

ГІПОТИРЕОЗ: ТРУДНОЩІ В ПОШУКУ СПРАВЖНЬОЇ ПРИЧИНИ СИМПТОМІВ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Поширеність гіпотиреозу (гіпоТ) у загальній популяції США становить 0,3-3,7%, Європи – 0,2-5,3%. За підрахунками експертів, 12% дорослого населення світу мають субклінічний гіпоТ. Нерідко діагностика та лікування гіпоТ пов'язані з невирішеними проблемами, що, зокрема, пояснюється неспецифічністю симптомів (набір маси тіла, втомлюваність). Іншою причиною

субоптимального ведення цих пацієнтів може бути недостатня увага до субклінічного гіпоТ, за якого спостерігаються підвищений уміст тиреотропного гормону (ТТГ) і нормальна концентрація вільного тироксину (вТ4). Складним питанням біохімічного моніторингу перебігу гіпоТ є також непевність щодо оптимального діапазону рівнів ТТГ і вТ4 під час гормонозамісної терапії (ГЗТ), а також щодо того, чи відображають плазмові концентрації цих показників уміст тиреоїдних гормонів на тканинному рівні. У цьому огляді представлено дані щодо інтерпретації симптомів гіпоТ у різних клінічних сценаріях.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СИМПТОМІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ КЛІНІЧНО ВИРАЖЕНОГО ГІПОТ

Клінічно виражений гіпоТ передбачає високий рівень ТТГ і низький – вТ4. Симптомами гіпоТ є втомлюваність, сонливість, непереносимість холоду, набір ваги, закрепи, сухість шкіри. Ці симптоми є неспецифічними, що ускладнює діагностику гіпоТ.

Нелікований клінічно виражений гіпоТ асоціюється з несприятливими наслідками: підвищеним опором судин, зменшенням серцевого викиду, погіршенням функції лівого шлуночка тощо. Оскільки симптоми гіпоТ є неспецифічними, наслідки – небезпечними, а основний діагностичний тест (визначення ТТГ) є дешевим і доступним, навіть за незначної підозри на гіпоТ має призначатися аналіз на ТТГ, а за потреби – ГЗТ L-тироксином. Цей препарат показаний усім пацієнтам із підвищеним ТТГ і зниженим вТ4 незалежно від наявності симптомів. Хоча ГЗТ L-тироксином зазвичай розглядають як позитивне лікування, описано випадки успішного припинення.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СИМПТОМІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТ

Значна кількість пацієнтів із субклінічним гіпоТ є асимптоматичними, однак у деяких осіб можуть виникати симптоми гіпоТ, хоча зазвичай у легшій формі, ніж у хворих із клінічно вираженим гіпоТ. В осіб із субклінічним гіпоТ спостерігаються підвищена частота депресій, знижена якість життя, погіршення когнітивних функцій, утомлюваність, м'язова слабкість, набір ваги, непереносимість холоду, закрепи.

Окрім субклінічного гіпоТ, причинами незначного підвищення ТТГ можуть бути циркадні коливання цього показника, ожиріння та рідкісні мутації рецептора ТТГ.

За даними F. Shao та співавт. (2023), метаболічний профіль пацієнтів із субклінічним гіпоТ є аналогічним такому пацієнтів із клінічно вираженим гіпоТ, що свідчить про однаковий ризик ушкодження органів за відсутності лікування та потенційні переваги терапії L-тироксином.

Поточні рекомендації Американської та Європейської тиреоїдних асоціацій радять лікувати субклінічний гіпоТ L-тироксинам за рівня ТТГ ≥ 10 мМО/л або $\geq 4-4,5$ мМО/л у поєднанні із симптоматикою та/або коморбідними станами. Питання ГЗТ в осіб із субклінічним гіпоТ залишається дискусійним. У разі неповного розуміння патофізіології процесу та причини симптомів у осіб із субклінічним гіпоТ запропоновано 6-місячне пробне застосування L-тироксину з періодичною повторною оцінкою симптомів.

ПЕРСИСТИВНІ СИМПТОМИ В ОСІБ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ L-ТИРОКСИН

Незважаючи на досягнення нормальної концентрації ТТГ, 5-10% осіб із гіпоТ, які отримують L-тироксин, повідомляють про порушення психічного самопочуття, депресію або тривожність. Висунуто гіпотезу, що причиною цього феномену є низький рівень трийодтироніну (Т3) на тлі лікування, але проведені дослідження не знайшли однозначних переваг застосування Т3. Альтернативними гіпотезами є співіснування гіпоТ з іншими хворобами, автоімунні процеси, застосування певних фармакопрепаратів, особливості способу життя й розбіжність між очікуваннями від лікування та його реальними результатами.

Слід зауважити, що плазмова концентрація ТТГ і вТ4 не завжди відображає належний уміст цих гормонів, оскільки біодоступність тиреоїдних гормонів є різною для різних органів.

СИМПТОМАТИКА ПІСЛЯ ЗМІНИ БРЕНДУ L-ТИРОКСИНУ

Змінюючи бренд L-тироксину, лікарі та пацієнти мають бути особливо уважними. Після виникнення дефіциту L-тироксину бренду Thyrax® у Нідерландах значній частині пацієнтів довелося перейти на еквівалентну дозу іншого препарату, що асоціювалося зі зростанням кількості симптомів гіпоТ, а також із виникненням біохімічних ознак передозування у 24-63% пацієнтів. Тому в разі зміни бренду (навіть за переходу на еквівалентну дозу) може виникнути потреба в корекції дозування. На противагу цьому дослідженню інші автори не виявили відмінностей рівнів ТТГ у разі зміни бренду L-тироксину, тобто відмінності залежать від конкретних брендів, які приймали учасники дослідження.

За сучасними рекомендаціями, необґрунтовані переходи на інший препарат небажані, а при зміні

бренду L-тироксину доцільно оцінити концентрацію ТТГ через 6 тижнів.

НЕДОЛІКИ БІОХІМІЧНИХ АНАЛІЗІВ ЗА ПЕРВИННОГО (СУБКЛІНІЧНОГО) ГІПОТ

Як уже було сказано, ключову роль у діагностиці гіпоТ і моніторингу лікування L-тироксинам відіграє лабораторне визначення ТТГ і вТ4. За підозри на первинний гіпоТ достатньо визначення рівня ТТГ.

У сучасних лабораторіях уміст ТТГ і вТ4 визначають за допомогою імуноферментного аналізу, набори для якого виробляють різні виробники (наприклад, Roche, Siemens і Abbott). Ці набори не є стандартизованими та можуть мати різні референсні показники, тобто результат, отриманий за допомогою набору виробництва однієї фірми, не можна порівнювати з результатом, отриманим за допомогою набору виробництва іншої фірми. Особливо часто відмінності можуть виникати в таких групах пацієнтів, як вагітні й особи з тяжкою нирковою недостатністю.

Окремою проблемою є те, що не в усіх групах пацієнтів можна застосовувати одні й ті самі референсні значення ТТГ і вТ4. Клінічні дослідження за участю еутиреоїдних пацієнтів, які приймали L-тироксин, свідчать, що концентрації вТ4 у цій групі були достовірно вищими й частіше перевищували верхню межу норми, ніж у осіб, які не отримували L-тироксин. Імовірно, в еутиреоїдних пацієнтів, які приймають L-тироксин, слід застосовувати вищу верхню межу норми. Крім того, в осіб, які лікуються L-тироксинам, концентрація вТ3 та співвідношення вТ3/вТ4 є нижчими, ніж у осіб, які не приймають цей препарат. Це теж зумовлює потребу в удосконаленні референсних значень. Деякі автори вважають, що показник вТ3 краще відображає тиреоїдний статус пацієнтів, які отримують L-тироксин, аніж вТ4, але ця гіпотеза дотепер не отримала належного підтвердження.

Загалом оптимальний біохімічний моніторинг під час лікування хвороб щитоподібної залози досі залишається обговорюваним питанням, тому лікарям варто враховувати наведені в цій статті недоліки при інтерпретації результатів лабораторних аналізів із метою діагностики та моніторингу ефективності лікування.

ПЕРВИННИЙ ГІПОТ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

Діагностика та моніторинг первинного (субклінічного) гіпоТ можуть бути особливо утрудненими в певних групах пацієнтів, що описано нижче (рис.).



Рис. Діагностика і лікування субклінічного гіпоТ в окремих групах пацієнтів

❑ Особи похилого віку

У цій групі спостерігається менша вираженість симптомів субклінічного гіпоТ порівняно з молодшими особами. Крім того, лікування субклінічного гіпоТ в осіб похилого віку не завжди має сприятливий вплив на якість життя та вторинні наслідки.

Оскільки концентрація ТТГ дещо зростає з віком, для осіб похилого віку доцільно застосувати власні референсні інтервали для цього показника. Утім, практична цінність таких інтервалів досі обговорюється, оскільки вікове зростання ТТГ зазвичай відбувається в межах нормального діапазону для дорослих.

Поточні рекомендації щодо субклінічного гіпоТ враховують вік. Наприклад, лікування L-тироксинам у разі концентрації ТТГ до 10 мМО/л у осіб віком >70 років не рекомендовано.

Загалом діагностика та лікування субклінічного гіпоТ в осіб похилого віку мають бути індивідуалізованими та ґрунтуватися на спільному з пацієнтом прийнятті рішень. Натомість лікування клінічно вираженого первинного гіпоТ у цій віковій групі однозначно показане, оскільки в гіпотиреоїдних осіб загальна смертність значно вища порівняно з еутиреоїдними літніми людьми.

❑ Вагітні

Лікування як клінічно вираженого, так і субклінічного гіпоТ у вагітних може бути утрудненим із декількох причин. По-перше, симптоми гіпоТ є подібними до симптомів вагітності, що утруднює діагностику. По-друге, симптоми гіпоТ не завжди пов'язані з концентрацією ТТГ. По-третє, під час вагітності відбуваються фізіологічні зміни вмісту

ТТГ і вТ4: ТТГ дещо знижується під час першого триместру та зростає під час решти періоду вагітності, натомість вТ4 спочатку зростає, а з другого триместру поступово знижується. Це зумовлює потребу у відмінних від загальної популяції референсних значеннях, специфічних для кожного триместру та кожного методу аналізу.

При оцінці результатів у вагітних Американська тиреоїдна асоціація рекомендує відняти 0,5 мМО/л від нижньої межі діапазону ТТГ. Своєю чергою, Європейська тиреоїдна асоціація пропонує встановити верхні межі для ТТГ на рівні 2,5 мМО/л для першого триместру, 3,0 мМО/л – для другого та 3,5 мМО/л – для третього.

❑ Пацієнти із синдромом нетиреоїдної патології

Синдром нетиреоїдної патології характеризується зниженим рівнем вТЗ та парадоксально низьким – ТТГ і виникає в осіб без жодної хвороби щитоподібної залози, тому цей синдром складно діагностувати. Синдром нетиреоїдної патології зазвичай не потребує лікування L-тироксинам.

❑ Пацієнти із центральним гіпоТ

Центральний гіпоТ є рідкісною формою гіпоТ, зумовленою розладами на рівні гіпоталамуса чи гіпофіза. Причини можуть бути як уродженими, так і набутими (ятрогенний, посттравматичний, аутоімунний гіпоТ). Клінічна картина центрального гіпоТ є багатогранною та включає не лише класичні симптоми гіпоТ.

За цього виду гіпоТ концентрація ТТГ є низькою/нормальною й не відображає тиреоїдного статусу пацієнта, тому для діагностики використовується

концентрація вТ4, хоча при нетяжких формах хвороби вміст вТ4 може бути на нижній межі норми.

Наріжним каменем лікування центрального гіпоТ є застосування L-тироксину. При вродженому гіпоТ дітям варто призначити L-тироксин якомога швидше, щоби забезпечити нормальний розвиток нервової системи. Натомість у старших дорослих

із погранично зниженим умістом вТ4 ГЗТ може бути непотрібною.

Для моніторингу ефективності лікування застосовується не ТТГ, а вТ4. Слід зауважити, що на показник вТ4 впливає час останнього прийому L-тироксину, тому Європейська тиреоїдна асоціація рекомендує здійснювати забір крові до прийому препарату або щонайменше через 4 години після.

ВИСНОВКИ

Асоційовані з порушеннями роботи щитоподібної залози симптоми зазвичай є неспецифічними та виникають також і в еутиреоїдній популяції. Після лікування L-тироксином у багатьох пацієнтів спостерігається субоптимальне полегшення симптомів. Існують кілька гіпотез щодо походження цього феномену. Зокрема, розбіжність між задоволеністю пацієнта лікуванням і біохімічним тиреоїдним статусом може бути частково зумовлена тим, що плазмові концентрації ТТГ і вТ4 не завжди відображають тиреоїдний статус на тканинному рівні. Крім того, симптоми можуть бути зумовлені іншими чинниками, включаючи автоімунні процеси або наявність хронічної хвороби, яка потребує уваги лікарів. У певних конкретних ситуаціях, як-от у разі вагітності, в похилому віці, при синдромі нетиреоїдної патології та центральному гіпоТ, діагностика гіпоТ є особливо ускладненою, оскільки визначення рівнів ТТГ і вТ4 та їхня інтерпретація мають певні особливості. Варто сподіватися, що дизайн майбутніх клінічних досліджень, розвиток засобів моніторингу перебігу та лікування, систематичне застосування суб'єктивної оцінки лікування пацієнтами та краще дотримання міжнародних рекомендацій поліпшать медичну допомогу пацієнтам із гіпоТ.

Література

Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C., Bruinstroop E., Fliers E. Hypothyroidism: the difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1130661. doi: 10.3389/fendo.2023.1130661.