

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ: ЛЕЧИТЬ ИЛИ НАБЛЮДАТЬ?

И.А. Цанова¹, С.В. Булгакова², А.В. Меликова³

¹Частное учреждение образовательная организация высшего образования

«Медицинский университет «Реавиз», Самара

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

³ООО «Клиника Пяти Благ», Самара

Резюме. Манифестный гипотиреоз встречается более чем у 5 % населения, а распространенность субклинического гипотиреоза достигает 15 %. В практике эндокринолога в большинстве случаев диагностика и лечение манифестного гипотиреоза не вызывает вопросов, тогда как субклинические изменения гормонов щитовидной железы довольно часто порождают множество дискуссий. Общепринятый референсный диапазон для ТТГ до 4,50 мкМЕ/мл противоречит данным, демонстрирующим, что более 95 % здоровых людей с эутиреозом имеют уровень ТТГ в сыворотке до 2,5 мкМЕ/мл. При этом накоплено множество данных о влиянии даже незначительно измененных уровней тиреоидных гормонов и ТТГ на различные ткани, органы и системы организма, в особенности на сердечно-сосудистую, нервную и репродуктивные системы. В данной обзорной статье проанализированы результаты работ, направленных на изучение взаимосвязи субклинического гипотиреоза с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями, когнитивными расстройствами, патологией беременных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Ключевые слова: гипотиреоз; субклинический гипотиреоз; тиреоидные гормоны; тиреотропный гормон; левотироксин.

Для цитирования: Цанова И.А., Булгакова С.В., Меликова А.В. Субклинический гипотиреоз: лечить или наблюдать? *Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2020;6(48):98–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.6.12>

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM: TREAT OR WATCH?

I.A. Tsanova¹, S.V. Bulgakova², A.V. Melikova³

¹Medical University "Reaviz", Samara

²Samara State Medical University, Samara

³Clinic of Five Blagos, Samara

Abstract. Manifest hypothyroidism occurs in more than 5 % of the population, while prevalence of subclinical hypothyroidism is much higher and reaches 15 %. In the practice of an endocrinologist, in most cases, the diagnosis and treatment of manifest hypothyroidism does not raise questions, while subclinical changes in thyroid hormones quite often generate a lot of discussions. The generally accepted reference range for TSH up to 4.50 μ IU / ml is in conflict with data showing that more than 95 % of healthy people with euthyroidism have serum TSH levels up to 2.5 μ IU / ml. At the same time, a lot of data has been accumulated on the effect of even slightly altered levels of thyroid hormones and TSH on various tissues, organs and systems of the body, especially



on the cardiovascular, nervous and reproductive systems. This review analyzes the results of studies aimed at studying the relationship of subclinical hypothyroidism with cardiovascular and metabolic disorders, cognitive disorders, pathology of pregnant women.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Key words: hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; thyroid hormones; thyroid-stimulating hormone; levothyroxine.

Cite as: Tsanova I.A., Bulgakova S.V., Melikova A.V. Subclinical hypothyroidism: treat or watch? *Bulletin of the Medical Institute Reaviz (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2020;6(48):98–108. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.6.12>

Гипотиреоз – синдром, связанный с дефицитом гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Недостаточная выработка Т4 и Т3 щитовидной железой стимулирует гипофиз к усилению выработки тиреотропного гормона (ТТГ). Это явление получило название «первичный гипотиреоз», что составляет более 95 % всех случаев развития дефицита тиреоидных гормонов. Оставшиеся же 5 % приходятся на «вторичный» и «третичный» гипотиреоз, обусловленные патологией гипоталамо-гипофизарной системы [1–3].

ТТГ – пептидный гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза. Его строение сходно со структурой других гормонов аденогипофиза: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). В частности, все они имеют одну и ту же α -субъединицу, что и ТТГ, но разные β -цепи, что придает им специфичность. За счет общей α -субъединицы ТТГ, ЛГ, ФСГ и ХГЧ действуют через одну и ту же систему вторичного мессенджера циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Система вторичного мессенджера цАМФ влечет за собой преобразование аденозинмонофосфата (АМФ) в цАМФ. Помимо цАМФ, ТТГ также активирует сигнальный каскад инозитолтрифосфата (IP₃). Система вторичного мессенджера IP₃ включает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума. Активация этих процессов приводит к последующим физиологическим эффектам усиления синтеза тирео-

идных гормонов и роста щитовидной железы [1].

ТТГ модулирует высвобождение Т3 и Т4 из фолликулярных клеток щитовидной железы. Около 80 % гормонов щитовидной железы выделяется в виде Т4. Т4 дейодирован до Т3, который является более активным гормоном. Только около 20 % Т3 вырабатывается в щитовидной железе, синтез же 80 % приходится на периферическое преобразование в тканях через ферменты дейодиназы. Более 99 % гормонов щитовидной железы связываются с тироксинсвязывающим глобулином, преальбумином и альбумином, и только 1 % свободно циркулируют в крови. Как только Т3 связывается со своим рецептором в ядре, он активирует транскрипцию ДНК с последующей трансляцией мРНК и синтезом нового белка, что влияет на многие системы органов, способствуя росту, в том числе костеобразованию и формированию центральной нервной системы (ЦНС). Т3 и Т4 воздействуют практически на все клетки организма, увеличивая скорость основного обмена. В частности, они увеличивают синтез Na⁺/K⁺-АТФазы, что приводит к увеличению потребления кислорода и производства тепла. Также они увеличивают количество β 1-рецепторов в миокарде, способствуя учащению сердечных сокращений и увеличивая сократительную способность, так что миокард становится более чувствительным к стимуляции со стороны симпатической нервной системы. Гормоны щитовидной железы также активируют метабо-

лизм с увеличением абсорбции глюкозы, гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза, а также синтеза и катаболизма белка [2].

По данным литературы, манифестный гипотиреоз (с повышением уровня ТТГ более 10,0 мкМЕ/мл) встречается более чем у 5 % населения. Метаанализ семи европейских исследований позволил заключить, что такое же число (5 %) приходится и на недиагностированный гипотиреоз, включая лабораторный субклинический гипотиреоз [3]. Субклинический гипотиреоз характеризуется повышением уровня ТТГ от 5 мкМЕ/мл до 10 мкМЕ/мл и нормальным уровнем свободного Т4. Как следует из термина «субклинический» гипотиреоз – это лабораторный диагноз. По некоторым оценкам его распространенность гораздо выше и достигает 12–15 % [4]. Лечение субклинического гипотиреоза является предметом постоянных дискуссий, и в настоящее время нет чётких критериев, которые бы регламентировали инициацию заместительной гормональной терапии. Показанием к лечению в соответствии с большинством рекомендаций является ТТГ более 10 мкМЕ/мл [5]. В соответствии с рекомендациями Европейской тиреологической ассоциацией (European Thyroid Association – ETA) у пациентов с легкими формами гипотиреоза можно рассмотреть возможность лечения левотироксином в случаях с повторным повышением ТТГ в пределах 5–10 мкМЕ/мл и наличием гипотиреоидных симптомов. Если симптоматический ответ на терапию не достигается через 3–4 месяца после нормализации ТТГ, лечение рекомендуется прекратить [6]. Исходя из того, что симптомы гипотиреоза неспецифичны по своей природе, решение лечить или не лечить должно быть строго индивидуальным.

Однако, лечение субклинического гипотиреоза – не единственная дискуссионная тема в тиреологии. Референсные значения тиреотропного гормона – ещё одна широко обсуждаемая проблема. Существует множество исследований относительно того, каким должен быть нормаль-

ный диапазон уровня ТТГ, и эта тема подробно освещена в некоторых обзорах и клинических руководствах по диагностике и лечению гипотиреоза [7, 8]. Общепринятый установленный референсный диапазон для ТТГ составляет от 0,35 до 4,50 мкМЕ/мл. Однако, было показано, что более 95 % здоровых людей с эутиреозом имеют уровень ТТГ в сыворотке от 0,4 до 2,5 мкМЕ/мл. При этом значения ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл отражают наличие аутоиммунного заболевания щитовидной железы и вносят вклад в искажённую кривую распределения ТТГ [7], что дополнительно подтверждается фактом более высокого риска прогрессирования последующего гипотиреоза у людей с такими показателями. К тому же известно, что секреция ТТГ имеет суточные вариации с пиком в поздние ночные и ранние утренние часы. Следовательно, при определении референсного диапазона ТТГ необходимо учитывать время забора крови, а также факт ночной работы пациента [6]. Наиболее надёжные данные, определяющие референсный диапазон ТТГ, были получены в ходе исследования III Национальной программы проверки здоровья и питания США (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) [9]. Это большое исследование с численностью испытуемых более 16 тысяч человек позволило проанализировать средний, нижний и верхний референсные пределы сывороточного ТТГ у лиц с эутиреозом с использованием современных иммуноанализов. В этом исследовании сделан вывод о том, что установить точный верхний предел ТТГ на индивидуальном уровне на основе данных о популяции невозможно, поскольку ТТГ имеет низкий индекс индивидуальности (соотношение между вариабельностью внутри группы и между людьми). Общий референсный диапазон составлял 0,4–4,1 мкМЕ/мл, но были выявлены значительные различия между возрастными группами и расами. Например, верхний предел ТТГ составлял 3,5 мкМЕ/мл у 20–29-летних, но уровень повышался

до 7,9 мкМЕ/мл в группе людей старше 80-ти лет. Так же верхнее значение ТТГ составляло 4,2 мкМЕ/мл у белокожих людей, тогда как у лиц негроидной расы он был на уровне 3,4 мкМЕ/мл. Как следствие, диагноз субклинического гипотиреоза все еще очень сильно зависит от значения, на котором установлен верхний предел ТТГ.

Наиболее частой эндогенной причиной субклинического гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), связанный с повышением антител к тиреопероксидазе (ТПО) [4]. Существуют и другие эндогенные и экзогенные причины: мутации рецептора к ТТГ; преходящее повышение ТТГ при послеродовом тиреоидите, гипотиреоидной фазе подострого тиреоидита, во время тяжелых заболеваний, травм, операций; нелеченная первичная надпочечниковая недостаточность; ятрогении (назначение тиреостатиков, лития, амиодарона, инъекций рекомбинантного ТТГ человека); наличие гетерофильных антител [6, 8].

Первым исследованием, в котором изучалась вероятность наступления манифестного гипотиреоза, было исследование Whickham [10]. Было обнаружено, что повышение уровня ТТГ в сыворотке выше 2 мкМЕ/мл связано с увеличением риска гипотиреоза, который еще больше повышается при наличии антител к ТПО. Исследование показало, что двукратное повышение уровня ТТГ в сыворотке увеличивает вероятность развития гипотиреоза с 1 до 4 %, а при положительных антителах к ТПО этот риск повышается до 38 % [10]. Аналогичные данные были получены в более позднем исследовании. Somwaru L. et al. (2012) показали, что скорость прогрессирования гипотиреоза была выше у пациентов с ТТГ 4,5–10,0 мкМЕ/мл при повышенных антителах к ТПО. Частота разрешения субклинического гипотиреоза в течение 2-х лет была выше у пациентов с ТТГ 4,5–6,9 мкМЕ/мл (46 %) по сравнению с пациентами с более высоким уровнем ТТГ (10 % при ТТГ 7–9,9 мкМЕ/мл) [11].

У большинства пациентов с легкой формой субклинического гипотиреоза симптомы отсутствуют, и лишь у некоторых из них наблюдаются типичные проявления гипотиреоза. Большое исследование на основе опросника с участием 25 862 пациентов показало значительную разницу в симптомах между лицами с эутиреозом и пациентами с субклиническим гипотиреозом [6, 12]. Наиболее частыми симптомами было снижение памяти, снижение скорости мышления, мышечные спазмы, мышечная слабость, усталость, сухость кожи, зябкость, охриплость голоса, отечность и частые запоры [12]. С другой стороны, Jorde R. et al. (2006) не обнаружили различий в симптомах гипотиреоза между пациентами с субклинической дисфункцией щитовидной железы в сравнении со здоровыми людьми из контрольной группы, за исключением усталости. Тем не менее, в литературе есть данные о преимуществах лечения левотироксином в отношении улучшения неспецифических симптомов (особенно усталости) у пациентов с ТТГ менее 10 мкМЕ/мл [6, 14].

В связи с тем, что тиреоидные гормоны воздействуют практически на все ткани и клетки в организме, очевидно, что субклинический гипотиреоз влияет на возникновение различных патологических состояний. С другой стороны, при многих заболеваниях увеличивается риск дисфункции щитовидной железы. Так, например, в некоторых работах было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа вероятность развития субклинического гипотиреоза составляет 30 %. При этом риск увеличивается до 50 %, если имеется ассоциированная болезнь Аддисона [15]. Основываясь на этих фактах, руководство ЕТА [6] предложило один раз в год проводить мониторинг ТТГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Также было показано, что субклинический гипотиреоз связан с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [16], а у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипоти-

реозом ухудшение гликемического контроля требует назначения левотироксина [6].

В нескольких исследованиях были получены положительные корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и повышением уровня ТТГ даже после поправки на возраст, статус менопаузы и курение [17], и было показано увеличение веса на 1,1 кг у мужчин и 2,3 кг у женщин на каждое увеличение \log ТТГ. Также некоторые исследования продемонстрировали, что существенная потеря веса приводила к снижению уровня ТТГ [18].

Множество работ посвящено поиску взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и нарушениями липидного профиля. Неоднократно было обнаружено, что субклинический гипотиреоз связан с высокими уровнями триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [19]. Эти эффекты более выражены у пациентов с ТТГ более 10 мкМЕ/мл, но в нескольких исследованиях наблюдались значительные изменения липидного профиля и у пациентов с легкой степенью субклинического гипотиреоза [20], и было выявлено, что увеличение ТТГ всего на 1,0 мМЕ/л приводит к последующему повышению триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП [21]. При этом есть работы, демонстрирующие гетерогенные эффекты терапии левотироксином на обмен липидов у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Хотя эти эффекты более выражены у пациентов с исходным ТТГ более 10 мкМЕ/мл, в нескольких исследованиях также выявлено значительное улучшение липидного профиля после лечения левотироксином у пациентов с ТТГ менее 10 мкМЕ/мл, что снижало сердечно-сосудистые риски [14]. В системном обзоре в 6 из 13 исследований у пациентов со средним ТТГ 4,8–9,8 мкМЕ/мл было показано, что лечение левотироксином приводило к снижению общего холестерина и холестерина ЛПНП [22]. Эти результаты были подтверждены рандомизированным двойным слепым перекрестным

исследованием Razvi S. et al. (2007) с участием пациентов с субклиническим гипотиреозом со средним уровнем ТТГ 6,6 мкМЕ/мл, которое показало, что лечение левотироксином приводит к значительному улучшению многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая повышение общего холестерина и холестерина ЛПНП [14].

Известно, что гормоны щитовидной железы в целом оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при гипотиреозе можно объяснить следующими механизмами: увеличение концентрации общего холестерина и дислипидемия; повышение артериального давления; более высокая распространенность метаболического синдрома; эндотелиальная дисфункция; инсулинорезистентность; увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, гиперкоагуляция и окислительный стресс [4, 14]. Не так давно были проведены исследования для определения воздействия субклинического гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему в целом [4]. Хотя первоначальный анализ исследования Whickham не показал какого-либо повышенного риска ишемической болезни сердца (ИБС), повторный анализ данных, направленных конкретно на пациентов с субклиническим гипотиреозом, показал увеличение случаев ИБС и смертности [10]. Мета-анализ Sun J. et al. (2017), включающий 16 проспективных когортных исследований, также продемонстрировал увеличение риска смертности от ИБС у пациентов с субклинической дисфункцией щитовидной железы [23]. Повышенный риск ИБС также был связан с легким субклиническим гипотиреозом по данным метаанализов Ochs N. et al. (2008) и Ning Y. et al. (2017), хотя риск был выше у пациентов с ТТГ более 10 мкМЕ/мл. Во многих работах также показано, что субклинический гипотиреоз может приводить к функциональным сердечным изменениям, таким как нарушение систолической и диастолической

ской сердечной функции, эндотелиальной дисфункции и повышению сосудистой жесткости [4, 14]. Есть свидетельства того, что такие факторы, как гипертензия и дислипидемия, нивелируются при терапии левотироксином, что следует учитывать при лечении пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском. Razvi S. et al. (2007) показали значительное изменение маркеров сердечно-сосудистого риска после лечения левотироксином, включая улучшение функции эндотелия и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Авторы обнаружили, что лечение стойкого субклинического гипотиреоза (ТТГ 5–10 мкМЕ/мл) у пациентов в возрасте 40–70 лет было связано с более низкой частотой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых работах также показано, что лечение левотироксином при субклиническом гипотиреозе приводит к улучшению систолической функции сердца, диастолической функции в покое и во время упражнений, преднагрузки сердца, системного сосудистого сопротивления и артериальной жесткости [6]. С другой стороны, было отмечено, что повышенный риск ИБС и сердечно-сосудистой смертности характерен только для более молодого населения [26]. В ретроспективном когортном исследовании Andersen M. et al. (2015), посвященном влиянию лечения левотироксином на инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смерть и смертность от всех причин у пациентов с субклиническим гипотиреозом, не обнаружено положительных эффектов, за исключением пациентов в возрасте младше 65 лет.

Текущие данные свидетельствуют о том, что пациенты с умеренно повышенным уровнем ТТГ (менее 10 мкМЕ/мл) чаще страдают миалгией и слабостью, связанными со снижением мышечной силы и переносимости физической нагрузки [28]. Предполагается, что это связано с повышением потребности в кислороде во время физических упражнений и увеличением распространенности анемии у пациентов с

гипотиреозом [29]. Mainenti M. et al. (2009) показали, что назначение левотироксина с нормализацией ТТГ у этих пациентов приводило к улучшению субмаксимальных показателей сердечно-легочной нагрузки и улучшению способности выполнять повседневную деятельность.

Два проспективных исследования Lee J. et al. (2010) и Svare A. et al. (2013) продемонстрировали повышенный риск перелома шейки бедра как у мужчин, так и у женщин с субклиническим гипотиреозом, что может быть связано с прямым влиянием ТТГ на метаболизм костной ткани за счет ингибирования как остеокластов, так и остеобластов [4]. Однако пока еще нет исследований, показывающих, снижает ли лечение левотироксином этот риск.

Доказательства связи когнитивных нарушений и дистимии с субклиническим гипотиреозом противоречивы. Было проведено исследование, в котором было показано ухудшение памяти и когнитивных функций у пациентов с субклиническим гипотиреозом [6]. Также было показано улучшение как вербальной, так и пространственной памяти при нормализации уровня ТТГ у пациентов с субклиническим гипотиреозом при назначении левотироксина [32]. Однако, также в литературе есть данные об отсутствии взаимосвязи между когнитивными нарушениями и субклиническим гипотиреозом [33] и влияния заместительной терапии левотироксином на улучшение памяти и мышления [6]. Причины такого противоречия, скорее всего, связаны с разным дизайном исследований: гетерогенностью групп по количеству участников и их возрасту, а также использованию разных нейрокогнитивных тестов [6].

В нескольких исследованиях выявлен повышенный риск рака щитовидной железы, не зависящий от возраста, при увеличении уровня ТТГ даже в пределах нормы [34]. Высокий уровень ТТГ также был связан с прогрессией стадии опухоли [35]. Результаты крупного кросс-секционного исследования Fiore E. et al. (2010) показали,

что нормализация ТТГ путем назначения левотироксина у пациентов с узловым зобом приводит к снижению риска развития рака щитовидной железы [36]. Основываясь на этих выводах, в рекомендациях ЕТА (2013) было высказано предположение, что возникновение субклинического гипотиреоза и изменение ТТГ в сыворотке даже в пределах нормы связано с развитием и прогрессированием рака щитовидной железы. Было также высказано предположение, что лечение узлового зоба левотироксином может защитить от развития карциномы щитовидной железы [6].

Более определенный выбор тактики наблюдается в случаях назначения левотироксина женщинам, планирующим беременность и беременным. Лечение левотироксином следует начинать при повышении концентрации ТТГ выше 4,0 мМЕ/л у женщин, планирующих беременность, а также при таковых значениях во время беременности, поскольку нормальная функция щитовидной железы снижает риск выкидыша и других осложнений беременности [37].

Известно, что риск гестационного сахарного диабета (ГСД) возрастает с увеличением уровня ТТГ [38]. В одном из исследований наблюдалось четырехкратное увеличение риска ГСД, связанное в свою очередь с последующим повышенным риском рождения новорожденных с низкой массой тела [39]. В метаанализе Toulis K. et al. (2014) выявлено повышение риска ГСД на 50 % у беременных женщин с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидной популяцией.

Беременные женщины с умеренным повышением ТТГ имеют повышенный риск гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии по сравнению с женщинами с эутиреозом, что подтверждается результатами проспективного популяционного исследования Wilson K. et al. (2012) [41].

Текущие данные указывают на то, что даже умеренно повышенный уровень ТТГ связан с повышенным риском выкидыша и гибели плода [38]. Исследования показали,

что риск выкидыша и гибели плода увеличивается до 60 % при каждом удвоении уровня ТТГ [42]. Данные другого исследования продемонстрировали повышенную частоту потери плода даже при уровне ТТГ от 2,5 до 5,0 мМЕ/мл в первом триместре по сравнению с теми, у кого ТТГ был менее 2,5 мМЕ/мл, из чего можно сделать вывод, что верхний предел нормы ТТГ должен составлять 2,5 мМЕ/мл в первом триместре [43].

Исследования также показали повышенный риск преждевременных родов у пациентов даже с незначительно повышенным уровнем ТТГ, который дополнительно увеличивался при наличии повышенных антител к ТПО [38].

Доказательства связи между нарушением нейropsychического развития и субклиническим гипотиреозом во время беременности противоречивы [38]. Lazarus J. et al. (2014) не обнаружили существенной разницы в показателях IQ между 3-летними детьми, рожденными женщинами со сниженной функцией щитовидной железы и женщинами, получающими терапию левотироксином. Однако Thompson W. et al. (2018) на основании анализа 37 наблюдательных исследований и 2 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) заключили, что материнский субклинический гипотиреоз и гипотироксинемия связаны с показателями умственной отсталости у потомства [45].

Имеется всего несколько исследований, в которых изучались положительные эффекты лечения субклинического гипотиреоза (при ТТГ более 2,5 мМЕ/мл) на ранних сроках беременности, и было выявлено, что лечение левотироксином было связано с более низкой частотой неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода, включая снижение частоты выкидышей [4].

Текущие рекомендации предлагают сразу же начинать лечение левотироксином беременным женщинам с уровнем ТТГ выше специфичных для триместра значений и женщинам, планирующим беременность, с

уровнем ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл [44]. Уровни ТТГ рекомендуется исследовать каждые 4–6 недель в течение первого триместра и не реже одного раза в последующие триместры во время лечения левотиroxином.

Вышеперечисленные работы демонстрируют не только влияние субклинического гипотиреоза на возникновение той или иной патологии, но и возможность контролировать эти риски и улучшать качество жизни пациентов. Однако, из-за недостаточности данных не удалось сформулировать четких рекомендаций. Поэтому было предложено решать вопрос об инициации лечения или отказе от него на индивидуальной основе с учетом многих факторов, среди которых: повышение ТТГ дважды более 8 мкМЕ/мл; прогрессирующее повышение

ТТГ; наличие зоба; наличие антител к ТПО; терапевтическое воздействие на клинические симптомы; предпочтения пациента; молодой возраст; сердечно-сосудистые риски или наличие сердечно-сосудистых заболеваний; дислипидемия; депрессия; беременность или её планирование; бесплодие и другие.

В заключении стоит еще раз отметить, что многочисленные исследования демонстрируют взаимосвязь повышенного уровня ТТГ с развитием различных патологических состояний. В связи с этим очевидно, что практикующему врачу нельзя игнорировать факт повышения концентрации сывороточного ТТГ. Вопрос о назначении терапии должен решаться индивидуально после сопоставления рисков и пользы.

Литература/Reference

- 1 Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone (TSH) [Updated 2020 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
- 2 Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):327–338. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-5018-8>
- 3 Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923–931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
- 4 Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: Summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14058. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.14058>
- 5 Shestakova TP. Subclinical hypothyroidism is a modern view of the problem. *RMJ.* 2016;1:6-8. (In Russ.)
- 6 Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- 7 Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):631–648. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.002>
- 8 Surks M, Ortiz E, Daniels G, Sawin C, Col N, Cobin R. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>
- 9 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- 10 Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans F, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
- 11 Somwaru L, Rary C, Arnold A, Cappola A. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1962–1969. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>
- 12 Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway E. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526–534. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>

- 13 Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen T. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:145–153
- 14 Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, Mcmillan C, Weaver J. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1715–1723. . <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1869>
- 15 Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med.* 2012;41:e663–e670. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.011>
- 16 Chang C, Yeh Y, Caffrey J, Shih S, Chuang L, Tu Y. Metabolic syndrome is associated with an increased of subclinical hypothyroidism – A Cohort Study. *Sci Rep.* 2017;7:6754. . <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07004-2>
- 17 Kitahara C, Platz E, Ladenson P, Mondul A, Menke A, Berrington De Gonzalez A. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS One.* 2012;7(4):e34979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034979>
- 18 Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, Pitt T, Udomsawaengsup S, Chand B. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(6):631–635. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.07.011>
- 19 Volkova AR, Dora SV, Berkovich OA, Dygun OD, Volkova EV, Ostroukhova EN. Subclinical hypothyroidism is a new cardiovascular risk factor. *Therapy.* 2016;6:23–28. (In Russ.).
- 20 Budnevsky AV, Kravchenko AYa, Drobysheva ES, Fes'kova AA. Subclinical hypothyroidism as a cause of dyslipidaemia. *Clinical Medicine.* 2015;1:13–17. (In Russ.).
- 21 Bindels A, Westendorp R, Frolich M, Seidell J, Blokstra A, Smelt A. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol.* 1999;50:217–220. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00638.x>
- 22 Danese M, Ladenson P, Meinert C, Powe N. Clinical Review 115: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2993–3001. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6841>
- 23 Sun J, Yao L, Fang Y, et al. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8130796. <https://doi.org/10.1155/2017/8130796>
- 24 Ochs N, Auer R, Bauer D, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148:832–845. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225>
- 25 Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med.* 2017;15(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0777-9>
- 26 Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(2):55-59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>
- 27 Andersen M, Olsen A, Madsen J, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason G. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129793 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129793>
- 28 Reuters V, Teixeira P, Vigarío P, Almeida C, Buescu A, Ferreira M. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 2009;338:259–263. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181af7c7c>
- 29 Mainenti M, Vigarío P, Teixeira P, Maia M, Oliveira F, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:470–473. <https://doi.org/10.1007/BF03346488>
- 30 Lee J, Buzkova P, Fink H, Vu J, Carbone L, Chen Z. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med.* 2010;170:1876–1883. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.424>
- 31 Svare A, Nilsen T, Asvold B, Forsmo S, Schei B, Bjoro T, Langhammer A. Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the Hunt2 study, Norway. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:845–852. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0546>

- 32 Aghili R, Khamseh M, Malek M, Hadian A, Baradaran H, Najafi L. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci*. 2012;8:1096–1101. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.32423>
- 33 Parsaik A, Singh B, Roberts R, Pankratz S, Edwards K, Geda Y. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol*. 2014;71:201–207. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5402>
- 34 Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0188123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188123>
- 35 Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Song SH, Kim BH, Son SM, Kim IJ, Kim YK, Kang YH. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine*. 2011;39:259–265. <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9430-5>
- 36 Fiore E, Rago T, Provenzale M, Scutari M, Ugolini C, Basolo F. L-Thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 Patients. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:231–239. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0251>
- 37 Alexander EK., Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- 38 Shishko ON, Mohort TV, Shishko EI, Mohort EG. Thyroid status derangement in pregnant women with subclinical hypothyroidism and disease management. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2017;4;55–61. (In Russ.).
- 39 Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M. Thyroid dysfunction and auto-antibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4464–4472. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2540>
- 40 Toulis K, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014;20:703–714. <https://doi.org/10.4158/EP13440.RA>
- 41 Wilson K, Casey B, McIntire D, Halvorson L, Cunningham F. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119:315–320. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240de6a>
- 42 Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J, Vrijkotte T, Bonsel G. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:985–991. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0953>
- 43 Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH Levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E44–E48. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0340>
- 44 Demidova T.Ju., Balutina O.V., Gritzkevich E.Ju. News of clinical recommendations on diagnostics and treatment of subclinical hypothyroidism in pregnant women. *Therapy*. 2018;5(23):61–65. (In Russ.).
- 45 Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):575–584. <https://doi.org/10.1111/cen.13550>

Авторская справка

**Цанав Ирина
Амирановна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
врач-эндокринолог, детский эндокринолог, ООО «Клиника Пяти Благ», Самара, Россия
e-mail: ira.tsanova@gmail.com
ORCID 0000-0002-2891-3050

**Булгакова Светлана
Викторовна**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, главный гериатр Минздрава Самарской области, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: osteoporosis63@gmail.com
ORCID 0000-0003-0027-1786

**Меликова Анула
Викторовна**

врач-акушер-гинеколог, директор, ООО «Клиника Пяти Благ»
e-mail: melanabel@mail.ru