



Подходы к лечению субклинических форм тиреоидной патологии

Чернявская И. В., Романова И. П., Дорош Е. Г.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Манифестные формы тиреоидной дисфункции на сегодня изучены в достаточном объеме и в большинстве случаев их терапия не вызывает вопросов у клиницистов. Относительно меньше изучены субклинические нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). К таким нарушениям относятся субклинический гипотиреоз (СГ) и субклинический тиреотоксикоз (СТ). Понятия СГ и СТ стали широко использоваться в клинической эндокринологии на протяжении последних десятилетий. Предпосылкой для этого стало внедрение высокочувствительного метода определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и широкое использование определения свободной фракции тироксина (T_4). Представление о субклиническом нарушении функции ЩЖ базируется на характере взаимоотношения продукции гипоталамо-гипофизарной системой ТТГ и продукцией ЩЖ T_4 . В основе этого взаимодействия лежит принцип отрицательной обратной связи. Между изменениями уровней ТТГ и T_4 имеется логарифмическая зависимость, согласно которой даже небольшое, еще в пределах нормальных значений, снижение уровня T_4 приводит к многократному повышению уровня ТТГ. Таким образом, уровень ТТГ более чувствительно отражает функцию ЩЖ и является тестом первого уровня для ее исследования [1].

СГ — синдром, обусловленный изолированным повышением уровня ТТГ в крови при неизменном уровне свободного тироксина (T_4 св.)

СТ — синдром, который определяется при субнормальном (ниже нижней границы нормы) или «угнетенном» содержании уровня ТТГ в сыворотке крови при нормальных уровнях T_4 св. и свободного трийодтиронина (T_3 св.) [2, 3].

Термин «субклинический» в буквальном смысле означает отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания. У большинства пациентов отмечается бессимптомное течение данной патологии. Но, детальный опрос и последующее целенаправленное обследование, выявляют у 25–50 % пациентов признаки, соответствующие легкой тиреоидной недостаточности: утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, появление или увеличение пастозности лица, голеней, зябкость, запоры, мышечные подергивания, ухудшение памяти и концентрации внимания, депрессивные состояния [4, 5].

СТ может протекать с наличием тех же признаков и симптомов, которые встречаются при состояниях, обусловленных избыточным содержанием тиреоидных гормонов (ТГ)

в крови. Эти симптомы проявляются в менее выраженной форме, тем не менее отрицательно влияют на качество жизни. Пациенты с СТ предъявляют жалобы на сердцебиение, плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды, плохую концентрацию внимания, нервозность, общую потливость, возможны панические атаки [6].

Часто в рутинной клинической практике не обращается внимание на такие жалобы больного, как незначительное снижение работоспособности, плохое настроение, нарушение сна. У пожилых пациентов имеющиеся жалобы на сонливость, вялость, медлительность, забывчивость, сухость кожи и другие симптомы объясняют возрастными изменениями в организме [7].

Частота встречаемости СГ в общей популяции варьирует от 1,3 до 17,5 % в зависимости от пола и возраста. Распространенность СГ более высокая у женщин, чем у мужчин, и увеличивается с возрастом, достигая пика — 21 % у женщин и 16 % у мужчин после 74 лет. Оценить распространенность СТ достаточно сложно. Она варьирует в различных регионах и зависит от уровня потребления йода и частоты носительства антитиреоидных антител [8]. Анализируя данные ряда работ, необходимо отметить, что у наблюдающихся стационарно пожилых пациентов СТ бывает трудно отличить от синдрома эутиреоидной патологии. Кроме того, в отдельных эпидемиологических исследованиях часто используются методы определения уровня ТТГ с разной чувствительностью [9]. Распространенность СТ составляет от 0,7 до 6 %.

ТГ оказывают многообразные эффекты на сердечно-сосудистую систему и гемодинамику, на нервно-психическую деятельность, на опорно-двигательный аппарат. Показатели сердечной деятельности, такие как частота сердечных сокращений, минутный объем сердца, скорость кровотока, артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов, сократительная функция сердца, непосредственно связаны с тиреоидным статусом. У пациентов с СГ и СТ, так же, как и при манифестном гипотиреозе и тиреотоксикозе, выявляются признаки гипертрофии миокарда, нарушения гемодинамики с последующими метаболическими изменениями. У пациентов с субклиническими нарушениями функции ЩЖ нарушается минерализация костей, а также чаще развиваются депрессия, слабоумие и болезнь Альцгеймера. Поэтому, учитывая возрастную вариабельность этой патологии и наличие множества

клинических «масок», важно своевременно диагностировать субклинические нарушения функции ЩЖ и начать их коррекцию, особенно у пожилых пациентов.

Диагностика СГ проста и конкретна. Единственный критерий, на основании которого устанавливается этот диагноз — нормальный уровень T_4 и умеренно повышенный уровень ТТГ (от 4,01 до 10,0 мЕд/л; при норме 0,4-4,0 мЕ/л). Уровень T_3 решающего значения в диагностике СГ не имеет. Следует подчеркнуть, что уровень T_3 при гипотиреозе имеет тенденцию снижаться позже, чем T_4 . В ряде случаев при гипотиреозе уровень T_3 может быть даже несколько повышенным в результате компенсаторной активации дейодирования T_4 в биологически более активный T_3 в периферических тканях. Необходимым и достаточным исследованием для оценки функции ЩЖ является определение уровня ТТГ с помощью высокочувствительных методов.

Первичным диагностическим критерием СГ является уменьшение уровня ТТГ ниже нижнего предела нормальных значений. Необходимо отметить, что если 1-е поколение наборов для определения уровня ТТГ имело чувствительность порядка 0,1 мМЕ/л, то современные наборы 2-го и 3-го поколений имеют чувствительность соответственно 0,05 мМЕ/л и 0,005 мМЕ/л. С появлением наборов 2-го и 3-го поколений стало возможным более точное определение уровня ТТГ, если он находится в пределах низких значений, и проведение диагностики СГ. Дополнительным подтверждением в пользу наличия СГ является измерение T_3 св и T_4 св., которые находятся в пределах нормы или незначительно превышают верхнюю границу нормы. Следует учитывать, что у пациентов пожилого возраста одновременно увеличиваются уровни как T_3 св., так и T_4 св. [10, 11].

Таблица 1. Степени тяжести субклинического тиреотоксикоза согласно рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации

Гипертиреоз субклинический			
Степень	ТТГ, мМЕ/л	T_4 св	T_3 св
1	0,1 < ТТГ < 0,4	Не изменен	Не изменен
2	ТТГ < 0,1	Не изменен	Не изменен

Вопрос о целесообразности лечения СГ остается открытым [12, 13]. До настоящего времени отсутствуют крупные,

длительные рандомизированные исследования, посвященные этой проблеме. Клинические проявления СГ, в принципе, могут корректироваться без использования тиреостатической терапии: по поводу остеопороза и симптомов нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы может быть назначено симптоматическое лечение. При субклиническом течении гипотиреоза вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Лечение СГ у лиц с сопутствующей кардиальной патологией, особенно ишемической болезнью сердца и нарушением ритма сердца, следует начинать с минимальных доз левотироксина — 12,5–25,0 мкг, постепенно увеличивая дозу на 12,5–25,0 мкг каждые 1–2 мес., добиваясь снижения уровня ТТГ до верхнего показателя нормы. Заместительную терапию проводят под контролем ЭКГ или мониторинга ЭКГ по Холтеру, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии. Если у больного отмечается ухудшение течения сердечной патологии, особенно ишемической болезни сердца, следует добиваться сохранения уровня ТТГ в пределах, не превышающих 10 мЕд/л (рис. 1).

Представляет интерес возможность коррекции субклинических заболеваний ЩЖ при помощи фитотерапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением группы врачей-эндокринологов находились пациенты с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), диффузным зобом I ст. АИТ — 100 человек, из них 74 пациента с АИТ и СГ (1 группа) и 24 пациента с АИТ и СГ — (2 группа), средний возраст пациентов в группах составил 53 (44;59) и 56 (44;65) года, соответственно.

Всем пациентам проведено в динамике клиническое и инструментальное обследование, которое включало определение параметров тиреоидного статуса (уровни ТТГ, T_4 св., T_3 св.), а также проведение УЗИ ЩЖ.

Для постановки диагноза СГ и СГ учитывались оценка объективного статуса и результаты гормонального обследования. У всех пациентов наряду с диагнозом АИТ с СГ и АИТ с СГ, имело место наличие диффузного зоба I–II ст.

Всем пациентам был назначен прием стандартизированного фитопрепарата лапчатки белой Альба® по 1 капсуле два раза в день, курсом на 6 месяцев.

Альба® — единственный фитопрепарат, содержащий лечебную дозу экстракта корня лапчатки белой

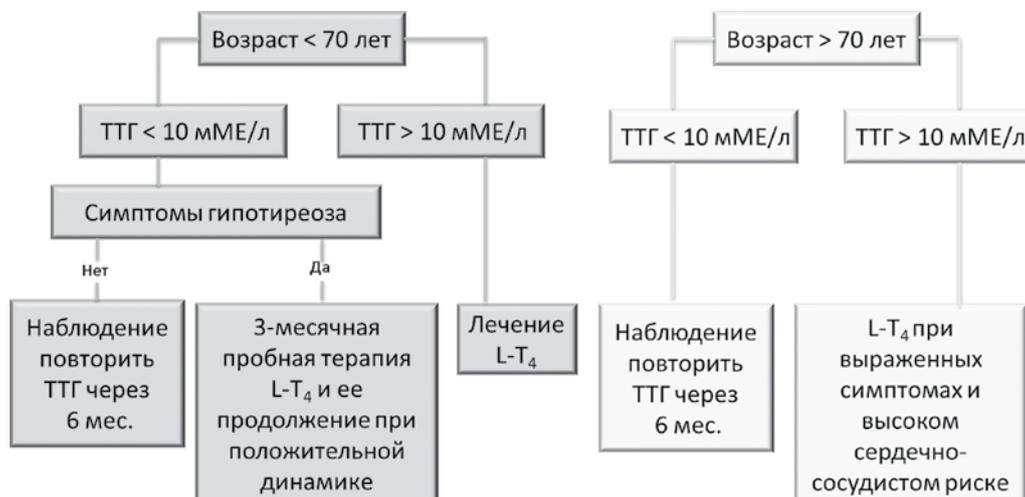


Рис. 1 Алгоритм лечения СГ Европейской тиреоидной ассоциации, 2013 г. [14]

(*Potentilla alba* L., перстач білий) 300 мг, обеспечивающий природное восстановление ЩЖ. Общее содержание йода в 1 капсуле составляет 76,2 мкг. 2 капсулы фитопрепарата Альба® содержат суточную норму йода.

В Украине растение лапчатка белая встречается в центральных районах, на Волыни, Полесье, в Крыму. Лапчатка белая — редкое лекарственное растение, произрастает одно на 3–4 км², часто занесено в региональные «Красные книги» и используется в народной медицине в виде водного раствора достаточно давно. В фитотерапии используют только подземную часть (корень растения), которая содержит флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, иридоиды, крахмал, фенолкарбоновые и другие кислоты и обладает тиреотропным эффектом. Также растение богато на железо, цинк, селен, кремний, алюминий, марганец и другие микроэлементы, которые обладают иммуномодулирующим действием. Применение указанного комплекса компонентов растения особенно важно при аутоиммунной тиреоидной патологии.

Полученные результаты были статистически обработаны с вычислением среднего арифметического, среднего квадратического отклонения. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления проводились на компьютере Pentium в среде Windows-XP с использованием программного обеспечения Excel XP, STATISTICA-6.0.

Результаты и их обсуждение

У пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика в оценке функции ЩЖ уже через три месяца приема фитопрепарата Альба®, наиболее клинически выраженный эффект имел место после 6-ти месяцев приема.

При оценке психосоматического состояния необходимо указать, что у всех обследованных пациентов изначально имели место следующие жалобы, в 1-ой группе на утомляемость — 100 %, снижение концентрации внимания и памяти у 100 %, пастозность лица — 88 %, сонливость — 90 %, зябкость — 88,6 %, запоры — 64,2 %, депрессию — 46,4 %. Во 2-ой на сердцебиение — 84,3 %, раздражительность — 100 %, бессонницу — 58,9 %, панические атаки — 57,2 %.

Таблица 2. Эффективность лечения субклинических нарушений функции ЩЖ фитопрепаратом Альба®

Критерии эффективности через 6 месяцев	%
1 группа, n=74	
Снижение утомляемости	92
Уменьшение сонливости	100
Уменьшение раздражительности	88,4
Уменьшение пастозности	100
Улучшение настроения	94
Уменьшение зябкости	88,8
Уменьшение или отсутствие запоров	66,2
2 группа, n=24	
Уменьшение приступов сердцебиений	78,6
Улучшение качества сна	89,2
Уменьшение раздражительности	80,7
Уменьшение приступов панических атак	96,5

При обследовании гормонального тиреоидного статуса в динамике получены клинически значимые результаты нормализации уровня ТТГ (табл. 3, граф. 1).

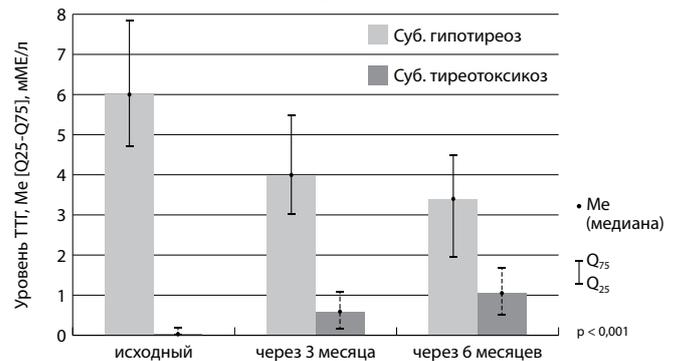
Таблица 3. Динамика изменений уровня ТТГ через 3 и 6 месяцев приема фитопрепарата Альба®

Группа	Уровень ТТГ, Ме [Q25-Q75], Ме/л			P
	исходный	через 3 месяца	через 6 месяцев	
1	6,0 [4,7;7,85]	4,0 [3,0;5,5] *	3,4 [1,95;4,5] **	< 0,001
2	0,03 [0,01;0,195]	0,59 [0,15;1,1] *	1,05 [0,5;1,7] **	< 0,001

* — отличие от исходного измерения статистически значимо по критерию Фридмана, $p < 0,05$;

— отличие от результата через 3 месяца статистически значимо по критерию Фридмана, $p < 0,05$.

График 1.



В результате лечения пациентов с субклиническими нарушениями функции ЩЖ получено клинически значимое снижение уровней ТТГ, что сопровождалось улучшением общего самочувствия. На фоне монотерапии фитопрепаратом уменьшается риск побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов старших возрастных групп.

При оценке динамики изменений объема ЩЖ по данным УЗИ получено клинически значимое уменьшение объемов в обеих группах (табл. 4, граф. 2).

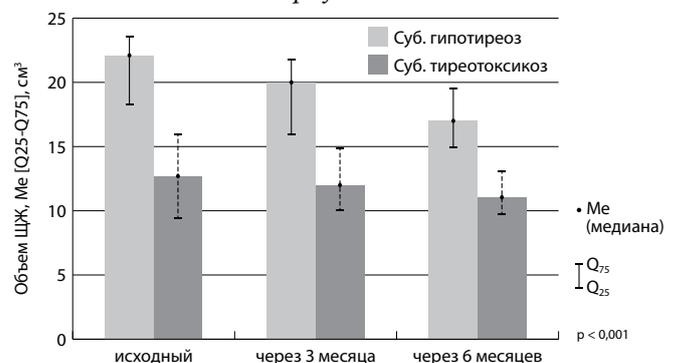
Таблица 4. Динамика изменений объема ЩЖ в 1 и 2 группах после 3 и 6-ти месяцев приема фитопрепарата Альба®

Группа	Объем ЩЖ, Ме [Q25-Q75], см ³			P
	исходный	через 3 месяца	через 6 месяцев	
1	22,1 [18,2;23,6]	20,0 [15,9;21,8] *	17,0 [14,9;19,6] **	< 0,001
2	12,7 [9,4;16,0]	12,0 [10,0;14,9] *	11,05 [9,7;13,1] **	< 0,001

* — отличие от исходного измерения статистически значимо по критерию Фридмана, $p < 0,05$;

— отличие от результата через 3 месяца статистически значимо по критерию Фридмана, $p < 0,05$.

График 2.



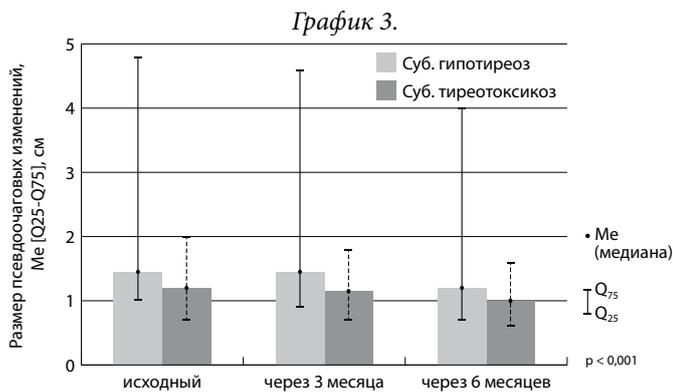
Установлено не только уменьшение суммарного объема ЩЖ в результате 6-месячного курса лечения, но и улучшение морфоструктуры ткани ЩЖ (табл. 5, граф. 3).

Таблица 5. Динамика изменений размера псевдоочаговых изменений ЩЖ в 1 и 2 группах после 3 и 6-ти месяцев приема фитопрепарата Альба®

Группа	Размер псевдоочаговых изменений, Ме [Q25-Q75], см			P
	исходный	через 3 месяца	через 6 месяцев	
1	1,45 [1,0;4,8]	1,45 [0,9;4,6] *	1,2 [0,7;4,0] *#	< 0,001
2	1,2 [0,7;2,0]	1,15 [0,7;1,8] *	1,0 [0,6;1,6] *#	< 0,001

* — отличие от исходного измерения статистически значимо по критерию Фридмана, $p < 0,05$;

— отличие от результата через 3 месяца статистически значимо по критерию Фридмана, $p < 0,05$.



Корень лапчатки белой (*Potentilla Alba*) содержит большое количество микроэлементов: входящих в ее состав — медь, цинк, марганец и церий, железо и кремний, алюминий. Кроме того, что особенно важно для лечения патологии ЩЖ с псевдоочаговыми изменениями, лапчатка белая содержит большое количество элементарного йода, что способствует нормализации морфологической структуры тиреоидной ткани.

ВЫВОДЫ:

1. Единственный монопрепарат экстракта корня лапчатки белой Альба® способствует нормализации гормонального тиреоидного статуса, что проявляется нормализацией уровня ТТГ как при СГ, так и при СТ, в случаях когда не требуется назначение заместительной тиреоидной терапии и тиреостатиков.
2. Фитопрепарат Альба® уменьшает суммарный объем ЩЖ за счет уменьшения лимфоцитарного отека, тем самым замедляет деструкцию тиреоцитов.

3. Фитопрепарат Альба® улучшает морфоструктуру ЩЖ, клинически значимо уменьшая в размерах псевдоочаговые образования, тем самым снижает риск узлообразования.
4. Фитопрепарат Альба® не оказывает отрицательных эффектов на деятельность сердечно-сосудистой системы, что особенно актуально при лечении пациентов старшей возрастной категории с коморбидной патологией.
5. Фитопрепарат Альба® улучшает самочувствие пациентов, т. к. устраняя гормональные нарушения в функционировании ЩЖ, положительно влияет на функционирование нервной системы, улучшая качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко, И. А. Субклинический гипотиреоз / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // Пробл. эндокринолог. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–21.
2. Castro, R. Заболевания щитовидной железы / R. Castro, H. Gharib // Доказательная эндокринология. — 2009. — С. 102–116.
3. Петунина, Н. А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению / Н. А. Петунина // Consilium Medicum. — 2005. — № 4. — С. 26–30.
4. Балаболкин, М. И. Фундаментальная и клиническая тиреология / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремниевская. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
5. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. — С-Пб.: Питер, 2006. — 416 с.
6. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists / R. S. Bahn, H. B. Burch, D. S. Cooper [et al.] // Thyroid — 2011 — Vol. 21. — P. 56–63.
7. TSH — Clinical Aspects of its Use in Determining Thyroid Disease in the Elderly. How Does it Impact the Practice of Medicine in Aging? / M. Deary, T. Buckley [et al.] // Adv Pharmacoeconomic Drug Saf. — 2013. — Vol. 1 (119). — P. 1–16.
8. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease / P. Laurberg, I. Bulow Pedersen, N. Knudsen [et al.] // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 457–469.
9. Samuels, M. H. Subclinical thyroid disease in the elderly / M. H. Samuels // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 803–813.
10. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib, J. V. Hennessey, I. Klein [et al.] // Endocr Pract. — 2012. — Vol. 11. — P. 1–207.
11. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests, Part 2: Free Thyroxine and Free Triiodothyronine / L. M. Thienpont, K. Van Uytendange, G. Beastall, J. D. Faix, T. Ieiri [et al.] // Clin Chem. — 2010. — Vol. 56. — P. 912–920.
12. Koutras, D. A. Subclinical Hyperthyroidism / D. A. Koutras // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 311–315.
13. Ross, D. S. Subclinical thyrotoxicosis. In Braverman LE, Utiger RD (eds): Werner and Ingbar's The Thyroid, ed 8 / D. S. Ross // Philadelphia, JB Lippincott. — 2000. — P. 1007–1012.
14. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / H. S. Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas // Eur. Thyroid. J. — 2013. — Vol. 2. — P. 215–228.