

Діагностика та менеджмент центрального гіпотиреозу: рекомендації ETA-2018



Центральний гіпотиреоз (ЦГ) є рідкісною формою гіпотиреозу, що характеризується недостатньою стимуляцією щитоподібної залози (ЩЗ) через порушення функціонування гіпофіза та/або гіпоталамуса. Унаслідок складного ступеневого патогенезу ЦГ являє собою неабияку проблему для клінічної практики, адже вона характеризується субоптимальною точністю та неявною патогномонічністю клінічних і біохімічних параметрів діагностики та маркерів ефективності лікування. До 2018 року не існувало загальноприйнятих консенсусу експертів або рекомендацій із менеджменту ЦГ, саме тому експертна група Європейської асоціації щитоподібної залози (ETA, European Thyroid Association) підготувала цей документ, що базується на принципах доказової медицини.

Введення

ЦГ — це патологічний стан, який характеризується дефіцитом продукції гормонів ЩЗ через недостатню її стимуляцію тиреотропного гормону (ТТГ) при нормальному функціонуванні самої залози. Розвиток цього стану є наслідком анатомічних або функціональних розладів гіпофіза (вторинний гіпотиреоз) або гіпоталамуса (третинний гіпотиреоз), що, у свою чергу, й викликає зниження секреції ТТГ у ЩЗ [1, 2].

Функціональна неповноцінність тиреотропних клітин часто є одним із синдромів множинного дефіциту гормонів гіпофіза (МДГГ), стану, що ускладнює як діагностику, так і лікування ЦГ. Вроджена ЦГ за ступенем тяжкості може бути як помірною, так і тяжкою (приблизно в половині випадків) [3]. Така ЦГ впливає на розвиток нервової системи, при цьому затримка початку замісного лікування викликає незворотні неврологічні дефекти в дитини. У більшості випадків діагностика ЦГ базується на біохімічних показниках, при цьому ЦГ має підозрюватись у кожного хворого, що має низький рівень концентрації циркулюючого тироксину (FT4) (індекс вільного тироксину, FTI, може бути цінною альтернативою, якщо визначення FT4 не є доступним), асоційованого з низьким або нормальним рівнем сироваткового ТТГ. Проте низький рівень ТТГ у жодному разі не має бути головним маркером ЦГ [4-7].

ЦГ може значуще впливати на якість життя хворих усіх вікових груп. Тому наявність ЦГ має завжди виключатися у всіх хворих на гіпоталамо-гіпофізарні розлади.

Епідеміологія

ЦГ найчастіше спостерігається як спорадична форма гіпотиреозу. ЦГ може бути діагностований в осіб будь-якого віку, немає даних щодо переважання хворих на ЦГ тої чи іншої статі. Поширеність ЦГ наразі оцінюється в діапазоні від 1:16000 до 1:100000 у загальних популяціях дорослого населення та новонароджених відповідно [4, 8-10]. Така змінна поширеність, імовірно, зумовлена декількома факторами, зокрема етнічною приналежністю, а також відмінностями в чутливості діагностичних стратегій, що використовуються в різних країнах та навіть закладах.

Патогенез

Механізми, що лежать в основі патогенезу ЦГ, мінливі, адже залученими можуть бути як гіпоталамус, так і гіпофіз. В якості спадкових факторів, що спричиняють виникнення ЦГ у новонароджених, виступають генні мутації. У той же час ці мутації можуть бути причиною й ЦГ із відстроченим початком протягом усього періоду дитинства або навіть дорослого віку. Експансивні пошкодження гіпоталамічної/гіпофізарної ділянок є основною причиною набутого ЦГ. Проте важко визначити відсоток ЦГ, спровокованих тим чи іншим типом пошкодження, як от: травма голови, крововиливи в мозок, аутоімунні стани, гемохроматоз, ятрогенні фактори.

Патологічні механізми розвитку ЦГ:

- порушення тиреотропної стимуляції або системи зворотного зв'язку ТТГ (наприклад, резистентність рецепторів до ТТГ або мутації TBL1X) [11-13];
- скорочення гіпофізарного резерву тиротропіну (наприклад, мутації TSH β);
- зниження біологічної активності молекул ТТГ, що секретуються [14-18].

Які хворі мають ризик ЦГ?

Діагноз ЦГ слід потенційно запідозрити у всіх осіб із субнормальною концентрацією циркулюючого FT4, асоційованого з низьким вмістом ТТГ у сироватці. Важливо пам'ятати, що рівні тиреоїдних гормонів суттєво відрізняються в дітей і дорослих, немає «загальних» норм [22]. Саме тому встановлення контрольного інтервалу ТТГ і FT4 є критичним у діагностиці ЦГ [23]. Клінічні прояви ЦГ подібні до таких первинного гіпотиреозу, але вони можуть бути замасковані співіснуванням із МДГГ [1, 24, 25].

Спадковий ЦГ

Спадкові форми ЦГ зумовлені біаллельними мутаціями TSH β , часто пов'язані з тяжким неонатальним початком і характеризуються типовими клінічними проявами вродженого первинного гіпотиреозу (наприклад,

жовтяницею, набряками, макроголосією, хрипким криком, пупковою грижею, гіпотонією тощо). Якщо немовлят із ЦГ не лікувати протягом перших декількох тижнів життя, у них розвивається кретинізм, аналогічний такому у хворих із тяжким первинним вродженим гіпотиреозом [26, 27]. Таким чином, ЦГ має бути виключена у всіх дітей із проявами вродженого гіпотиреозу і низькими концентраціями ТТГ. Зміна біологічної активності тиреотропін-рилизинг-гормону (TRH) зумовлена біаллельними мутаціями в гені TRHR, на сьогодні описана в декількох хворих [11, 28-30]. ЦГ також може бути асоційований із геном імунोगлобулінового суперсімейства (IGSF1). У таких випадках ЦГ пов'язаний з аномальним тестикулярним зростанням, що веде до дорослого макрооризму, із тенденцією до пубертатної затримки зростання та розвитку, дефіциту гормону росту [12, 31]. Мутації в TBL1X є другою за частотою причиною ЦГ. TBL1X, трансдуціноподібний білок, є складовою субодиницею ядерного рецептора-корепресора (NCoR) — медіатора для ретиноїда і тиреоїдного гормону. У разі такої мутації у хворих, окрім ЦГ, доволі часто виявляють втрату слуху [13].

Мутації в генах, що кодують фактори транскрипції та регулюють розвиток гіпофіза, є основною причиною розвитку спадкових МДГГ. У цих випадках ЦГ може бути діагностований із народження, але також може мати відстрочений початок [33]. Тоді ЦГ, як правило, супроводжується переліком патологічних станів, серед яких гіпогілемія, затримка росту та розвитку, позагіпофізарні аномалії.

Придбані форми ЦГ

Крім випадків класичних гіпоталамо-гіпофізарних захворювань (експансивні ураження, оперативні втручання на гіпоталамусі або гіпофізі, опромінення черепа або запальні механізми), придбану ЦГ слід запідозрити у всіх хворих, що мали травми голови помірного та тяжкого ступеня або перенесли судинні катастрофи. ЦГ також має бути виключена в пацієнтів з ураженнями гіпофіза після початку замісної терапії рекомбінантним людським гормоном росту (rhGH) або естрогеном, а також рексінноїдами (засоби, що застосовуються для лікування T-cell лімфому) [38] або мітотаном (повідомляється, що останні проявляють токсичний вплив на тиреотропи) [39]. Кілька інших класів препаратів (наприклад, глюкокортикоїди, антиепілептики, засоби на основі соматостатину) мають мінливі або не доведені ТТГ-супресивні ефекти [1, 38]. У цілому в більшості випадків придбаний гіпотиреоїдний стан є легким і помірним, резерв ТТГ у дорослих рідко повністю виснажується [40, 41].

Діагностика ЦГ

Діагноз ЦГ зазвичай встановлюється на основі біохімічних даних шляхом комбінованого визначення сироваткового ТТГ і FT4. Частіше спостерігається комбінація низького FT4 з низьким або нормальним ТТГ [24, 25]. Однак у деяких хворих на ЦГ із переважним дефектом гіпоталамуса виявляється висока концентрація імунореактивного ТТГ в сироватці, який не має повної біологічної активності. У цих випадках підвищення ТТГ подібні до тих, які зазвичай спостерігаються при субклінічних або м'яких формах первинного гіпотиреозу, що може призводити до помилок у діагностиці [14-17, 30, 42]. Поєднання низького FT4 із невідповідно низьким рівнем ТТГ треба підтвердити за допомогою двох окремих визначень і після виключення декількох умов, потенційно здатних призвести до помилкової діагностики (зокрема, ізольоване знаходження низького FT3 свідчить про тиреоїдні захворювання або деодіназні дефекти, а не про ЦГ). За відсутності будь-яких технічних проблем або перешкод знаходження низького FT4 в поєднанні з недоречно низьким або нормальним ТТГ дає можливість діагностувати типові випадки ЦГ, але діагностика більш м'яких уражень, що характеризуються концентраціями FT4 в межах нормального діапазону (м'який або прихований ЦГ), все ще залишається проблематичною. Оскільки легкий гіпотиреоз може бути пов'язаний зі зниженою фізичною працездатністю і метаболічними наслідками, а також зі зниженням швидкості росту в дітей, може бути корисним кілька додаткових визначень у разі виявлення в дитини гранично низьких рівнів FT4 [1, 43-45]. Визначення співвідношення між біологічною та імунологічною

активністю циркулюючого ТТГ також може бути діагностичною підтримкою в деяких складних випадках [14-18].

Крім того, робоча група погодилася, що при виникненні спірних ситуацій може бути розглянуто пробне лікування тироксином протягом 3 міс (у разі виявлення гранично низького рівня FT4) у пацієнтів із нез'ясованими гіпотиреоїдними проявами.

Коли виконувати генетичний аналіз?

Генетичні аналізи проводять у разі сімейних випадків ЦГ у дитинстві (особливо) або в будь-якому віці. Генетичне тестування також може підтримувати діагноз ідіопатичної легкої форми ЦГ (гранично низький FT4). У рамках генетичного аналізу має проводитися безпосередньо секвенування або NGS із використанням панелі кандидатних генів [36, 48]. У разі виявлення причинних мутацій у генах-кандидатах генетичний аналіз поширюють на весь перший ступінь родичів для діагностики ЦГ та розкриття статусу носія.

Менеджмент ЦГ

Кожного разу, коли діагноз ЦГ підтверджується, замісне лікування можна розпочинати тільки після отримання доказів адекватної секреції кортизолу або в разі адекватної замісної терапії гідрокортизоном. Таким чином, якщо центральна недостатність наднирників не може бути виключена або вона достеменно має місце, проте пацієнт з якихось причин не отримує замісну терапію, лікування гормонами ЩЗ необхідно відкласти для запобігання можливому кризу надниркових залоз. Виключенням мають бути лише випадки ЦГ у новонароджених і немовлят з симптоматичною ЦГ.

Лікування ЦГ націлене на відновлення сироваткової нормальної концентрації тиреоїдних гормонів. Наразі монотерапія LT4 (левотироксином) залишається стандартним лікуванням для гіпотиреозу [50]. Комбінована терапія LT4+LT3 може розглядатися лише як експериментальний підхід. Дуже обережно треба підбирати дозу левотироксину, особливо у випадках, коли сироваткові показники нормалізувалися, а клінічні прояви залишилися. Через те що біохімічний моніторинг у хворих на ЦГ не завжди є достеменним, завжди потрібно пам'ятати про ризик гіперлікування, яке може виникати значно частіше, ніж у разі корекції первинного гіпотиреозу [49].

У дітей і молодих дорослих мета лікування — 100%-замісна терапія. Підтримувальну дозу LT4 можна рекомендувати одразу під час ініціації лікування. У разі вроджених ЦГ високі дози LT4 слід призначати якомога швидше (оптимально — протягом 2 тиж після народження). Дозування — 10-12 мкг / кг маси тіла /добу [52]. У разі м'яких вроджених форм ЦГ початок лікування можна починати з менших доз (5-10 мкг / кг маси тіла /добу).

Як і у випадках первинного гіпотиреозу [53], молодші за віком пацієнти з ЦГ потребують більш високих доз, ніж старші [24, 25]. Отже, потрібно прогресивно знижувати дози зі збільшенням віку [54]. Добові дози LT4 1,2-1,6 мкг / кг маси тіла /добу вважаються достатніми для переважної більшості дорослих пацієнтів із ЦГ. В осіб похилого віку або пацієнтів із давнім гіпотиреозом розпочинати лікування можна з доз 1,0-1,2 мкг / кг маси тіла /добу. Лікування м'яких форм ЦГ (FT4 концентрації в межах нижньої межі норми) може бути необов'язковим у пацієнтів віком >75 років.

Лікування LT4 вимагає регулярного моніторингу ТТГ та FT4. Інтервали для моніторингу відповідно за віком слід використовувати аналогічні таким, що описані в керівництвах із менеджменту первинного гіпотиреозу. Більш частого моніторингу рівнів ТТГ та FT4 потребують хворі, які отримують естроген-замісну терапію або мали в анамнезі випадки гіперкорекції. На відміну від лікування первинного гіпотиреозу терапія ЦГ за допомогою LT4 має бути розглянута навіть у пацієнтів похилого віку, а також у тих, що мають серцево-судинні захворювання, після пологів або менопаузи.

Отже, сьогодні діагностика ЦГ є складним завданням для клініциста. Особливої уваги вимагають новонароджені та діти з ЦГ, адже вони за відсутності своєчасного замісного лікування мають дуже високий ризик затримки росту та розвитку. Проте замісне лікування левотироксином проводять здебільшого у хворих із встановленим діагнозом ЦГ незалежно від віку та наявності супутніх захворювань.

Список літератури знаходиться в редакції.

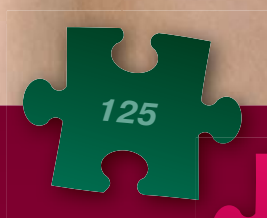
Реферативний переклад з англ. Олени Риженко

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Широкий вибір дози
таблеток левотироксину
без лактози¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)



Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит.

Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.



Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**