

М.І. Бобрик, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Дискусійні питання діагностики тиреоїдної дисфункції



М.І. Бобрик

При оцінці тиреоїдної функції фахівці нерідко стикаються з розходженням результатів лабораторних досліджень і клінічних даних. Отже, необхідно ретельно аналізувати причини, які можуть стояти за таким явищем. У статті розглянуті підходи до інтерпретації некласичних результатів лабораторних тестів, рішення клінічної задачі в разі синдромів резистентності до тиреоїдних гормонів, а також роль реверсивного трийодтироніну (reverse T3 – rT3) в діагностиці цих порушень.

Ключові слова: синдром нетиреоїдної патології, синдром резистентності до тиреоїдних гормонів, реверсивний трийодтиронін, тироксин, тиреотропний гормон, дефекти транспортера MCT 8, дефіцит селенопротеїну, FACE2GENE, DITPA, TRIAC, TE-TRAC.

Синдром нетиреоїдної патології

Проблема порушень гомеостазу гормонів ЩЗ на тлі нетиреоїдних захворювань вивчається науковцями вже понад 40 років. У клінічній практиці часто доводиться стикатися з аномальними результатами дослідження тиреоїдної функції без жодних даних щодо наявності захворювань ЩЗ або порушень її регуляторної ланки. Це є причиною діагностичних помилок, насамперед гіпердіагностики тиреоїдної патології і, як наслідок, необґрунтованого призначення тиреоїдних або антитиреоїдних препаратів. Такі зміни називають по-різному: «синдром нетиреоїдних захворювань», «синдром еутиреоїдної патології» (СЕП), «синдром позатиреоїдної дисфункції», «синдром псевдотиреоїдної дисфункції».

СЕП – це стан, що супроводжується відхиленням показників вмісту в сироватці тиреоїдних гормонів унаслідок периферичних змін їх метаболізму або транспорту без супутньої патології ЩЗ, гіпофіза або гіпоталамуса. Основними причинами розвитку цього синдрому є:

- порушення периферичного перетворення T₄ на T₃ шляхом дейодування;
- посилене перетворення T₄ на неактивний rT₃;
- підвищення або зниження зв'язування тиреоїдних гормонів із білками плазми;
- підвищення утилізації T₃ тканинами;
- порушення синтезу тиреотропного гормону (ТТГ) внаслідок дії медикаментів, інших активних агентів, під час певних станів.

Виділяють три типи порушень синтезу ТТГ при СЕП: синдром ізольованого низького ТТГ, синдром ізольованого високого ТТГ і змішаний.

Синдром ізольованого високого ТТГ – найрідкісніший варіант відхилення у тиреоїдному статусі, що проявляється ізольованим транзиторним підвищенням рівня цього гормону. У деяких випадках (наприклад, у разі гнійно-запальних захворювань) цей стан розвивається після синдрому низького ТТГ, що можна розглядати як гіперреактивність гіпофіза на стадії відновлення функції. При цьому після короткочасного транзиторного збільшення рівня ТТГ зазвичай поступово параметри тиреоїдного статусу повністю нормалізуються.

Варто підкреслити, що ключовим у діагностиці такої складної патології є

правильне визначення рівня ТТГ та його оцінка в динаміці. Одним із закладів, що забезпечують якісну лабораторну діагностику в нашій країні, результатам якої довіряють як лікарі, так і пацієнти, є мережа медичних лабораторій (МЛ) ДІЛА. Перевагами визначення ТТГ в МЛ ДІЛА є:

- застосування біотин-незалежної методики;
- використання високочутливої тест-системи III покоління;
- виділення окремих референтних значень для вагітних;
- дослідження ТТГ акредитовано за ДСТУ EN ISO 15189;
- професійне підтримання лікарів у складних клінічних випадках 12/7.

Щодо інших варіантів СЕП, то найбільше клінічне значення мають його перший і другий типи. Перший тип СЕП, який ще називають синдромом низького T₃, спостерігають при захворюваннях, що супроводжуються пригніченням дейодиназної активності. Останнє має місце при ожирінні, гіперліпідемії, цукровому діабеті, травмах, залізодефіцитній анемії, гострих серцево-судинних подіях та інфекційно-запальній патології. Лікарям необхідно вміти відрізнити синдром низького T₃ від такої поширеної тиреоїдної патології, як первинний гіпотиреоз. Основні відмінності між цими двома станами наведено в таблиці 1.

Своєю чергою, синдром низького T₄ (СЕП другого типу) спостерігають у 70% тяжких госпіталізованих пацієнтів і він є предиктором поганого прогнозу. В основному синдромом низького T₄ супроводжуються сепсис, інфаркт міокарда, стан після пересадки кісткового мозку, тяжкі травми і голодування.

Лікування СЕП полягає в терапії основного захворювання. Препарати гормонів ЩЗ при цьому стані не показані, оскільки терапія основного захворювання супроводжується нормалізацією показників функції ЩЗ.

Виявлення підвищеного рівня rT₃ при низьких значеннях вільного T₃ (vT₃) виключає гіпотиреоз, підтверджує СЕП, що дає можливість запобігти призначенню препаратів тироксину, трийодтироніну.

Синдром низького T ₃	Первинний гіпотиреоз
T ₃ ↓ більшою мірою, ніж T ₄	T ₄ ↓ більшою мірою, ніж T ₃
ТТГ в нормі або дещо ↑	ТТГ значно ↑
vT ₄ в нормі	vT ₄ ↓
rT ₃ ↑	rT ₃ ↓

Примітка. vT₄ – вільний T₄.

Синдром резистентності до тиреоїдних гормонів

Синдром резистентності до тиреоїдних гормонів (СРТГ) – це спадковий синдром зниженої чутливості тканин до дії гормонів ЩЗ. Частота СРТГ оцінюється в 1:20 000, утім цей показник є неточним, оскільки більшість випадків залишається недіагностованими клінічно.

Причиною приблизно 90% задокументованих випадків СРТГ є точкові мутації (описано >100) гена, що кодує рецептор β до тиреоїдних гормонів (TRβ). Тип успадкування при цьому автосомно-домінантний, на сімейну форму хвороби припадає приблизно 75% випадків захворювання.

Крім цього описані випадки СРТГ, спричинені інактивуючими мутаціями гена, що кодує рецептор α₁ (TRα₁). У хворих із дефектами транспорту причиною є мутація гена транспортера MCT 8, причиною дефекту метаболізму є мутація гена SBP2, який кодує

білок, що впливає на синтез селенопротеїнів, у тому числі дейодинази.

Клінічна картина СРТГ, спричиненого мутацією рецепторів TRβ або TRα, є малоспецифічною і характеризується великою варіабельністю симптомів. Найчастіше діагностують еутиреоз. У частини хворих можна спостерігати комбінацію клінічних ознак гіпо- і гіпертиреозу, що відображає чутливість окремих тканин і органів до тиреоїдних гормонів. Це зумовлено експресією окремих ізоформ тиреоїдних рецепторів у різних органах: у печінці і нирках характерною ознакою є перевага TRβ₁, у гіпофізі – TRβ₂, а в серці, кістках, шлунково-кишковому тракті – TRα₁. Розподіл β- і α-рецепторів до тиреоїдних гормонів у тканинах і органах відображено на рисунку 1.

Подібні відмінності в експресії тиреоїдних рецепторів зумовлюють варіабельність і системність клінічних проявів (табл. 2).

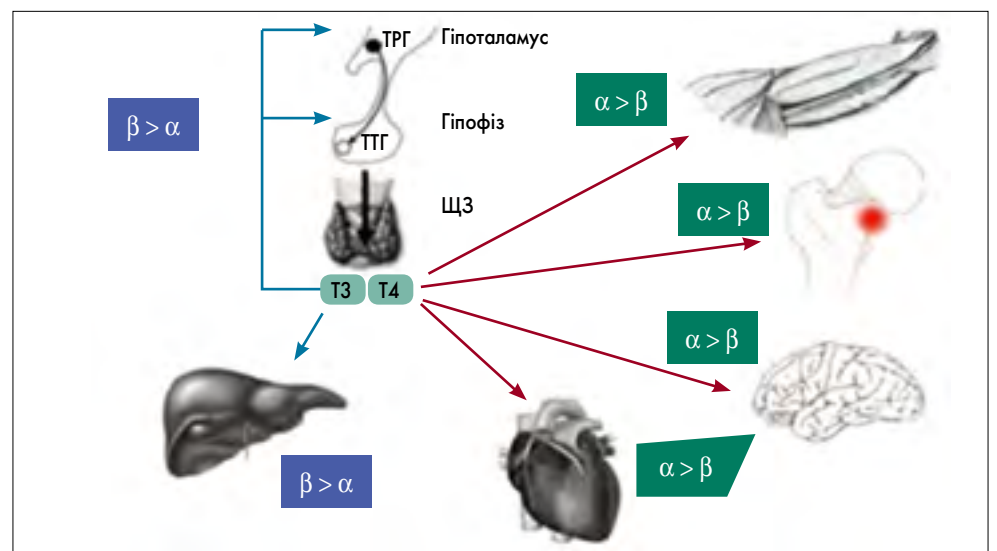


Рис. 1. Експресія β- і α-ізоформ рецепторів до тиреоїдних гормонів у тканинах і органах

Розлад	СРТГβ	СРТГα	Дефекти транспортера MCT 8	Дефіцит селенопротеїну
Частота	1:19 000	Невідома	1:70 000	У світі описано <20 випадків
Ген	THRB	THRA	MCT8	SECISBP2, TRU-TCA1-1
vT ₄	↑	N/↓	N/↓	↑
vT ₃	↑	↑	↑	N/↓
ТТГ	N	N	N	N
rT ₃	↑	↓	↓	↑
СЗГ	N	↑	↑	N
Клінічні прояви	Зоб, тахікардія, дисліпідемія, низька мінеральна щільність кісток, може спостерігатися безсимптомний перебіг	Затримка росту, закріп, затримка розвитку, анемія, підвищення рівня креатинінази, диспраксія, ожиріння	Розумова і психомоторна відсталість (більшість – чоловіки), гіперметаболізм	Затримка росту, втрата слуху, чоловіче безпліддя, м'язова слабкість, світлочутливість

Примітка. СЗГ – секс-зв'язувальний глобулін.

Так, можуть спостерігатися такі неспецифічні симптоми, як м'язова слабкість, анемія і закрепи. Пацієнти часто скаржаться на тахікардію та емоційні порушення, а в дітей СРТГ асоційований із синдромом дефіциту уваги і гіперактивності. Розумову відсталість ($IQ < 85$) спостерігають у чверті хворих, а значні порушення – лише в 3%. У хворих із дефектом метаболізму тиреоїдних гормонів серед симптомів переважають затримка росту й осифікації, затримка розвитку, порушення слуху, затримка статевого розвитку і азооспермія, імунodefіцити і міопатії.

Реверсивний T_3 : важливий інструмент для виявлення рідкісних порушень тиреоїдного гомеостазу

rT_3 , про який згадувалося раніше, являє собою метаболічно неактивну форму тиреоїдного гормону, який утворюється з T_4 за допомогою ферменту 5'-дейодинази типу 3. Визначення рівня rT_3 є ключовим при діагностиці СЕП, СРТГ і диференційній діагностиці СЕП з патологією ЩЗ, зокрема гіпотиреозом.

Визначення рівня rT_3 показано пацієнтам у разі дискордантності (невідповідності) рівнів ТТГ, в T_4 і в T_3 , а також при таких тяжких станах, як голодування, виснаження, білково-енергетична недостатність, тяжкі травми, інфаркт міокарда, хронічна хвороба нирок, діабетичний кетоацидоз, нервова анорексія, цироз печінки, опікова хвороба і сепсис.

Підвищення рівня rT_3 спостерігають при гіпертиреозі, у разі СЕП (голодування, виснаження, білково-енергетична недостатність, тяжкі травми, інфаркт міокарда, хронічна хвороба нирок, діабетичний кетоацидоз, нервова анорексія, цироз печінки, опікова хвороба, сепсис), а також прийому таких препаратів, як пропілтіоурацил, іподат, пропранолол, аміодарон, дексаметазон і анестетик галотан. Зниження рівня rT_3 характерне для гіпотиреозу і прийому препарату дилантин.

Говорячи про діагностику СРТГ, не можна не згадати про інноваційну програму FACE2GENE. Це мобільний додаток, розроблений із використанням технології штучного інтелекту та машинного навчання, що здатний аналізувати обличчя пацієнта, виявляючи схильність до певних рідкісних генетичних мутацій. Безумовно, згаданий інструмент не може використовуватися для встановлення діагнозу, однак він може допомогти лікарю визначитися з подальшими обстеженнями і тактикою, що пришвидшить виявлення навіть рідкісної патології.

Щодо ведення пацієнтів із СРТГ, варто зауважити, що деякі з них не потребують жодного лікування. Незважаючи на це, підвищення концентрації тиреоїдних гормонів у плазмі таких пацієнтів іноді буває причиною помилкової діагностики гіпертиреозу і помилкового застосування антагоністів тиреоїдних гормонів і навіть ^{131}I . Це абсолютно необгрунтовано і супроводжується ризиками для здоров'я і життя хворого.

Для лікування СРТГ у частини пацієнтів мають бути застосовані супрафізіологічні дози L- T_4 або TRIAC (3,3',5-трийодотиреоцтова кислота), яка переважно є агоністом TR β , ніж TR α . Дозу препарату підбирають індивідуально, з моніторингом параметрів тканинної відповіді. Тахікардію і надзбудливість усувають за допомогою β -блокаторів.

Новою терапевтичною опцією для лікування дефектів транспорту є використання аналогів тиреоїдних гормонів

(3,5-дійодотиропропіонової кислоти – DITPA) або метаболітів тиреоїдних гормонів (TRAC і TE-TRAC, які не потребують транспортера, що кодується геном MCT 8, для проникнення в клітини й реалізації біологічного ефекту (особливо в клітинах центральної нервової системи). У разі дефектів транспортера MCT 8 покращення настає при застосуванні L- T_3 .

Висновки

Таким чином, у разі виявлення аномальних результатів дослідження тиреоїдної функції без жодних даних щодо наявності захворювань ЩЗ або порушень

її регуляторної ланки варто запідозрити такі стани, як СЕП і СРТГ.

Широка варіабельність клінічних проявів цих станів часто призводить до гіподіагностики або призначення непотрібного лікування з приводу інших захворювань. Для уникнення цього необхідно, крім рівнів ТТГ, вільних T_3 і T_4 , додатково визначити концентрацію rT_3 . Виявлення підвищеного рівня rT_3 при низьких значеннях вільного T_3 виключає гіпотиреоз, підтверджує СЕП, що дає можливість запобігти непотрібному призначенню препаратів тироксину і трийодтироніну.

За наявності будь-яких сумнівів щодо результатів тиреоїдних досліджень


і потреби в їх корекції треба спостерігати їх в динаміці. При цьому варто обирати лише надійні сучасні акредитовані лабораторії, однією з яких є МЛ ДІЛА. Перевагою для пацієнтів із тиреоїдною патологією в цій лабораторії є можливість дозамовлення дослідження з резервного біоматеріалу пацієнта: якщо людина вже визначала рівні тиреоїдних гормонів у мережі ДІЛА, їй не потрібно знову відвідувати заклад, щоб додатково визначити рівень rT_3 . Це допомагає зменшити кількість інвазивних втручань і економить час пацієнта.

3



МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ОЦІНЦІ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ



РЕВЕРСИВНИЙ ТРИЙОДТИРОНІН (pT3)

Регламентований

- для уточнення **функції щитоподібної залози** при сумнівних результатах ТТГ, вільн.Т3, вільн.Т4, відсутності кореляції між ними

Допоможе Вам


- достовірно **провести диференційну діагностику** синдрому еутиреоїдної патології та гіпотиреозу
- **обрати правильну тактику лікування**

Гаряча лінія для лікарів: 0 800 219 696

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA229861 від 11.11.2020. Аттестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.02.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012.







dila.ua