомнений нет, но как это делать на практике?

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15

Для пациентов старческого возраста (старше 80–85 лет) при СГ с уровнем ТТГ менее 10 мЕд/л рекомендуется наблюдение, как правило, без назначения L-T₄.

Уровень 3S

Д. Лечение субклинического гипотиреоза**РЕКОМЕНДАЦИЯ 16**

Если при СГ принято решение о назначении заместительной терапии, методом выбора является ежедневный пероральный прием L-T₄. Доказательная база, поддерживающая назначение при СГ L-T₃ или комбинации L-T₄ + L-T₃, отсутствует.

Уровень 1S

РЕКОМЕНДАЦИЯ 17

Пациентам без сердечно-сосудистой патологии L-T₄ с учетом массы тела назначается в дозе около 1,5 мкг/кг в день (около 75–100 мкг/сут для женщин и около 100–125 мкг/сут для мужчин).

Уровень 1S

Комментарий. Если обратиться к опросам врачей, которые приходится проводить на многих семинарах, то в типичном случае СГ большинство назначит 25 мкг L-T₄, некоторые 12,5 мкг, некоторые 50 мкг и почти никогда 75 мкг и выше. Это как раз и является причиной того, что большая часть наших пациентов с СГ никак не реагируют на заместительную терапию. Если следовать концепции пробного 3-месячного лечения СГ, которая предлагается этими рекомендациями, то назначать 25 мкг можно вообще не пробовать — заведомо обреченный на неудачу подход, пациент ничего не почувствует, липидный спектр не изменится и никакого влияния на сердечно-сосудистый риск не произойдет.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 18

Для пациентов с сердечно-сосудистой патологией или пациентов старческого возраста терапия начинается с небольших доз L-T₄ — 25 или 50 мкг в день. Эта доза должна повышаться на 25 мкг каждые 14–21 день до достижения полной заместительной.

Уровень 3S

РЕКОМЕНДАЦИЯ 19

L-T₄ необходимо принимать натощак, либо утром сразу после просыпания за час до еды, либо перед сном спустя два и более часа после последнего приема пищи. Необходимо избегать препаратов, нарушающих абсорбцию L-T₄ (препараты кальция, соли железа, ингибиторы протонной помпы и др.), либо их прием переносится на 4 часа после приема L-T₄.

Уровень 2S

Комментарий. То, что L-T₄ еще лучше принимать не за 30 минут, а за час до завтрака, действительно показано в одном исследовании. Но понятно, что на практике почти нереально, чтобы пациент, скажем, в будний день целый час не завтракал после приема L-T₄. В отношении приема L-T₄ на ночь — действительно это не менее эффективно (а по некоторым данным, еще более эффективно), чем принимать его утром, но при условии пустого желудка. Но последнее условие (когда ко времени сна проходит более 2 часов после еды) для большинства пациентов не подходит.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 20

Уровень ТТГ необходимо проконтролировать через 2 мес после начала терапии L-T₄ и произвести при необходимости коррекцию дозы. Для большинства взрослых пациентов целью лечения является стойкое поддержание уровня ТТГ в нижней половине референсного диапазона (0,4–2,5 мЕд/л).

Уровень 2W

Комментарий. Пожалуй, впервые, если не брать рекомендации для беременных, низконормальный ТТГ рекомендуется как целевой, хотя эта рекомендация и слаба. Последние американские рекомендации по гипотиреозу, базируясь на доказательности, считают, что “в общепринятом референсном диапазоне для ТТГ нет оснований выделять” какие-то подразделы. Рассуждая чисто практически, представим, что перед нами пациент с ТТГ 6,0 мЕд/л. Если мы ему назначим рекомендованную выше дозу L-T₄ в 1,5 мкг/кг массы тела в день, то ТТГ почти наверняка станет низконормальным. А как указывалось выше, если мы вообще хотим добиться какого-то эффекта от терапии L-T₄ при СГ, что получается далеко не всегда, — доза L-T₄ должна быть адекватной, а не “гомеопатической”.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 21

У пациентов старческого возраста заместительная терапия при СГ должна быть индивидуальна, назначаться постепенно и особо внимательно контролироваться.

Уровень 2S

РЕКОМЕНДАЦИЯ 22

У пациентов пожилого возраста (старше 70–75 лет) допустимы более высокие целевые показатели уровня ТТГ (около 1–5 мЕд/л).

Уровень 3W

РЕКОМЕНДАЦИЯ 23

У пациентов с легким СГ (ТТГ менее 10 мЕд/л), которым L-T₄ назначен в связи с симптомами, сходными с гипотиреозными, спустя 3–4 мес после достижения целевого уровня ТТГ необходима оценка ответа на проводимую терапию. При сохранении на этом фоне исходной симптоматики L-T₄ в большинстве случаев должен быть отменен.

Уровень 3W

Е. Наблюдение пациентов, которым не назначена заместительная терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 24

Если у пациентов с СГ, которым не назначена терапия L-T₄, произошла спонтанная нормализация исходно повышенного уровня ТТГ, то при отсутствии носительства антител к ЩЖ или зоба в дальнейшем обследовании и повторении определения уровня ТТГ необходимости нет.

Уровень 2S

РЕКОМЕНДАЦИЯ 25

У пациентов со стойко сохраняющимся СГ, которым принято решение не назначать L-T₄, функцию ЩЖ целесообразно оценивать каждые полгода на протяжении первых двух лет, а в дальнейшем ежегодно.

Уровень 2W

Ф. Наблюдение пациентов, которым назначена заместительная терапия

РЕКОМЕНДАЦИЯ 26

Пациентам с СГ, которым назначена заместительная терапия L-T₄, определение уровня ТТГ рекомендуется проводить не реже чем ежегодно.

Уровень 2S