

# БІЛЬШІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

## СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ (ГІПОТ) ЯК ЛАБОРАТОРНИЙ ДІАГНОЗ

Клінічна картина гіпоТ часто відрізняється від класичного опису в підручниках. Наприклад, A. Carlé та співавт. (2014) повідомляють, що найважливішим симптомом маніфестного гіпоТ є втомлюваність. Проте багато пацієнтів із субклінічним гіпоТ взагалі не мають симптомів або скаржаться лише на неспецифічні прояви, відповідно, субклінічний гіпоТ є передусім біохімічним (лабораторним) діагнозом.

Стан щитоподібної залози (ЩЗ) оцінюють за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та власне гормонів ЩЗ. ТТГ властивий логарифмічно-лінійний обернений зв'язок із рівнями тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3): зниження вдвічі Т4 спричиняє збільшення ТТГ у 100 разів, тому ТТГ є чутливішим індикатором змін функції ЩЗ.

Визначення вільного Т4 (вТ4) допомагає розрізнити явний і субклінічний гіпоТ та вирішувати питання щодо необхідності лікування. Порівняно із загальним Т4, вТ4 є кращим маркером гормональної активності.

Своєю чергою, Т3 пов'язаний з білками на 99,7%, тому рівень вільного Т3 (вТ3) теоретично є кращим маркером, аніж загальний Т3. Однак концентрація вТ3 нижча, ніж вТ4, а його зв'язування з білками менш стабільне, тому точність вимірювань вТ3 нижча порівняно з вТ4. До того ж у разі підозри на гіпоТ або підвищеного ТТГ рівень Т3 зазвичай залишається в межах норми, тому має обмежене клінічне значення. У зв'язку з цим у тих випадках, коли потрібне визначення Т3, більшість лабораторій віддають перевагу визначенню загального Т3, а не вільного.

Американська та Європейська тиреоїдні асоціації поділяють субклінічний гіпоТ на легкий (1-го ступеня; ТТГ – 4-10 мМО/л) і тяжкий (2-го ступеня; ТТГ >10,0 мМО/л) залежно від рівня ТТГ. Приблизно в 90% пацієнтів із субклінічним гіпоТ рівень ТТГ становить ≤10 мМО/л, тобто відзначається легка форма.

Перш ніж установити діагноз субклінічного гіпоТ, потрібно впевнитися, що функція ЩЗ залишалася стабільною щонайменше протягом кількох тижнів (з метою виключення транзиторних змін,

спричинених екстратиреоїдними патологічними станами, тиреоїдитом або медикаментами). Рекомендовано повторно визначити рівень ТТГ через 2-3 місяці після першого вимірювання.

## ПОШИРЕНІСТЬ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТ У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ

У країнах Заходу населення поступово старішає. Відповідно, зростає й поширеність субклінічного гіпоТ. У дослідженні NHANES III, яке охоплювало населення США віком ≥12 років, поширеність субклінічного гіпоТ становила 4,3%, а маніфестного гіпоТ – 0,3%. У дослідженні Cardiovascular Health Study серед учасників віком >65 років частота виявлення субклінічного гіпоТ сягала 15% і була вищою серед жінок, аніж серед чоловіків.

## ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РІВЕНЬ ТТГ

Коли рівні Т4 і Т3 знижуються, гіпофіз вивільняє ТТГ, щоби стимулювати вироблення гормонів ЩЗ; натомість високі рівні Т4 і Т3 пригнічують секрецію ТТГ. Проте існує багато інших чинників, які впливають на рівень ТТГ, ускладнюючи інтерпретацію відхилень від норми.

Рівень ТТГ не є постійним; він коливається з плином часу через низку факторів, як-от:

- **циркадні ритми** (рівень ТТГ сягає піку в ранкові години та знижується вдень, досягаючи мінімуму ввечері);
- **«пульсувальна» секреція** (ТТГ виділяється не безперервно, а періодично, окремими порціями);
- **пора року** (рівні ТТГ зазвичай вищі взимку та нижчі влітку);
- **вік** (у міру старіння рівень ТТГ може злегка зростати, і для деяких людей такі підвищення є варіантом норми);
- **інше** (відмінності в методах лабораторного аналізу, наявність антитіл до ЩЗ, резистентність до тиреоїдних гормонів, безсимптомний або гранулематозний тиреоїдит, а також вплив певних лікарських засобів).

Генетичні відмінності також впливають на рівень тиреоїдних гормонів, тому деякі пацієнти можуть мати симптоми гіпоТ при нормальному рівні ТТГ, тоді як інші не відчують симптомів навіть за підвищення ТТГ.

### ЧИ НЕ ЗАВЕЛИКЕ ВЕРХНЄ ЗНАЧЕННЯ ДІАПАЗОНУ НОРМИ ТТГ?

Це питання досі залишається предметом обговорення. На сьогодні референтний діапазон ТТГ розраховується на підставі популяційних даних осіб без хвороб ЩЗ й антитіл до тиреопероксидази (ТПО) або тиреоглобуліну. У більшості досліджень нижня межа норми становила 0,2-0,4 мМО/л, а верхня коливалася від 2,4 до 4,2 мМО/л.

### ЧОМУ Ж ЦЕЙ ДІАПАЗОН ТАКИЙ ШИРОКИЙ?

Багато учасників досліджень насправді мали недіагностовані аутоімунні хвороби ЩЗ (наприклад, тиреоїдит Хашимото) чи інші фактори, що впливають на рівень ТТГ (приймання лікарських засобів, екстратиреоїдні хвороби, вагітність, підгострий тиреоїдит у фазі одужання, гетерофільні антитіла, резистентність до тиреоїдних гормонів, мутації рецептора ТТГ, біологічно неактивний ТТГ, пухлини гіпофіза, які виробляють ТТГ), або ж забір крові проводився в період добового піку секреції гормону. Усі ці чинники спотворюють розподіл ТТГ у групі дослідження. Якщо ж виключити ці фактори, референтний діапазон звужується до 0,4-2,5 мМО/л.

У зв'язку з цим деякі фахівці пропонують знизити верхню межу норми з 4,5 до 2,5 мМО/л. Однак, за підрахунками М. Surks і співавт. (2005), зниження верхньої межі норми ТТГ до 3,0 мМО/л для скринінгу літніх пацієнтів із неспецифічними симптомами призведе до того, що ще 22-28 млн американців будуть хибно віднесені до осіб із субклінічним гіпоТ без доказової користі від такого діагнозу. Замість цього автори рекомендують контролювати рівень ТТГ що 1-2 роки в тих пацієнтів, у яких він перебуває в межах 2,5-4,5 мМО/л.

### ЧОМУ РІВЕНЬ ТТГ ЗРОСТАЄ З ВІКОМ?

Причини зростання ТТГ з віком достеменно невідомі. У дослідженні NHANES III було встановлено, що рівні ТТГ збільшуються з віком, як і поширеність антитіл до ТПО та тиреоглобуліну. Приблизно в 14% людей віком >85 років ТТГ перевищував 4,5 мМО/л. Найпоширенішим станом, пов'язаним із субклінічним гіпоТ у літніх людей, був тиреоїдит

Хашимото. У близько 90% випадків він характеризувався наявністю антитіл до ТПО та тиреоглобуліну. Пацієнти з цими антитілами переходили до маніфестного гіпоТ зі швидкістю 4,3% на рік, тоді як серед осіб без антитіл ця частота становила лише 2,6%.

Утім, після появи антитіл подальше спостереження за їхніми рівнями не дає додаткової інформації про перебіг субклінічного гіпоТ, оскільки рівні ТТГ й антитіл до ТПО змінюються синхронно. Ці антитіла самі по собі не є шкідливими для тканини ЩЗ, однак після 50 років її об'єм зазвичай зменшується, а патоморфологічні дослідження виявляють лімфоцитарну інфільтрацію та фіброз. Вважається, що в процесі старіння ЩЗ зазнає ушкодження через клітинні й гуморальні імунні механізми.

Також у літніх людей спостерігаються зміни всмоктування йоду та процесів його організації, а нормальне нічне підвищення рівня ТТГ частково або повністю втрачається. Як наслідок, нічні рівні ТТГ стають нижчими, але середньодобовий рівень – вищим, щоб підтримувати нормальний рівень Т4. Інгібувальна дія кортикостероїдів у літніх людей також порушена, що призводить до зниження гальмівної функції гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі.

### ЧИ Є СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТ ШКІДЛИВИМ І ЧИ Є КОРИСТЬ ВІД ЙОГО ЛІКУВАННЯ?

Результати досліджень щодо потенційної шкоди нелікованого субклінічного гіпоТ є суперечливими, а переконливі докази користі від лікування наразі відсутні.

#### Серцево-судинні хвороби

Вплив тиреоїдних гормонів на серце та судини, особливо в людей літнього віку із субклінічним гіпоТ, дотепер вивчений недосконало. У дослідженні Rotterdam Study рівень ТТГ >4,0 мМО/л за нормального вТ4 асоціювався із підвищеним ризиком інфаркту міокарда (відношення шансів [ВШ] 2,3) та кальцифікації аорти (ВШ 1,7). За наявності анти-тиреоїдних антитіл у пацієнтів із субклінічним гіпоТ прогресування атеросклерозу відбувалося швидше, ніж у еутиреоїдних осіб.

У японських чоловіків із рівнем ТТГ >5,0 мМО/л за нормального вТ4 було виявлено підвищений ризик ішемічної хвороби серця – ІХС (ВШ 4,0). У подібному дослідженні тайванських пацієнтів віком ≥20 років із субклінічним гіпоТ протягом 10-річного періоду спостереження загальна смертність була на 30% вищою, а смертність від серцево-судинних причин – на 68% вищою, ніж у еутиреоїдних осіб. Однак інше дослідження, в якому аналізували

дані Cardiovascular Health Study, не виявило зв'язку між субклінічним гіпоТ і негативними серцево-судинними чи цереброваскулярними подіями або підвищеною смертністю. Важливо зазначити, що в цьому дослідженні рівень ТТГ у пацієнтів із субклінічним гіпоТ коливався в широкому діапазоні – від 4,5 до 20,0 мМО/л.

Метааналіз N. Rodondi та співавт. (2010) продемонстрував значно вищі ризики розвитку ІХС і смерті від неї в пацієнтів із рівнем ТТГ >10 мМО/л. Ці ризики були особливо виражені у віковій групі 65-79 років, але не в пацієнтів віком >80 років, порівняно з еутиреоїдною групою. Інші метааналізи на підставі даних когорти Thyroid Studies Collaboration не виявили зв'язку між субклінічним гіпоТ (при рівні ТТГ 4,5-19,9 мМО/л) і розвитком інсульту, фібриляції передсердь або серцевої недостатності. Загальна смертність також не була вищою, ніж у еутиреоїдних пацієнтів. Водночас підгрупа пацієнтів із рівнем ТТГ  $\geq 10$  мМО/л мала вищий ризик розвитку серцевої недостатності, ішемічних подій і смерті від ІХС, аніж еутиреоїдні особи. Ризики смерті від інсульту й ІХС також були підвищеними в пацієнтів із рівнем ТТГ 7,0-9,9 мМО/л.

S. Razvi та співавт. (2008) у своєму метааналізі не виявили різниці в захворюваності чи смертності від ІХС у пацієнтів віком >65 років із субклінічним гіпоТ, але виявили підвищену смертність у пацієнтів молодше 65 років.

### **Когнітивні порушення та депресія**

Питання про вплив субклінічного гіпоТ на когнітивні процеси в літніх пацієнтів залишається дискусійним, а результати досліджень – суперечливими. У метааналізі G. Pasqualetti та співавт. (2015) з'ясувалося, що субклінічний гіпоТ асоціюється з когнітивними порушеннями в пацієнтів молодше 75 років, але не в осіб старшого віку. Однак у дослідженні J. Ruge та співавт. (2015) не було зафіксовано переваг лікування левотироксином над плацебо при субклінічному гіпоТ в аспекті когнітивних функцій чи психомоторних тестів.

### **Дисліпідемія**

Лікування субклінічного гіпоТ забезпечувало лише незначні зміни в рівнях загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїнів низької щільності, без істотних змін у рівнях ХС ліпопротеїнів високої щільності або тригліцеридів між групами лікування та плацебо.

### **Артеріальний тиск**

У пацієнтів із рівнем ТТГ >3,6 мМО/л не виявлено впливу лікування на артеріальний тиск.

### **Якість життя та симптоми**

У дослідженні TRUST, яке охоплювало 737 дорослих віком >65 років із рівнем ТТГ 4,6-19,99 мМО/л за нормального вТ4, лікування левотироксином (середня доза – 50 мкг) через 12 місяців сприяло зниженню ТТГ з 6,40 до 3,63 мМО/л, але клінічно значущих змін вираженості симптомів гіпоТ чи втомлюваності виявлено не було. Отже, виникає сумнів щодо того, чи є субклінічний гіпоТ справжнім захворюванням чи лише лабораторним феноменом.

### **Функція нирок**

Докази зв'язку між субклінічним гіпоТ і порушенням функції нирок відсутні; водночас у пацієнтів на гемодіалізі із субклінічним гіпоТ відзначається вищий рівень смертності.

## **ШКОДА ВІД НАДМІРНОГО ЛІКУВАННЯ**

Багато пацієнтів з гіпоТ отримують надмірну терапію. За оцінками В. Biondi та D. Cooper (2008), поширеність надмірного лікування субклінічного гіпоТ перевищує 20%. Це може призводити до пригнічення рівня ТТГ і спричинити тиреотоксикоз, особливо в осіб похилого віку. Своєю чергою, тиреотоксикоз може призвести до фібриляції передсердь, серцево-судинних подій, зменшення мінеральної щільності кісток, переломів і підвищеної смертності.

У дослідженні M. Lillevang-Johansen і співавт. (2018) за пацієнтами з маніфестним і субклінічним гіпоТ спостерігали протягом 7,2 року. Було виявлено, що смертність у пацієнтів, які отримували надмірну дозу левотироксину (ТТГ <0,3 мМО/л), зростала паралельно збільшенню тривалості лікування.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА НАСТАНОВИ**

Клінічні рекомендації щодо діагностики та ведення субклінічного гіпоТ дещо відрізняються, оскільки єдиного загальноприйнятого підходу досі не існує.

Європейська тиреоїдна асоціація (2013) пропонує поділяти субклінічний гіпоТ на легкий або виражений залежно від рівня ТТГ, а в разі легкого підвищення ТТГ не лікувати пацієнта, а повторити аналіз через 2-3 місяці, додавши визначення антитіл до ТПО. Якщо пацієнт молодше 65-70 років і має ТТГ >10 мМО/л, слід розпочати лікування. Якщо в пацієнта молодше 65-70 років ТТГ становить <10 мМО/л, вТ4 в нормі, але є симптоми гіпоТ, можливе пробне призначення тироксину. Якщо ТТГ нормалізується, але симптоми не зникають, лікування варто припинити.

Для літніх людей Європейська тиреоїдна асоціація радить використовувати вікові локальні референтні значення ТТГ (наприклад, 4-7 мМО/л для осіб >80 років). У пацієнтів віком 80-85 років і старше з ТТГ ≤10 мМО/л краще дотримуватися тактики спостереження, бо серцево-судинні ризики на тлі гіпоТ у цій віковій групі не зростають. У пацієнтів віком >65-70 років цільовий рівень ТТГ має бути в нижній половині референтного діапазону, тобто 0,4-2,5 мМО/л.

Для пацієнтів без серцевих захворювань рекомендована доза левотироксину становить 1,5 мкг/кг/добу. У пацієнтів із серцевими хворобами початкова доза має становити 25-50 мкг/добу з поступовим підвищенням що 2-3 тижні. При персистивному субклінічному гіпоТ функцію ЩЗ слід контролювати що 6 місяців протягом перших 2 років, а надалі раз на рік.

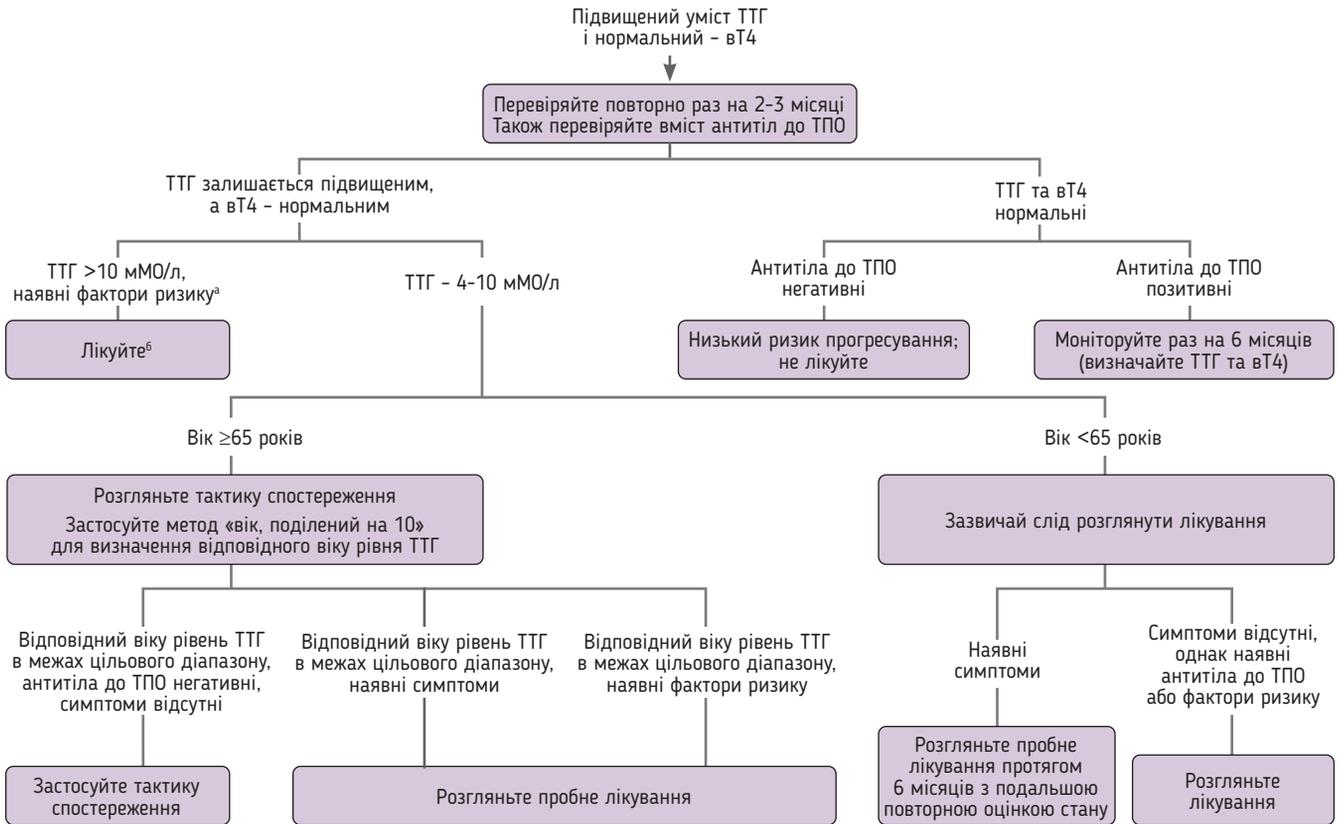
Американська тиреоїдна асоціація й Американська асоціація клінічних ендокринологів у рекомендаціях 2012 та 2014 рр. також ділять субклінічний гіпоТ на легкий і тяжкий. При останньому рекомендують лікування тироксином, як і європейські фахівці. У разі легкого субклінічного гіпоТ американські

настанови менш конкретні та пропонують зважати на індивідуальні чинники (наявність симптомів, антитіл до ТПО та серцево-судинних хвороб, особливо в пацієнтів <65 років). Лікування осіб похилого віку рекомендовано починати з низьких доз і повільно титрувати. Цільовий рівень ТТГ у пацієнтів віком 70-80 років радять підвищити до 4-6 мМО/л. Американські рекомендації також застерігають від ятрогенного тиреотоксикозу на тлі надмірної терапії левотироксином, особливо в жінок похилого віку та жінок у постменопаузі, оскільки тиреотоксикоз здатен провокувати кардіальні й остеопоротичні ускладнення, зокрема при ТТГ <0,1 мМО/л.

**ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ І АЛЬТЕРНАТИВИ**

Хоча деякі дослідження пов'язують нелікований субклінічний гіпоТ із серцево-судинними хворобами та серцевою недостатністю, Робоча група США з профілактичної медицини після аналізу наявних досліджень не виявила суттєвої клінічної користі від лікування субклінічного гіпоТ 1-го ступеня.

Для індивідуалізації діагностики та лікування Французьке ендокринологічне товариство у своїй



**Рис. Прийняття рішень у разі субклінічного гіпоТ**

Примітки. <sup>а</sup> Фактори ризику: наявність антитіл до ТПО, зоб, атеросклеротичні серцево-судинні хвороби, серцева недостатність або асоційовані фактори ризику цих хвороб. <sup>б</sup> Препаратом вибору є пероральний левотироксин. Для пацієнтів із серцево-судинними хворобами слід застосовувати 1,5 мкг/кг/добу, для осіб похилого віку із серцево-судинними хворобами – 25-50 мкг/добу. Підвищуйте дозу на 12,5-25 мкг/добу раз на 2-3 тижні. Цільовий діапазон ТТГ становить 0,4-2,5 мМО/л.

консенсусній заяві 2019 р. запропонувало новий підхід – використовувати формулу «вік пацієнта, поділений на 10», щоб визначити верхню межу норми для ТТГ у пацієнтів віком >60 років. Цей підхід ураховує природні вікові зміни рівня ТТГ. Наприклад, для 80-річного пацієнта верхня межа норми ТТГ становитиме 8 мМО/л, що істотно відрізняється від стандартного порогу.

Нещодавно було також запропоновано інноваційний підхід до персоналізації референтних інтервалів ТТГ на підставі аналізу генетичних варіантів. Цей метод відображає те, що навіть при однаковому рівні вТ4 у різних людей рівні ТТГ можуть істотно відрізнятися.

Тяжкий субклінічний гіпоТ у літніх осіб рекомендовано лікувати із застосуванням левотироксину, натомість у разі легкого субклінічного гіпоТ рішення щодо початку лікування має прийматися індивідуально, зважаючи на вираженість симптомів, ступінь старечої астенії пацієнта, наявність серцево-судинних факторів ризику й особисті вподобання. Якщо лікування є доцільним, слід дотримуватися чинних професійних клінічних настанов. Як альтернатива за легкого перебігу хвороби можливе

динамічне спостереження без призначення терапії з повторною лабораторною оцінкою що 3-6 місяців і початком лікування в разі підвищення ТТГ >10 мМО/л.

Узагальнений підхід представлено на рисунку. У складних випадках рекомендовано приймати рішення багатодисциплінарною командою, що включає ендокринолога та геріатра.

## ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Субклінічний гіпоТ є поширеним серед людей літнього віку, і найближчими десятиліттями його частота зростатиме. Ведення цього стану потребує індивідуалізованого підходу з огляду на потенційну користь і ризику, адже наявні на сьогодні докази не демонструють чіткої різниці в наслідках між лікуванням і спостереженням у разі легкого субклінічного гіпоТ. Використання вікових референтних меж ТТГ, врахування індивідуальних особливостей пацієнта й тактика спостереження при легких формах можуть бути доцільнішими, ніж універсальна стратегія призначення терапії.

### Література

Xu R., Abate N., Ram N., Little K. Most elderly patients with subclinical hypothyroidism do not need to be treated. *Cleve. Clin. J. Med.* 2025; 92 (4): 221-231. doi: 10.3949/ccjm.92a.24098.