



# Выявляемость субклинического гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных многопрофильного стационара

А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, О.В. Галкина, Т.Ю. Бобрешова, К.В. Азизова, Ю.В. Эмануэль

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** определить концентрацию антител (АТ) к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у больных субклиническим гипотиреозом (СГ) различного пола и возраста.

**Дизайн:** одномоментное поперечное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 7466 пациентов различных клинических подразделений Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. У всех больных проводили скрининговое определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При повышении содержания ТТГ  $\geq 4$  мМЕ/л у пациентов измеряли уровень свободного тироксина (Т<sub>4</sub> св.). Концентрация ТТГ менее 0,4 мМЕ/л считалась низкой (группа 0). За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,4 до 2,4 мМЕ/л (группа 1). Концентрация ТТГ от 2,5 до 3,9 мМЕ/л включительно соответствовала пограничному значению (группа 2), от 4,0 до 10,0 мМЕ/л — СГ при нормальном содержании св. Т<sub>4</sub> (группа 3). Концентрацию ТТГ более 10,0 мМЕ/л считали манифестным гипотиреозом при условии снижения уровня Т<sub>4</sub> св. (группа 4). Использовали также градацию больных по возрасту: группа 0 — юный возраст (18–24 года); группа 1 — молодой возраст (25–44 года); группа 2 — средний возраст (45–59 лет); группа 3 — пожилой возраст (60–74 года); группа 4 — старческий возраст (75–89 лет) и группа 5 — долгожители (90 лет и старше).

**Результаты.** Среди обследованных был 2231 (29,88%) мужчина и 5235 (70,12%) женщин. Возраст их составлял от 18 до 99 лет, в среднем —  $55,09 \pm 17,14$  года. Средний возраст мужчин —  $55,22 \pm 16,41$  года, женщин —  $55,04 \pm 17,45$  года. Уровень ТТГ был от 0,00 до 100,00 мМЕ/л и в среднем составил 2,62 мМЕ/л, медиана — 1,73 (1,11–2,71) мМЕ/л. В общей группе больных 2,5 и 97,5 перцентили составили 0,10 и 8,88 мМЕ/л соответственно. У мужчин медиана ТТГ — 1,56 (0,97–2,31) мМЕ/л, у женщин — 1,82 (1,17–2,90) мМЕ/л.

У женщин концентрация ТТГ была значимо выше, чем у мужчин ( $p < 0,0001$ ). У пациентов старших возрастных групп повышение уровня ТТГ выявляли несколько чаще. При анализе уровней ТТГ в возрастных подгруппах с учетом пола выявлены значимые различия между группами 2 (45–59 лет) и 3 (60–74 года). В обоих случаях содержание ТТГ было значимо выше у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,0001$ ). Повышение АТ к ТПО ассоциировано с более высокими уровнями ТТГ ( $r = 0,117$ ,  $p = 0,043$ ).

**Заключение.** В работе представлены результаты обследования большой когорты больных многопрофильного стационара Северо-Западного региона. СГ обнаружен у 9,78% обратившихся за помощью. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. Вероятно, умеренное увеличение концентрации ТТГ (4–6,9 мМЕ/л) в большинстве случаев не связано с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. У пожилых больных некоторое повышение уровня ТТГ возможно вследствие ряда других причин. Примерно в 40% случаев умеренное повышение уровня ТТГ обратимо, и при следующем измерении он, как правило, снижается до нормальных значений.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, уровень тиреотропного гормона, антитела к тиреоидной пероксидазе, старший возраст.

**Вклад авторов:** Волкова А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Дыгун О.Д. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Галкина О.В. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Бобрешова Т.Ю., Азизова К.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Эмануэль Ю.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Галкина О.В., Бобрешова Т.Ю., Азизова К.В., Эмануэль Ю.В. Выявляемость субклинического гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных многопрофильного стационара. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 52–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-52-56



## Detectability of Asymptomatic Hypothyroidism and Thyroperoxidase Antibodies Content in Patients from a Multidisciplinary In-patient Hospital

A.R. Volkova, O.D. Dygun, O.V. Galkina, T.Yu. Bobreshova, K.V. Azizova, Yu.V. Emanuel

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8 Lev Tolstoy Str., 197022St. Petersburg, Russian Federation 197022

**Objective:** to identify the concentration of thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) in patients with asymptomatic hypothyroidism (AH) irrespective of sex and age.

Азизова Каринэ Валентиновна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Бобрешова Тамара Юрьевна — клинический ординатор 2-го года обучения кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Волкова Анна Ральфовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru  
(Окончание на с. 53.)

**Design:** cross-sectional study.

**Materials and Methods.** 7,466 patients from various clinical units of I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University took part in the study. All patients were screened for thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. If TSH level was  $> 4.0$  MIU/l, free T4 was measured. TSH level below 0.4 MIU/l was considered a low value (group 0). TSH level of 0.4 to 2.4 MIU/l was normal (group 1). TSH concentration of 2.5 to 3.9 MIU/l (both inclusive) was a breakpoint (group 2), whereas 4.0 to 10.0 MIU/l denoted AT with normal free T4 (group 3). TSH concentration above 10.0 MIU/l was considered overt hypothyroidism with low free T4 (group 4). Also, patients were age-ranked: group 0 – juvenile patients (18–24 years old); group 1 – young patients (25–44 years old); group 2 – middle-aged patients (45–59 years old); group 3 – elderly patients (60–74 years old); group 4 – senile patients (75–89 years old), and group 5 – long-livers (90+ years old).

**Results.** There were 2,231 (29.88%) males and 5,235 (70.12%) females. The age of patients varied from 18 to 99 years, with the mean age being  $55.09 \pm 17.14$  years. The mean age of the males was  $55.22 \pm 16.41$  years old; that of females was  $55.04 \pm 17.45$  years old. TSH level measured 0.00 to 100.00 MIU/l, with the mean value being 2.62 MIU/l (median: 1.73 (1.11–2.71) MIU/l). In general, 2.5 and 97.5 percentiles accounted for 0.10 and 8.88 MIU/l, respectively. The TSH median in males was 1.56 (0.97–2.31) MIU/l, whereas in females it made 1.82 (1.17–2.90) MIU/l.

TSH concentration in females was significantly higher than in males ( $p < 0.0001$ ). Elevated TSH was diagnosed more often in elderly patients. When analysing TSH in age sub-groups vs. sex, significant differences were revealed between group 2 (45–59 years old) and group 3 (60–74 years old). In both cases, TSH levels in females was significantly higher than in males ( $p < 0.0001$ ). Elevated thyroid peroxidase antibodies level was associated with higher TSH levels ( $r = 0.117$ ,  $p = 0.043$ ).

**Conclusion.** The article presents the results of a study enrolling a large group of patients from multidisciplinary in-patient clinics in the North-Western region. AH was diagnosed in 9.78% of patients seeking consultation. Elevated TSH levels were recorded mostly in females and elderly patients. It is likely that, in a majority of cases, moderate increase in TSH concentration (4–6.9 MIU/l) was not associated with autoimmune thyroid gland disorders. In elderly patients, slightly elevated TSH level may be caused by other conditions. Approximately in 40% of cases, moderate TSH elevation is reversible, and when measured again, it is usually normal.

**Keywords:** asymptomatic hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone level, anti-TPO, senile age.

**Contribution:** Volkova, A.R. — thematic publications reviewing, study design, approval of the manuscript for publication; Dygun, O.D. — thematic publications reviewing, study design, collection of clinical materials, data processing, analysis and interpretation, statistical processing; Galkina, O.V. — thematic publications reviewing, study design, laboratory analyses, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication; Bobreshova, T.Yu. and Azizova, K.V. — thematic publications reviewing, collection of clinical materials, data processing, analysis and interpretation; Emanuel, Yu.V. — study design, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Volkova A.R., Dygun O.D., Galkina O.V., Bobreshova T.Yu., Azizova K.V., Emanuel Yu.V. Detectability of Asymptomatic Hypothyroidism and Thyroperoxidase Antibodies Content in Patients from a Multidisciplinary In-patient Hospital. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 52–56. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-52-56

Снижение функциональной активности щитовидной железы, так называемый субклинический гипотиреоз (СГ), часто выявляется, особенно у пациентов старших возрастных групп [1]. Диагноз гипотиреоза устанавливается при стойком повышении уровня ТТГ, оно должно быть подтверждено дважды с интервалом в 2–3 месяца.

Известно, что у 40% больных старшей возрастной группы возможна спонтанная нормализация содержания ТТГ при повторном измерении [2]. Это связано с физиологическими особенностями секреции ТТГ. Известно, что пик его секреции приходится на ночные и утренние часы, после полудня концентрация ТТГ может несколько снижаться [3, 4]. Супрессия ТТГ в гипофизе осуществляется с помощью свободного трийодтиронина (Т3 св.), который образуется путем периферической конверсии из свободного тироксина (Т4 св.). Периферическая конверсия Т4 в Т3 в гипофизе осуществляется дейодиназой 2-го типа [5].

Как правило, причиной гипотиреоза в йодобеспеченной популяции является исход аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [6]. Известно, что активность дейодиназы 2-го типа в определенной степени может подавляться у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями, в острых ситуациях, в условиях ацидоза, снижения скорос-

ти клубочковой фильтрации, при приеме ряда лекарственных препаратов (глюкокортикостероидов, амиодарона, рентгеноконтрастных веществ) [1]. Поэтому у пожилых коморбидных пациентов некоторое повышение уровня ТТГ не всегда является исходом АИТ. Формирование стойкого гипотиреоза, как правило, ассоциировано с высокими значениями антитиреоидных антител (АТ) и более высокими значениями ТТГ [7].

Клиническая значимость СГ до сих пор оспаривается. Известно, что СГ становится фактором сердечно-сосудистого риска. Снижение функциональной активности щитовидной железы связано с инсулинорезистентностью, гипергомоцистеинемией, дислипидемией. Однако нет убедительных данных об эффективности заместительной терапии СГ препаратами тироксина в крупных исследованиях по изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СГ [8]. В литературе имеются данные о том, что сердечно-сосудистые исходы ассоциированы с уровнем ТТГ более 7 мМЕ/л, и лечение СГ препаратами левотироксина эффективно и целесообразно в группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В соответствии с существующими рекомендациями, вопрос о тактике лечения СГ у пожилых коморбидных

Галкина Ольга Владимировна — к. б. н., заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Дыгун Ольга Дмитриевна — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Эмануэль Юлия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ejvcons@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 52.)

пациентов решается индивидуально [9]. Вероятно, группы больных с СГ неоднородны, и представляется актуальной стратификация пациентов с СГ для оптимизации последующей лечебной тактики.

Изучение содержания АТ к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у больных СГ очень важно, так как повышение концентрации АТ к ТПО является надежным предиктором стойкого гипотиреоза. Известно, что АТ к ТПО фиксируют комплемент и опосредуют реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности [10]. АТ к ТПО не выявляются у здоровых людей, распознают один и тот же иммунодоминантный регион на молекуле ТПО.

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что АТ к ТПО ассоциированы с женским полом, старшим возрастом и повышением уровня ТТГ. АТ к тиреоглобулину (ТГ) сейчас не используются для диагностики АИТ. В настоящее время хорошо изучена эпитопная специфичность АТ к ТГ. Известно, что ТГ презентует около 40 антигенных детерминант [11]. Часть АТ к ТГ формируются в онтогенезе, выявляются в норме и поддерживают иммунологическую толерантность. Поэтому определение концентрации АТ к ТГ не всегда отражает иммунопатологический процесс и менее эффективно для диагностики АИТ.

Таким образом, представляется важным изучение АТ к ТПО у пациентов с СГ различного пола и возраста, оно позволит выделить группу больных, у которых гипотиреоз не является стойким, не ассоциирован с сердечно-сосудистыми рисками и, вероятно, не требует активного лечения.

**Цель исследования:** определить концентрацию АТ к ТПО у больных СГ различного пола и возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2017 году. В него включены 7466 пациентов различных клинических подразделений Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ. Все больные подписали информированное согласие на процедуры обследования в клиниках ПСПбГМУ.

У всех пациентов проводили скрининговое определение уровня ТТГ. При повышении его  $\geq 4,0$  мМЕ/л измеряли концентрацию Т4 св. СГ считали уровень ТТГ от 4,0 до 10,0 мМЕ/л при нормальном содержании Т4 св.

Сведения о возрасте и гендерной принадлежности участников получали из базы данных клинических подразделений ПСПбГМУ (медицинская информационная система qMS от СП.АРМ).

Уровень ТТГ определяли методом ИФА реагентами 3-го поколения с использованием анализатора Beckman Coulter (США). При измерении с помощью данной методики ложно завышенные концентрации ТТГ (макро-ТТГ) автоматически не учитывались.

Уровень ТТГ менее 0,4 мМЕ/л считался низким (группа 0). За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,4 до 2,4 мМЕ/л (группа 1). Концентрация ТТГ от 2,5 до 3,9 мМЕ/л включительно соответствовала пограничному значению (группа 2), от 4,0 до 10,0 мМЕ/л — СГ при нормальном содержании св. Т4 (группа 3). Концентрацию ТТГ более 10,0 мМЕ/л считали манифестным гипотиреозом при условии снижения уровня Т4 св. (группа 4).

Уровень Т4 св. измеряли с помощью Access Immunoassay Systems (США). Референсный интервал для Т4 св. — 7,8–14,3 пмоль/л. Содержание АТ к ТПО определялось при помо-

щи Orgentec Anti-TPO ELISA (Германия) методом ИФА (референсный диапазон — 0–75 МЕ/мл).

В соответствии с классификацией ВОЗ, использовали градацию больных по возрасту [12]: группа 0 — юный возраст (18–24 года); группа 1 — молодой возраст (25–44 года); группа 2 — средний возраст (45–59 лет); группа 3 — пожилой возраст (60–74 года); группа 4 — старческий возраст (75–89 лет) и группа 5 — долгожители (90 лет и старше).

Для статистической обработки данных использовали программный пакет SAS Enterprise Guide 6.1 (США). Несмотря на большой объем выборки, исследуемые параметры имели ненормальное распределение (негауссовское) в соответствии с критериями Колмогорова — Смирнова, поэтому применялись непараметрические критерии Манна — Уитни в случае двух переменных и критерии Краскелла — Уоллеса в случае трех и более группирующих. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Категориальные данные были описаны с помощью частот и процентов. Для анализа использовались таблицы сопряженности и методы  $\chi^2$  или чувствительный критерий Фишера в случае малого числа наблюдений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных был 2231 (29,88%) мужчина и 5235 (70,12%) женщин. Возраст их составлял от 18 до 99 лет, в среднем —  $55,09 \pm 17,14$  года. Средний возраст мужчин —  $55,22 \pm 16,41$  года, женщин —  $55,04 \pm 17,45$  года. Группы мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту, какие-либо значимые различия не выявлены ( $p = 0,67$ ).

Уровень ТТГ был от 0,00 до 100,00 мМЕ/л и в среднем составил 2,62 мМЕ/л, медиана — 1,73 (1,11–2,71) мМЕ/л. В общей группе больных 2,5 и 97,5 процентиля составили 0,10 и 8,88 мМЕ/л соответственно. У мужчин медиана ТТГ — 1,56 (0,97–2,31) мМЕ/л, у женщин — 1,82 (1,17–2,90) мМЕ/л. У женщин концентрация ТТГ была значимо выше, чем у мужчин ( $p < 0,0001$ ).

В таблице 1 представлены медианы содержания ТТГ в различных возрастных группах.

При сравнении уровней ТТГ в различных возрастных группах были выявлены значимые различия: между группой 1 и группами 3 и 4 ( $p = 0,006$  и  $p = 0,0003$  соответственно),

Таблица 1

### Медиана содержания тиреотропного гормона (ТТГ) у больных различных возрастных групп

| Возрастные группы (годы) | Количество больных, n (%) | Медиана содержания ТТГ, мМЕ/л |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Группа 0 (18–24)         | 452 (6,05)                | 1,83 (1,23–2,75)              |
| Группа 1 (25–44)         | 1532 (20,52)*, **         | 1,64 (1,09–2,46)              |
| Группа 2 (45–59)         | 2065 (27,66)***, #        | 1,66 (1,08–2,54)              |
| Группа 3 (60–74)         | 2450 (32,82)              | 1,77 (1,11–2,91)              |
| Группа 4 (75–89)         | 933 (12,50)               | 1,89 (1,15–3,01)              |
| Группа 5 (90 и более)    | 34 (0,45)                 | 1,84 (1,10–2,95)              |

Примечания:

1) отличия от группы 3 статистически значимы: (\*) —  $p = 0,006$ ; (\*\*\*) —  $p = 0,003$ ;

2) отличия от группы 4 статистически значимы: (\*\*\*) —  $p = 0,0003$ ; (#) —  $p = 0,0002$ .



между группой 2 и группами 3 и 4 ( $p = 0,003$  и  $p = 0,0002$  соответственно). Таким образом, у пациентов старших возрастных групп медиана уровня ТТГ была значимо выше, чем у лиц молодого и среднего возраста.

При анализе всего массива данных найдена слабая положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ и возрастом ( $r = 0,05$ ,  $p < 0,0001$ ). При делении выборки по возрастным группам слабая корреляция обнаружена только в возрастной группе 2 (45–59 лет):  $r = 0,04$ ,  $p = 0,04$ .

Проанализирована также зависимость между возрастом больных и уровнем ТТГ в группах мужчин и женщин. У мужчин группы 0 концентрации ТТГ значимо отличались от таковых у мужчин групп 2 и 3: 2,01 (1,21–2,74) мМЕ/л против 1,44 (0,91–2,15) и 1,45 (0,94–2,23) мМЕ/л соответственно, в обоих случаях  $p < 0,0001$ . Кроме того, у мужчин группы 4 уровень ТТГ значимо отличался от показателей у мужчин групп 2 и 3: 1,75 (1,11–2,96) мМЕ/л против 1,44 (0,91–2,15) и 1,45 (0,94–2,23) мМЕ/л соответственно, в обоих случаях  $p = 0,002$ .

Существенные различия в содержании ТТГ выявлены между женщинами группы 1 и групп 3 и 4: 1,65 (1,11–2,51) мМЕ/л против 1,95 (1,22–3,23) ( $p < 0,0001$ ) и 1,94 (1,17–3,07) ( $p = 0,001$ ) соответственно; а также между участницами групп 2 и 3 (1,80 (1,17–2,73) мМЕ/л),  $p = 0,0005$ ). Таким образом, у пациентов старших возрастных групп повышение концентрации ТТГ наблюдали несколько чаще.

При анализе уровней ТТГ в возрастных группах в зависимости от пола найдены значимые различия между мужчинами и женщинами в группах 2 (45–59 лет) и 3 (60–74 года). В обоих случаях уровни ТТГ были значимо выше у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,0001$ ).

В дальнейшем все пациенты были сгруппированы в зависимости от уровня ТТГ в соответствии с существующими рекомендациями (как указано ранее) (табл. 2).

Как видно из представленных данных, нормальная концентрация ТТГ (0,4–2,4 мМЕ/л) значимо чаще встречалась у мужчин, чем у женщин. Высоконормальное содержание ТТГ, субклинический и манифестный гипотиреоз значимо чаще выявляли у женщин ( $p < 0,05$ ).

Представлялось актуальным изучить распределение уровней ТТГ в группе больных СГ. Их общее число — 730. Как указывалось ранее, по литературным данным, у большинства пациентов с СГ уровень ТТГ — от 4,0 до 7,0 мМЕ/л [13]. Более того, по результатам проспективных наблюдений, рост уровня ТТГ более 7,0 мМЕ/л имеет клиническую значимость и ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [14]. Поэтому среди больных с СГ была выделена группа пациентов с содержанием

ТТГ от 4,0 до 6,9 мМЕ/л. Такие показатели зафиксированы у 578 (79,18%) больных.

Согласно литературным данным, основная причина возникновения гипотиреоза, как субклинического, так и манифестного, в йодобеспеченной популяции — исход АИТ. Главный маркер его — АТ к ТПО [6]. Известно, что АТ к ТПО обладают цитолитической активностью и являются предиктором формирования стойкого гипотиреоза.

АТ к ТПО определяли у 304 пациентов с СГ различного пола и возраста: у 146 таких больных они выявлялись, у 158 не выявлялись. Клинико-лабораторные показатели больных СГ в зависимости от наличия/отсутствия антитиреоидных АТ представлены в таблице 3.

Результаты корреляционного анализа показали, что повышение АТ к ТПО ассоциировано с более высокими уровнями ТТГ ( $r = 0,117$ ,  $p = 0,043$ ). Таким образом, АТ к ТПО отражают формирование иммунологических нарушений в ткани щитовидной железы и являются надежным предиктором стойкого гипотиреоза.

Представлялось важным проанализировать содержание АТ к ТПО у пациентов с СГ с различной степенью повышения уровня ТТГ. Поэтому их распределили на группы с умеренным (4,0–6,9 мМЕ/л) и диагностически значимым ( $\geq 7,0$  мМЕ/л) увеличением этого показателя. Данные представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в группе больных СГ без АТ к ТПО в 73,42% случаев наблюдалось умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л). В группе пациентов с СГ с диагностически значимым повышением АТ к ТПО различные диапазоны значений ТТГ выявлялись с одинаковой вероятностью.

Таблица 2

**Распределение обследованных больных в зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, n (%)**

| Группы больных по уровню ТТГ, мМЕ/л | Количество больных | Мужчины      | Женщины       |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|---------------|
| 0 (< 0,4)                           | 339 (4,54)         | 109 (4,89)   | 230 (4,39)    |
| 1 (0,4–2,4)                         | 4995 (66,90)       | 1653 (74,09) | 3342 (63,84)* |
| 2 (2,5–3,9)                         | 1253 (16,78)       | 282 (12,64)  | 971 (18,55)*  |
| 3 (4,0–10,0)                        | 730 (9,78)         | 154 (6,90)   | 576 (11,00)*  |
| 4 (> 10,0)                          | 149 (2,00)         | 33 (1,48)    | 116 (2,22)*   |

\*  $P < 0,05$ .

Таблица 3

**Клинико-лабораторные показатели больных субклиническим гипотиреозом в зависимости от наличия/отсутствия антитиреоидных антител (АТ к ТПО)**

| Показатели                         | Отрицательные АТ к ТПО ( $\leq 75$ МЕ/мл) (n = 158) | Положительные АТ к ТПО ( $> 75$ МЕ/мл) (n = 146) | P      |
|------------------------------------|---|--|--------|
| Тиреотропный гормон, мМЕ/л         | 5,48 [4,69; 7,18]                                   | 6,18 [4,94; 8,26]                                | 0,0091 |
| Возраст, годы                      | 58,46 ± 16,92                                       | 61,03 ± 15,14                                    | 0,16   |
| Мужчины (n = 65)/женщины (n = 239) | 39 (24,68%)/119 (75,32%)                            | 26 (17,81%)/120 (82,19%)                         | –      |
| Свободный трийодтиронин, пмоль/л   | 4,70 [4,20; 5,20]                                   | 4,60 [4,00; 5,10]                                | 0,46   |
| Свободный тироксин, пмоль/л        | 10,70 [9,40; 12,10]                                 | 10,30 [9,00; 12,00]                              | 0,18   |

Содержание антитиреоидных антител (АТ к ТПО) у больных субклиническим гипотиреозом с различными уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), n (%)

| АТ к ТПО                              | Умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л) (n = 201) | Диагностически значимое повышение уровня ТТГ ( $\geq 7,0$ мМЕ/л) (n = 103) | P     |
|---------------------------------------|--|--|-------|
| Отрицательные ( $\leq 75$ ) (n = 158) | 116 (73,42)  | 42 (26,58)   | 0,005 |
| Положительные ( $> 75$ ) (n = 146)    | 85 (58,22)   | 61 (41,78)   | 0,620 |

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены результаты обследования большой когорты больных многопрофильного стационара Северо-Западного региона. Субклинический гипотиреоз выявлен у 9,78% обратившихся за помощью. Повышение уровня ТТГ ассоциировалось с женским полом и старшим возрастом. Вероятно, умеренное повышение концентрации ТТГ (4–6,9 мМЕ/л) в большинстве случаев не связано с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. У пожилых больных некоторое увеличение уровня ТТГ возможно вследствие ряда других причин (легкого ацидоза, снижения скорости клубочковой фильтрации, активности дейодиназы

2-го типа, влияния лекарственных препаратов). По литературным данным, примерно в 40% случаев умеренное повышение уровня ТТГ обратимо, и при следующем измерении он, как правило, снижается до нормальных значений [2].

Таким образом, стойкий гипотиреоз у больных, обратившихся за помощью, вероятно, характеризуется более высокими показателями ТТГ (более 7 мМЕ/л) и наличием антитиреоидных антител. Умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л), особенно у пожилых больных, скорее всего, не является клинически значимым, не отражает иммунопатологический процесс в щитовидной железе и не требует заместительной терапии тиреоидными гормонами.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Braverman L.E., Cooper D. Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 187–202.
- Lee M.W., Shin D.Y., Kim K.J., Hwang S., Lee E.J. The biochemical prognostic factors of subclinical hypothyroidism. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2014; 2(29): 154–62. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.2.154
- Ehrenkranz J., Bach P.R., Snow G.L., Schneider A., Lee J.L., Ilstrup S. et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid*. 2015; 25(8): 954–61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589
- Ikegami K., Refetoff S., Van Cauter E., Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 10(15): 590–600. DOI: 10.1038/s41574-019-0237-z
- Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Comprehensive Physiology*. 2016; 6(3): 1387–428. DOI: 10.1002/cphy.c150027
- Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз — современный взгляд на проблему. *Рус. мед. журн.* 2016; 24(1): 6–8. [Shestakova T.P. Subklinicheskii gipotireoz — sovremenniy vzglyad na problemu. *Rus. med. zhurn.* 2016; 24(1): 6–8. (in Russian)]
- Климкович Н.М., Переславцева Е.Г., Чурина О.Г. Лабораторные маркеры прогрессирования субклинического гипотиреоза в гипотиреоз по результатам лабораторного скрининга в г. Хабаровске. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017; 2(72): 27–30. [Klimkovich N.M., Pereslavtseva E.G., Churina O.G. Laboratornye markery progressirovaniya subklinicheskogo gipotireoza v gipotireoz po rezul'tatam laboratornogo skrininga v g. Khabarovske. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2017; 2(72): 27–30. (in Russian)]
- Peeters R.P. Subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(26): 2556–65. DOI: 10.1056/NEJMcp1611144
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клин. и эксперим. тиреологическая медицина*. 2012; 8(3): 9–16. [Fadeev V.V. Po materialam klinicheskikh rekomendatsiy Amerikanskoj assotsiatsii klinicheskikh endokrinologov i Amerikanskoj tireoidnoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gipotireoza u vzroslykh. *Klin. i eksperim. tireoidologiya*. 2012; 8(3): 9–16. (in Russian)]
- McLachlan S.M., Rapoport B. Thyroid autoantibodies display both "original antigenic sin" and epitope spreading. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1845. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01845
- Kong Y., Brown N.K., Morris G.P., Flynn J.C. The essential role of circulating thyroglobulin in maintaining dominance of natural regulatory T cell function to prevent autoimmune thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47(10): 711–20. DOI: 10.1055/s-0035-1548872
- Naja S., El Din Makhlof M.M., Chehab M.A.H. An ageing world of the 21st century: a literature review. *Int. J. Community Med. Public Health*. 2017; 4(12): 4363–9. DOI: 10.18203/2394-6040.ijcmph20175306
- Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019; 322(2): 153–60. DOI: 10.1001/jama.2019.9052
- Floriani C., Gencer B., Collet T.H., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur. Heart J.* 2018; 39(7): 503–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx050