

РЕФРАКТЕРНИЙ ГІПОТИРЕОЗ: ДІАГНОСТИЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ ТА СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

Гіпотиреоз – одне з найпоширеніших ендокринологічних захворювань: за оцінками, він уражає близько 5% популяції, щороку діагностується приблизно 250 випадків на 100 000 дорослого населення. Згідно з визначенням рефрактерний гіпотиреоз потребує призначення вищих доз левотироксину, ніж показані з огляду на вік і масу тіла пацієнта (зазвичай >1,9-2,5 мкг/кг/добу), а також частого корегування дози. Точна поширеність рефрактерного гіпотиреозу невідома; за даними літератури, частка пацієнтів з недостатнім контролем гіпотиреозу (тиреотропний гормон (ТТГ) >4 мкМО/мл) коливається від 7 до 41% [6-12].

ПРИЧИНИ РЕФРАКТЕРНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

• Недостатнє дозування левотироксину

У нормі щитоподібна залоза (ЩЗ) людини щодня секретує приблизно 80-100 мкг тетраодтироніну (Т4) та 5-10 мкг трийодтироніну (Т3). Після тиреоїдектомії левотироксин зазвичай призначають у дозі 1,5-1,6 мкг/кг/день. Однак нормалізація ТТГ протягом 6-8 тижнів забезпечує еутиреоз лише приблизно в третини пацієнтів; у 26% ТТГ залишається підвищеним, а в 42% – зниженим.

Потреба в левотироксині залежить від багатьох факторів. Зазвичай вона вища при периферичному гіпотиреозі, ніж при центральному, та нижча за наявності залишкової функції ЩЗ, наприклад після часткової тиреоїдектомії або на ранніх стадіях аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Дозування також залежить від віку та є вищим у молодшому віці: приблизно 1,6-1,8 мкг/кг/день у дорослих, 2-4 мкг/кг/день у підлітків, 4-6 мкг/кг/день у дітей 1-12 років і 8-15 мкг/кг/день у перший рік життя. Під час вагітності потреба в левотироксині може збільшуватися на 50%. У пацієнтів з ожирінням потреба в левотироксині краще корелює з безжировою масою тіла, а його призначення з розрахунку на фактичну вагу може призводити до передозування. Зниження маси тіла чи баріатрична хірургія зменшують потребу в левотироксині, тому дозу слід корегувати, щоб уникнути гіпертиреозу.

• Вичерпаний термін придатності чи неправильне зберігання таблеток

Левотироксин має обмежений термін придатності та потребує належних умов зберігання.

Зазвичай таблетки треба зберігати в оригінальній упаковці при температурі <25 °С. Неналежні умови зберігання можуть знижувати ефективність препарату та спричиняти персистування гіпотиреозу, незважаючи на адекватне дозування. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації тиреоїдології (ETA) 2025 року перевірка терміну придатності й умов зберігання левотироксину є першим кроком медичного оцінювання рефрактерного гіпотиреозу [24].

• Недотримання режиму лікування

Недостатня прихильність до медикаментозної терапії є значною проблемою громадського здоров'я. У загальній популяції 30-60% пацієнтів не приймають ліки відповідно до призначень, а близько третини приймають їх неправильно або не приймають узагалі. Загальний рівень комплаєнсу до довготривалої терапії становить приблизно 50%. Для левотироксину показники прихильності коливаються від 60 до 87%. У пацієнтів після лікування карциноми ЩЗ комплаєнс вищий, але все одно становить лише близько 83% [25-27].

Псевдомальабсорбція, пов'язана з недотриманням режиму лікування, є найчастішою причиною рефрактерного гіпотиреозу. Зокрема, в дослідженні групи пацієнтів клініки Мейо з тяжким стійким гіпотиреозом, незважаючи на адекватну замісну терапію, в >90% випадків причиною персистенції гіпотиреозу було порушення комплаєнсу [30]. До факторів, що зумовлюють недотримання призначень, належать необхідність приймати левотироксин уранці натще за 30 хвилин до сніданку, довічний характер лікування та відсутність швидкої негативної реакції при пропуску дози.

Для поліпшення комплаєнсу важливі чітка комунікація й довірчі стосунки між пацієнтом і лікарем. Поліпшити прихильність до терапії можуть письмові інструкції, нагадування (наприклад, будильники на телефоні) та зберігання таблеток у кількох місцях. Якщо приймання перед сніданком є утрудненим, левотироксин можна приймати перед сном через 2-3 години після вечері. Приймання левотироксину під час сніданку є кращим за пропуск дози за умови стабільного часу приймання та корекції дози.

- **Порушення абсорбції внаслідок взаємодії з їжею**

Пацієнтам зазвичай рекомендують снідати щонайменше через 30 хвилин після приймання левотироксину, оскільки молоко, чай, кава та соєве молоко можуть знижувати його всмоктування. У дослідженні Vita та співавт. приймання левотироксину разом з кавою зменшувало абсорбцію й підвищувало рівень ТТГ до 5-10 мкМО/мл (максимальні значення <20 мкМО/мл) [39]. Зміни рН шлунка після вживання грейпфрутового соку також можуть погіршувати абсорбцію.

Вимога приймати препарат натщесерце може знижувати прихильність до лікування. Деякі дослідження демонструють краще всмоктування при прийманні вранці перед сніданком, тоді як інші повідомляють про подібну або навіть кращу абсорбцію при прийманні перед сном [31-33]. У подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні близько третини пацієнтів віддавали перевагу ранковому прийманню, третина – прийманню перед сном, а решта не мали чітких переваг [33]. Тому час приймання левотироксину доцільно узгоджувати з пацієнтом за умови подальшого дотримання стабільного режиму.

- **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Численні лікарські препарати можуть впливати на всмоктування або метаболізм левотироксину [42]. До засобів, що змінюють рН шлунка, належать антациди, інгібітори протонної помпи й антагоністи H_2 -рецепторів. Інші препарати, зокрема добавки кальцію та заліза, знижують абсорбцію левотироксину через хелатування. На транспорт Т4 можуть впливати секвестранти жовчних кислот, орлістат, ципрофлоксацин, рифампіцин, естрогени, ралоксифен. Такі препарати, як карбамазепін, флуоксетин, сертралін, міфепристон, фенітоїн, статини й інгібітори кінази, змінюють катаболізм левотироксину [38, 42, 43]. На відміну від переважної більшості лікарських засобів, що зменшують абсорбцію левотироксину, вітамін С може її підсилювати [44].

У разі гіпотиреозу внаслідок приймання інших препаратів показане оцінювання можливих лікарських взаємодій клінічним фармакологом. Якщо

препарат з негативною дією на всмоктування чи метаболізм левотироксину неможливо скасувати, зниження абсорбції може бути компенсоване підвищенням дози левотироксину. Водночас скасування такого препарату без корекції дози левотироксину може призвести до розвитку гіпертиреозу.

- **Порушення абсорбції, пов'язані з хворобами шлунково-кишкового тракту (ШКТ)**

Гастрит

Атрофічний гастрит, спричинений хронічною інфекцією *Helicobacter pylori* або аутоімунними механізмами, призводить до зниження секреції шлункового соку та підвищення рН шлунка. Це супроводжується збільшенням добової потреби в левотироксині на 22-34% [46]. Нормалізація шлункової секреції й абсорбції левотироксину можлива після ерадикації *H. pylori* за відсутності виражених атрофічних змін [47]. Лікування інгібіторами протонної помпи також асоціюється зі збільшенням потреби в левотироксині приблизно на 40% [46].

Хірургічні втручання

Таблетки левотироксину розчиняються в шлунку з подальшим усмоктуванням у тонкому кишківнику, переважно в порожній кишці та проксимальній частині клубової кишки. Тому оперативні втручання із залученням цих ділянок, зокрема гастректомія, синдром короткої кишки, ілеостомія або баріатрична хірургія можуть знижувати всмоктування та підвищувати потребу в левотироксині.

Непереносимість лактози, целіакія й інші хвороби ШКТ

Непереносимість лактози, яка трапляється приблизно в 7-20% населення та часто залишається не діагностованою, може збільшувати потребу в левотироксині приблизно на 30% [48]. Отже, рефрактерний гіпотиреоз іноді є проявом прихованої непереносимості лактози [47, 49]. Перехід на безлактозні форми левотироксину може нормалізувати рівень ТТГ [50].

Целіакія спричиняє лімфоцитарну інфільтрацію й атрофію ентероцитів, що зменшує площу кишкової поверхні для всмоктування левотироксину та підвищує необхідну дозу препарату [51]. Целіакія трапляється приблизно в 1-2% населення й деколи не має симптоматики з боку ШКТ, що утруднює діагностику.

Інші шлунково-кишкові хвороби, пов'язані з підвищеною потребою в левотироксині, охоплюють гастропарез, виразковий коліт і хворобу Крона, цироз печінки, панкреатичну недостатність, паразитарні інфекції [4, 45, 52, 53]. Головні хірургічні та нехірургічні причини порушення всмоктування левотироксину представлено на рисунку 1.

Хвороби ШКТ, що призводять до мальабсорбції левотироксину



Рис. 1. Основні причини мальабсорбції левотироксину

- **Порушення метаболізму тиреоїдних гормонів**
ЩЗ переважно секретує Т4, тоді як найбільш біологічно активний Т3 утворюється шляхом периферичного перетворення Т4. Активацію й інактивацію тиреоїдних гормонів регулюють ферменти дейодинази. Дейодинази типу 1 і 2 (DIO1 і DIO2) перетворюють Т4 на Т3, тоді як дейодиназа типу 3 (DIO3) інактивує Т4 і Т3, утворюючи неактивні метаболіти. У нормі DIO3 високо експресується в мозку плода, плаценті та печінці.

Надмірна активність DIO3 є рідкісною причиною гіпотиреозу та проявляється клінічними й біохімічними ознаками хвороби [54]. Такий стан може бути асоційований з пухлинами й найчастіше спостерігається при гемангіомі печінки, хоча описано також шкірні гемангіоми, ангіосаркоми, гемангіоендотеліоми, гастроінтестинальні стромальні пухлини та рабдоїдні пухлини нирок, що виробляють DIO3 [55-58]. Підвищена активність DIO3 разом зі зниженням активності DIO1 також пояснює гіпотиреоз, що виникає під час лікування інгібіторами тирозинкінази [59]. Подібні випадки описано й при застосуванні апалутаміду – інгібітора андрогенних рецепторів [60, 61].

РІДКІСНІ ПРИЧИНИ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ТТГ: ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

- **Фактори, що впливають на результати вимірювання рівня ТТГ**
Результати імунологічних лабораторних тестів на ТТГ можуть спотворюватися похибками

на аналітичному рівні, що іноді призводить до хибно підвищених значень і діагностичних помилок. Причиною можуть бути антитіла до стрептавідину, гетерофільні антитіла чи макроТТГ, які здатні давати помилково високі або низькі результати. Запідозрити лабораторну похибку слід тоді, коли рівень ТТГ підвищений, але концентрації тиреоїдних гормонів залишаються нормальними, а клінічні ознаки дисфункції ЩЗ відсутні.

Біотин (вітамін В₈, вітамін Н) також може впливати на результати тестів функції ЩЗ. Найчастіше він спричиняє помилково низькі значення ТТГ через взаємодію біотину зі стрептавідином у тест-системах, хоча іноді можливі й хибно підвищені показники. Біотин застосовують у високих дозах за розсіяного склерозу (100-300 мг/день), алопеції (15 мг/день), деяких метаболічних порушень (5-10 мг/день) і в складі пренатальних вітамінів (приблизно 250 мкг/день). Якщо змога, його приймання варто припинити за 2-5 днів до дослідження функції ЩЗ.

- **ТТГ-секретувальні аденоми гіпофіза**
У пацієнтів з аденомами, що секретують ТТГ, або нейроендокринними пухлинами гіпофіза (pitNET) зазвичай спостерігається клінічний гіпертиреоз. Попри підвищений рівень ТТГ, концентрації вільного Т3 і Т4 зазвичай нормальні або підвищені, що відрізняє цей стан від рефрактерного гіпотиреозу, за якого рівні гормонів знижені чи перебувають на нижній межі норми [64, 65].

У рідкісних випадках ТТГ-секретувальна пухлина, що поєднується з периферичним гіпотиреозом, може імітувати рефрактерний гіпотиреоз. Таку ситуацію слід підозрювати переважно за наявності симптомів ураження гіпофіза чи порушень зору. Діагноз підтверджують за допомогою магнітно-резонансної томографії гіпофіза, що виявляє макроаденому. Якщо виявлено мікроаденому, потрібна диференційна діагностика з периферичною резистентністю до тиреоїдних гормонів, оскільки мікроаденоми гіпофіза трапляються в 10-20% населення [65].

● **Периферична резистентність до тиреоїдних гормонів**

Периферична резистентність до тиреоїдних гормонів, зумовлена мутаціями β-рецептора (RTHβ), може супроводжуватися підвищеним рівнем ТТГ разом зі зростанням концентрацій вільних Т3 і Т4, на відміну від рефрактерного гіпотиреозу, за якого рівні гормонів зазвичай низькі або на нижній межі норми [66]. У таких пацієнтів часто спостерігаються тривалі порушення функції ЩЗ і зоб, без даних про нормальні показники функції ЩЗ в анамнезі [67]. У дітей можуть відзначатися додаткові прояви, як-от затримка моторного та пізнавального розвитку, низький зріст і серцеві аномалії, тоді як у дорослих вони часто відсутні. Навіть у пацієнтів з первинним гіпотиреозом, наприклад при АІТ або після тиреоїдектомії, поєднання підвищеного ТТГ з нехарактерно високим рівнем вільного Т4 може свідчити про супутню гормональну резистентність. Рекомендації ETA 2024 року радять розглядати можливість RTHβ при підвищеному вільному Т4 та несупресованому ТТГ [67]. Для підтвердження цього діагнозу

проводяться дослідження функції ЩЗ у родичів першого ступеня й секвенування гена THRβ.

ДІАГНОСТИКА ТА ВЕДЕННЯ РЕФРАКТЕРНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Під час медичного оцінювання стійкого гіпотиреозу передусім варто враховувати найпоширеніші причини: недотримання режиму лікування, взаємодію левотироксину з їжею або лікарськими засобами, а також хвороби ШКТ. Діагностика рефрактерного гіпотиреозу має розпочинатися за відсутності терапевтичного ефекту від тироксину в дозуванні 2,5-3 мкг/кг/день. Необхідні запитання для початкового клінічного оцінювання найчастіших причин рефрактерного гіпотиреозу подано в таблиці.

Якщо після корекції дозування та поліпшення прихильності до терапії гіпотиреоз зберігається, початкове лабораторне обстеження має включати визначення електролітів, печінкових ферментів, скринінг на дефіцит заліза чи вітаміну В₁₂, а також визначення антитіл до парієтальних клітин і антитіл до тканинної трансглютамінази. Алгоритм діагностики та ведення рефрактерного гіпотиреозу представлено на рисунку 2.

ВИСНОВКИ

Рефрактерний гіпотиреоз – це стан, за якого для досягнення еутиреозу потрібні дози левотироксину, що перевищують очікувані для віку та маси тіла пацієнта (>1,9-2,5 мкг/кг/день). Найчастішими причинами є недостатня прихильність до лікування (псевдомальабсорбція) та порушення кишкового

ТАБЛИЦЯ. Початкове клінічне оцінювання рефрактерного гіпотиреозу

Компонент оцінки	Деталі для оцінювання
Дата встановлення діагнозу	Підтвердити, коли вперше було діагностовано гіпотиреоз
Етіологія гіпотиреозу	Визначити основну причину (наприклад, АІТ, тиреоїдектомія, радіоїодтерапія, центральний гіпотиреоз)
Особистий медичний анамнез	Переглянути перенесені захворювання, особливо шлунково-кишкові хвороби або операції на органах травлення, що можуть впливати на всмоктування левотироксину
Супутні лікарські засоби	Зафіксувати всі поточні препарати, включно з вітамінами та добавками, які можуть взаємодіяти з левотироксином
Термін придатності й умови зберігання левотироксину	Перевірити термін придатності препарату та правильність умов його зберігання
Фактична прийнята доза левотироксину	Перевірити реальну дозу, яку приймає пацієнт; вона може відрізнятись від призначеної, особливо після нещодавніх змін або якщо лікування ведуть кілька лікарів
Пропущені дози	Оцінити приблизну кількість пропущених доз за тиждень або місяць
Режим приймання	Оцінити час приймання левотироксину (час доби, зв'язок із прийманням їжі або інших ліків, а також чи приймається він з такими напоями, як кава та молоко)
Дати зміни дози та визначення ТТГ	Перевірити дати корекції дози й вимірювання ТТГ, щоб забезпечити інтервал 6-8 тижнів між корекцією терапії та лабораторним оцінюванням

Пацієнтам з нормальним або зниженим рівнем вільного Т4 у сироватці та стійко підвищеним рівнем ТТГ, незважаючи на високі дози левотироксину, потрібно провести детальне клінічне оцінювання. Якщо порушення комплаєнсу чи дозування левотироксину не виявлено, потрібно оцінити наявність симптомів, що можуть свідчити про патологію ШКТ, наприклад болу в животі або діареї.

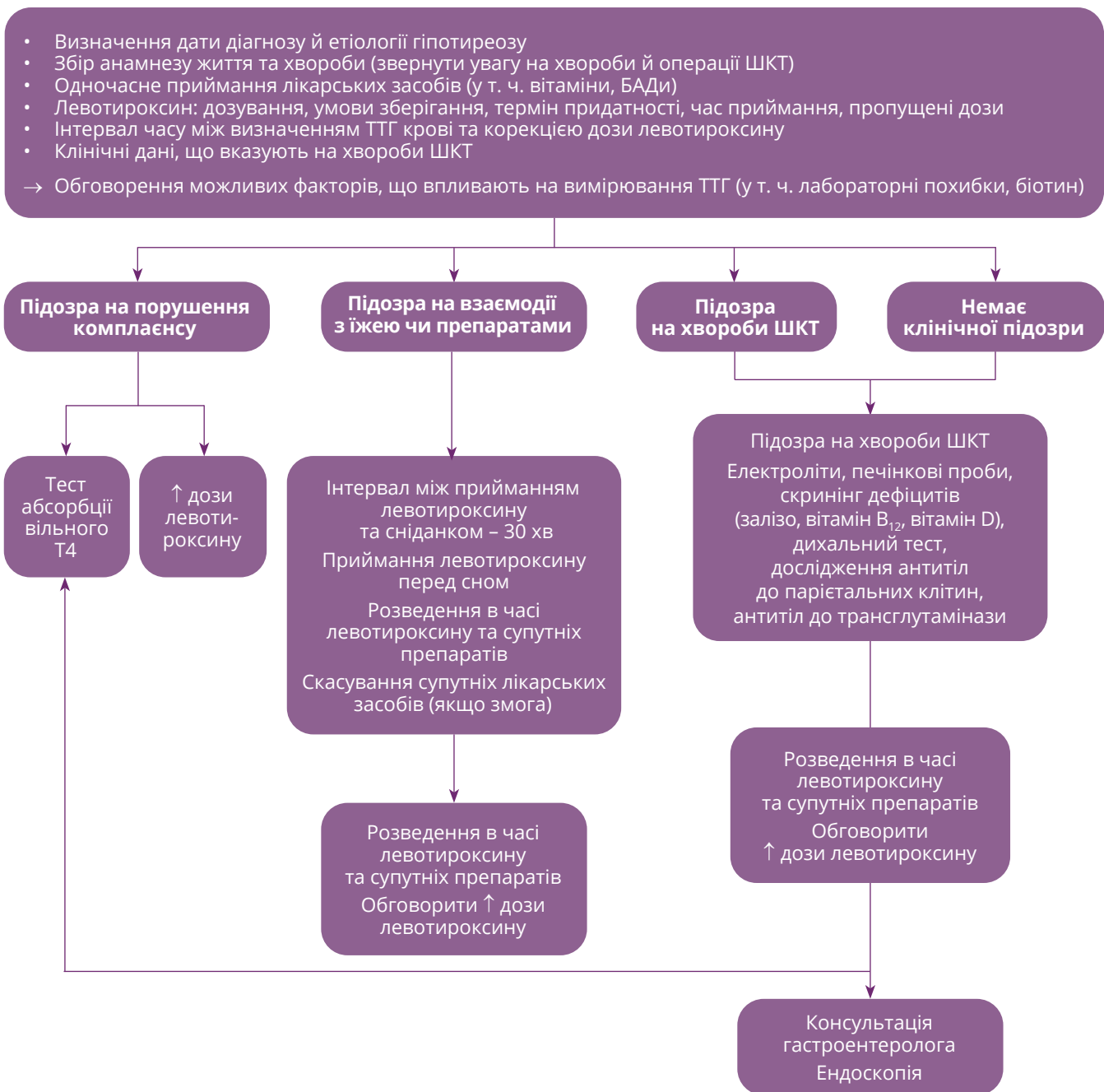


Рис. 2. Алгоритм діагностичного оцінювання та ведення рефрактерного гіпотиреозу

всмоктування. Останнє може бути зумовлене взаємодією з їжею або лікарськими засобами, а також хворобами травної системи, зокрема гастритом, целиакією, непереносимістю лактози чи наслідками хірургічних утручань. Рідше рефрактерний гіпотиреоз пов'язаний з підсиленням катаболізму тиреоїдних гормонів через підвищену експресію DIO3, що може спостерігатися при гемангіоматозних пухлинах або під час лікування інгібіторами тирозинкінази, з нейроендокринними пухлинами чи периферичною нечутливістю до гормонів ЩЗ.

Збір докладного анамнезу та фізичне обстеження мають ключове значення для встановлення діагнозу рефрактерного гіпотиреозу й визначення його етіології. Скринінг дефіцитів нутрієнтів і хвороб ШКТ допомагає виявити супутню патологію. Лікування залежить від причини та може включати зміну часу приймання препарату, усунення можливих взаємодій між препаратами й терапію хвороб ШКТ. У разі низької прихильності до лікування важливими є оптимізація режиму терапії та підтримка пацієнта.

Література

Mavromati M., Jarlborg P., Demarchi M., Leboulloux S. Refractory hypothyroidism: diagnostic evaluation and management strategies. *Annales d'Endocrinologie*. 2026 Feb; 87 (1): 102489. doi: 10.1016/j.ando.2026.102489.