

У. Фельдт-Расмуссен, Г. Ефраїмідіс, С. Бліддаль, М. Клозе, відділення медичної ендокринології та метаболізму лікарні Копенгагенського університету, Данія

Загрози недостатнього лікування гіпотиреозу: що потрібно знати клініцисту

Гіпотиреоз є одним із найпоширеніших ендокринних розладів у всьому світі. Показник в окремих країнах залежить від вікового та статевого розподілу населення, генетики, чинників навколишнього середовища, як-от уживання йоду й селену, а також від застосовуваних діагностичних критеріїв [1]. У разі явного гіпотиреозу діагностика не є складною, проте існує й низка «сірих зон», зокрема ведення легких і субклінічних випадків чи особливості референтних діапазонів гормонів у різних вікових групах пацієнтів.

Перший випадок успішного лікування мікседеми, тяжкої форми гіпотиреозу, був описаний у 1891 р., коли англійський лікар Джордж Редмейн Мюррей діагностував це захворювання в 46-річній жінки. Він призначив екстракт щитоподібної залози (ЩЗ) вівці підшкірно, і протягом кількох тижнів стан пацієнтки значно покращився [2]. Клінічний ефект вражав: жінка прожила ще 28 років на замісній терапії та померла від серцевої недостатності в 1919 р. [3]. Невдовзі було підтверджено ефективність екстракту ЩЗ у пероральному вигляді [4]; ця терапія широко застосовувалася впродовж багатьох років, аж поки в 1978 р. провідні британські ендокринологи не застерегли від такого лікування через пов'язані ризики [5]. Попри це екстракт ЩЗ іще довго залишався на ринку й нещодавно отримав друге дихання як «натуральна замісна терапія» [1].

Тироксин (Т4) хімічно ідентифікували тільки в 1927 р. [6]. Приблизно 25 років по тому ендокринолог канадсько-ізраїльського походження Джек Гросс і британська біохімікня Розалінд Пітт-Ріверс, а також французькі вчені виявили другий тиреоїдний гормон – трийодтиронін (Т3) [8, 9]. У 1950 р. Гарт і Маклаган [10] описали застосування L-тироксину, який був комерційно доступний починаючи з 1930-х рр., але спочатку не набув широкого визнання (ймовірно, через його початкову високу вартість), незважаючи на його очевидні переваги. Протягом наступних багатьох десятиліть L-тироксин був і сьогодні є основою лікування гіпотиреозу, незважаючи на спроби деяких пацієнтських організацій пропагувати комбіновану терапію з Т3 [1] чи навіть повернутися до екстрактів ЩЗ, що не рекомендовано сучасними настановами.

Мета цього огляду – обговорити вищезазначені моменти, а також надати докази довготривалої ефективності L-тироксину та ризиків недостатньо лікованого гіпотиреозу в різних вікових і клінічних групах пацієнтів.

Причини гіпотиреозу

Глобально провідними причинами спонтанного гіпотиреозу досі є недостатність чи дефіцит йоду за особливих станів, як-от вагітність. Велике популяційне дослідження в Данії [11] засвідчило, що найчастішим підтипом (присутнім у 84,4% пацієнтів) був спонтанний (імовірно, аутоімунний) гіпотиреоз, за яким слідували післяпологовий (4,7%) і аміодарон-індукований гіпотиреоз (4,0%). Менш поширеними причинами були підгострий тиреоїдит (1,8%), променева терапія чи хірургічне втручання на ЩЗ (1,8%), уроджений гіпотиреоз (1,6%) і літій-асоційована недостатність ЩЗ (1,6%). Нині почастишали ятрогенні причини через використання різної імунотерапії [11]. До рідкісних причин належать центральний (вторинний) і первинний уроджений гіпотиреоз, резистентність до тиреоїдних гормонів, передозування антитиреоїдними препаратами або вплив інших препаратів, уживання їжі з підвищеним вмістом зобогенів (наприклад, веганської), терапевтичне чи зовнішнє опромінення [1].

Фізіологія функції ЩЗ та діагностика гіпотиреозу

Діагноз явного гіпотиреозу іноді можна встановити виключно на підставі фенотипових характеристик захворювання, але здебільшого потрібна біохімічна оцінка функції ЩЗ, особливо в разі стертої симптоматики. У деяких ситуаціях також може бути потрібно визначити допоміжні біомаркери [12]. Секреція гормонів ЩЗ регулюється за допомогою негативного зворотного зв'язку тиреотропним гормоном (ТТГ) гіпофіза, який, своєю чергою, стимулюється тиреотропін-релізінг-гормоном (ТРГ) гіпоталамуса (рис.). Отже, досягнення нормального еутиреоїдного стану є тонким балансом між гіпоталамо-гіпофізарною й тиреоїдною функціями, які регулюються логарифмічним (ТТГ) і лінійним (Т4 та Т3)

шляхом. Діагноз первинного гіпотиреозу ґрунтується на біохімічній демонстрації низького рівня циркулювального Т4 на тлі підвищеного рівня ТТГ у сироватці крові, що в типових і явних випадках зазвичай не спричиняє труднощів.

Запорукою встановлення точного діагнозу є використання надійних біохімічних методів і оптимальних граничних значень гормонів, які відмежовують норму від патології. Через зазначений логарифмічно-лінійний зв'язок найчутливішим показником для оцінки зміни функції ЩЗ є сироватковий рівень ТТГ, який у разі первинної гіпофункції підвищується понад верхню межу норми. Тривалий час референтним діапазоном вважали 0,4-4,0 мМО/л, але це припущення виявилось надто спрощеним, бо існують величезні коливання через вплив навколишнього середовища (наприклад, уживання йоду), віку, генетики тощо. Сироватковий ТТГ є вищим у регіонах із явним або прихованим йододефіцитом [13], є дуже високим у новонароджених [14], змінюється протягом вагітності відповідно до гестаційного віку [15], підвищується в дорослих із віком [16] і є вищим у деяких субетносах, наприклад у євреїв ашкеназі [17]. Циркулювальні гормони ЩЗ демонструють схожі відмінності референтних діапазонів, але це питання є менш вивченим [16]. Отже, використання «універсальних» меж норми може призвести, з одного боку, до початку непотрібного лікування в осіб старшого віку та в деяких популяціях із генетичними особливостями, а з іншого – до затримки терапії в пацієнтів молодого й середнього віку. Дотепер немає ані доказів на користь загального використання вікових референтних діапазонів, ані розуміння впливу коливань тиреоїдної функції в молодших осіб.

Наслідки недостатнього лікування в дітей і підлітків

Тяжкий уроджений гіпотиреоз призводить до кретинізму із затримкою росту, дуже низьким IQ, порушеним неврологічним розвитком і психічними розладами. У країнах Заходу такі випадки були повністю викорінені завдяки впровадженню програм неонатального скринінгу ТТГ (високі концентрації ТТГ у перші 3 дні після народження дають змогу використовувати для аналізу суші мазки крові). Утім, незважаючи на наявність цієї простої технології починаючи з 1970-х рр., сьогодні близько 70% населення світу не має до неї доступу, тому випадки кретинізму продовжують реєструвати [18]. Діагноз уродженого гіпотиреозу зазвичай неможливо встановити на підставі суто клінічних ознак: симптоми починають проявлятися, тільки коли дитині виповниться кілька місяців, а часто й набагато пізніше. Як підсумок, затримка лікування залишає цих дітей із перманентним ушкодженням нервової системи. З метою підвищення ймовірності виявлення навіть легких випадків уродженого гіпотиреозу в нещодавніх настановах знизили граничний рівень ТТГ, котрий є підставою для подальшого обстеження, а також додали в скринінг визначення вільного Т4, щоб не пропускати випадки вродженого центрального гіпотиреозу [19, 20]. Слід зазначити, що для коректної інтерпретації рівнів гормонів у новонароджених важливими є локальні референтні інтервали [20].

Причини гіпотиреозу, що розвивається в пізнішому дитячому та підлітковому віці, включають дефіцит йоду, легкі вроджені дефекти синтезу тиреоїдних гормонів, спадкові захворювання ЩЗ (резистентність до тиреоїдних гормонів), аутоімунну патологію ЩЗ, а також потенційні ендокринні дизраптори навколишнього середовища. Пізній початок гіпотиреозу здебільшого супроводжується легшими симптомами, але теж призводить до затримки росту, проблем із поведінкою та проявів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю – порушень, які можуть бути зворотними за умови раннього й адекватного лікування L-тироксином. Найвизначніші наслідки нелікованого чи недостатньо лікованого гіпотиреозу в дітей пов'язані із затримкою загального та нейропсихологічного розвитку з поганою здатністю навчатися в школі, а пізніше – нездатністю отримати належну професійну освіту, через що такі пацієнти вкрай часто залишаються недієздатними в дорослому віці. Отже, це захворювання, котрому можна запобігти, має значні соціально-економічні наслідки для людей і суспільства.

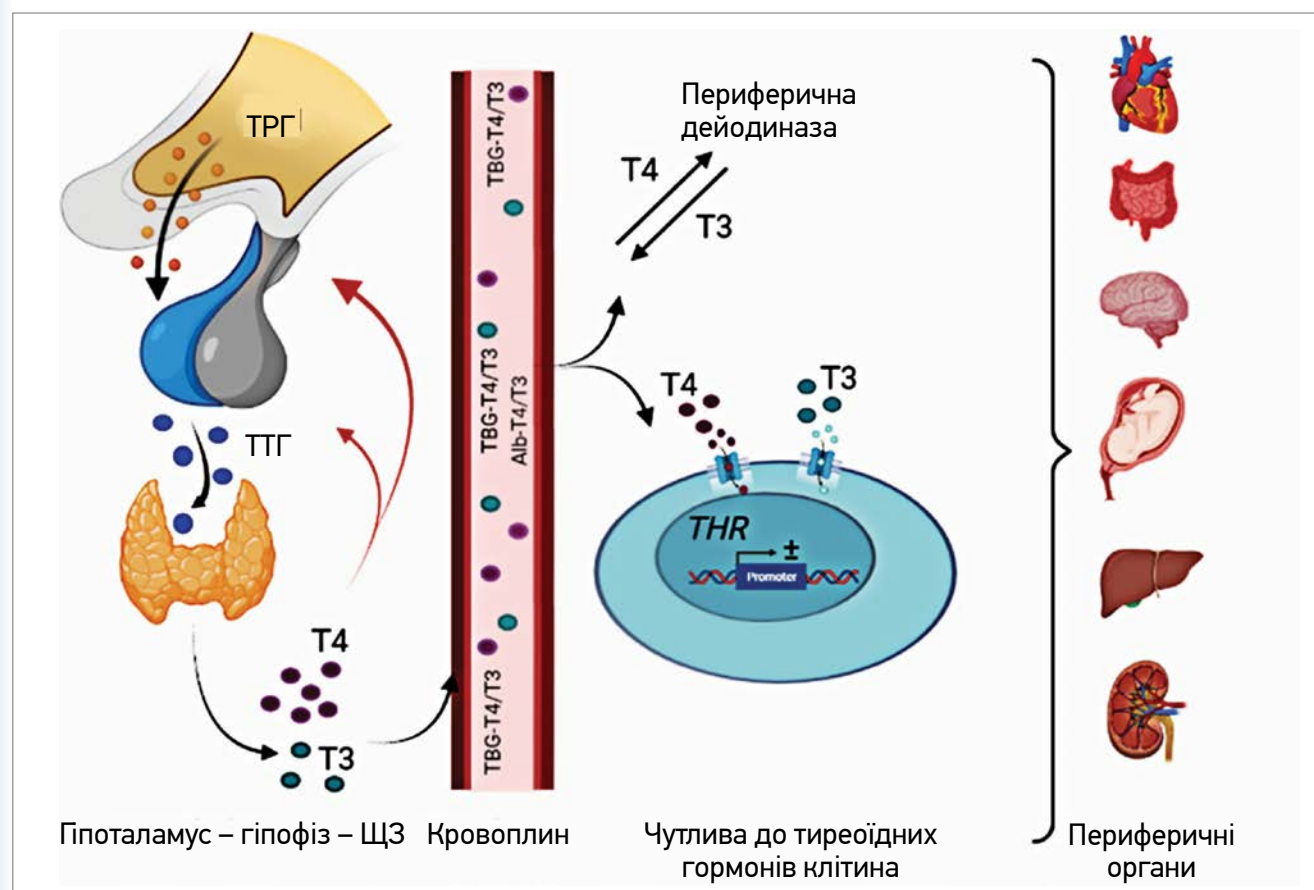


Рис. Схематичне зображення фізіології гормонів ЩЗ

Продуктування та секреція гормонів ЩЗ регулюються механізмом негативного зворотного зв'язку: у відповідь на низькі концентрації Т3 і Т4 гіпоталамус виробляє ТРГ, який стимулює передню частку гіпофіза продукувати й секретувати ТТГ, котрий посилює продуктування Т3 і Т4 у ЩЗ. Переважна частка гормонів ЩЗ циркулює у зв'язаній із білками формі, аж поки не досягає цільових органів.

Недостатнє лікування дорослих після пубертату

Після досягнення остаточного зросту та статевого дозрівання в дорослих молодого й середнього віку теж часто відзначаються гіподіагностика та недостатнє лікування гіпотиреозу, переважно через вельми неспецифічну симптоматику й малу кількість типових ознак [1]. Оскільки гормони ЩЗ відповідають за клітинний метаболізм у всіх органах ссавців, не дивно, що симптоми можуть виникати з боку всіх систем органів навіть за незначного зниження їхніх рівнів. Ризики недостатнього лікування діагностованого гіпотиреозу – порушена психічна функція, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю й інші поведінкові розлади, зниження серцевого викиду та, відповідно, обмеження фізичної працездатності в поєднанні з м'язовою слабкістю та зниженням функції легенів. Рефлекторна надмірна стимуляція катехоламінами призводить до артеріальної гіпертензії, яка разом зі схильністю до ожиріння згодом є причиною кардіоваскулярних ускладнень. Пацієнти часто мають випадання волосся, сухість шкіри та запори, а через уповільнений метаболізм спостерігається низьке вироблення багатьох біологічних речовин, зокрема глюкокортикоїдів наднирковими залозами та гемоглобіну. Водночас відзначається сповільнена деградація інших субстанцій, що спричиняє, наприклад, підвищення рівня печінкових ферментів і зниження швидкості клубочкової фільтрації. Через повільний метаболізм, а отже, і ризик кумуляції або безпосередньо отруєння може виникати потреба знижувати дозу багатьох ліків. Усі ці проблеми призводять до погіршення якості життя та поганої загальної працездатності [1].

Важливим чинником ризику недостатнього лікування є неоптимальна терапія L-тироксидом унаслідок супутніх шлунково-кишкових захворювань. Усмоктування L-тироксиду залежить від шлункового рН, який змінюється в пацієнтів з інфекцією *Helicobacter pylori*, хронічним атрофічним гастритом, гастропарезом або при одночасному лікуванні препаратами, котрі перешкоджають виробленню кислоти в шлунку; загалом ці перелічені чинники присутні у 20-50% людей протягом їхнього життя [21, 22]. Одними з найпоширеніших інших автоімунних захворювань, що перетинаються з автоімунними розладами ЩЗ, є хронічний автоімунний гастрит (що призводить до перніціозної анемії) та целиакія [23, 24]. Ризик множинного автоімунітету також важливо враховувати в пацієнтів із постійними скаргами на низьку якість життя попри досягнутий еутиреоз [25, 26].

Іншими чинниками неоптимального лікування L-тироксидом є втрата білка в разі протеїнурії, яка має автоматично слугувати підставою для підвищення дози препарату через зростання втрат із сечею, а також деякі лікарські засоби та харчові продукти, здатні перешкоджати всмоктуванню L-тироксиду.

Недостатнє лікування жінок репродуктивного віку

Із лікуванням гіпотиреозу в жінок репродуктивного віку пов'язано кілька моментів. По-перше, в пацієнок, які використовують оральні контрацептиви з естрогеном, підвищується загальна концентрація циркулювальних зв'язувальних білків, як-от тироксин-зв'язувальний глобулін, а отже, підвищується й рівень загального T4. Це спотворює результати визначення вільного T4, оскільки більшість доступних імуноферментних методів не здатні належним чином видавати результати з поправкою на екстремуми у верхній частині корегувальних кривих. Відповідно, в молодих жінок, які приймають оральні контрацептиви, рівень вільного T4 не можна використовувати як єдиний тест для інтерпретації ефекту лікування. По-друге, така сама проблема виникає під час вагітності, коли високі концентрації естрогенів призводять до подібних ризиків неправильної інтерпретації результатів досліджень функції ЩЗ. Водночас у період вагітності оптимальне дозування L-тироксиду є надзвичайно важливим не тільки для жінки, а й для забезпечення належного розвитку плода та зниження ризику ускладнень вагітності, як-от втрата вагітності й передчасні пологи [27, 28]. Фізіологічно вироблення материнських гормонів ЩЗ адаптується до цієї ситуації завдяки зв'язуванню гормона вагітності хоріонічного гонадотропіну людини з рецепторами ТТГ, що збільшує продукування тиреоїдних гормонів [29]. У жінок, які отримують замісну терапію L-тироксидом, потрібно корегувати дозу препарату, щоб імітувати зазначену фізіологічну відповідь і в такий спосіб забезпечити надходження достатньої кількості L-тироксиду з кровотоку матері до плода [12, 30].

По-третє, у жінок із гіпотиреозом часто спостерігають нерегулярні менструальні цикли та безпліддя (показово, що в багатьох випадках гіпотиреоз діагностують під час скринінгу на дисфункцію ЩЗ, рекомендованого для всіх жінок, яких скеровують на лікування безпліддя) [30, 31]. Особливо складним завданням є лікування гіпотиреозу в жінок, які проходять контрольовану стимуляцію яєчників, в яких різке підвищення концентрації естрогенів збільшує синтез тироксин-зв'язувального глобуліну печінкою, а отже, й потреби в тиреоїдних гормонах [32]. Нещодавній метааналіз Busnelli та співавт. показав, що в жінок, які отримують лікування гіпотиреозу, концентрації ТТГ підвищуються на ~1,5 мМО/л за контрольованої стимуляції яєчників і в 50% пацієнок залишаються підвищеними довше 3 міс [32]. Щоб це компенсувати, таким жінкам потрібна вища доза L-тироксиду, ніж вони отримували до вагітності чи до запліднення, щоб уникнути недостатнього лікування під час критичної фази імплантації та ранньої вагітності. Великі спостережні дослідження продемонстрували, що користь від замісної терапії L-тироксидом перед лікуванням безпліддя та вагітністю можуть отримувати навіть жінки із субклінічним гіпотиреозом [33, 34]. Утім, незначні відхилення у функції ЩЗ можуть не потребувати лікування з огляду на ризики надмірної терапії, яка здатна призвести до ятрогенної преєклампсії та передчасних пологів [34], а також зважаючи на відсутність доказів користі щодо IQ дітей у рандомізованих контрольованих дослідженнях [35, 36].

По-четверте, жінки з автоімунним гіпотиреозом мають ризик недостатнього лікування L-тироксидом у післяпологовому періоді, коли в них може розвинути післяпологовий тиреоїдит із початковим деструктивним тиреоїдитом, вивільненням тиреоїдних гормонів і гіпертиреозом, за яким завжди слідує гіпотиреоїдна фаза до відновлення функції ЩЗ (якщо вона залишилася). Гіпотиреоїдна фаза найчастіше потребує підвищеної дози L-тироксиду, яка з часом може стати постійною протягом усього життя, але в деяких випадках може бути й тимчасовою [37]. Найпомітнішими наслідками для цих жінок є обмежена здатність доглядати за дитиною через утому й післяпологову депресію. Отже, всім жінкам із неочікуваними симптомами після пологів слід перевіряти функцію ЩЗ, щоби своєчасно діагностувати гіпотиреоз і за потреби призначити необхідне лікування.

Недостатнє лікування осіб старшого віку та пацієнтів із хворобами серця

Референтні діапазони ТТГ у людей похилого віку потрібно оцінювати з урахуванням вікового зсуву розподілу ТТГ у сироватці (в бік вищих концентрацій зі збільшенням віку). Дослідження в різних країнах показали, що концентрація ТТГ прогресивно зростає з віком, і 97,5-й перцентиль контрольної популяції осіб віком понад 70 років є значно вищим, аніж у молодших людей [38-41]. Цей зсув не можна пояснити лише вищою поширеністю тиреоїдного автоімунітету в старшому віці [42, 43]. Натомість його причинами можуть бути вікові зміни т. зв. настановної точки (set point) ТТГ, зниження біологічної активності ТТГ та/або зниження чутливості ЩЗ до ТТГ, оскільки, за даними досліджень, вікове збільшення ТТГ не супроводжується зниженнями вільного T4 [42].

Численні ліки, які люди старшого віку зазвичай приймають через підвищену коморбідність, можуть впливати на тести функції ЩЗ не тільки шляхом перешкоджання синтезу, транспорту та метаболізму ТТГ і тиреоїдних гормонів, а й через їхній вплив на результати лабораторних досліджень. Нещодавнє велике когортне дослідження показало, що приблизно третина літніх пацієнтів із гіпотиреозом, котрі перебували на терапії L-тироксидом, отримували принаймні один супутній препарат, який впливає на гормони ЩЗ [49]. До того ж відомо, що поширені хронічні хвороби, як-от захворювання серця, нирок чи печінки, цукровий діабет, депресія, а також низьке споживання калорій, які частіше трапляються в людей старшого віку, можуть призвести до змін функції ЩЗ як складової синдрому еутиреїдної хвороби. Отже, під час лікування L-тироксидом у пацієнтів старшого віку завжди потрібно брати до уваги супутні препарати та коморбідність [42].

У багатьох дослідженнях було доведено, що недостатньо лікований явний або субклінічний гіпотиреоз у літніх пацієнтів пов'язаний із підвищеним ризиком ранньої смерті [51-54]. Ризик смерті від кардіоваскулярних захворювань прогресивно зростає з підвищенням рівня ТТГ порівняно з еутиреїдними особами [55].

Під час оцінки адекватності замісної терапії тиреоїдними гормонами завжди варто зважати, з одного боку, на виразний негативний вплив гіпотиреозу на роботу серця, особливо в пацієнтів із наявною серцевою

недостатністю, а з іншого – на значну користь від терапії L-тироксидом для функції серця [42, 56, 57]. Нещодавнє дослідження за участю понад 150 тис. пацієнтів з уперше діагностованим гіпотиреозом, 97% з яких отримували терапію L-тироксидом протягом періоду спостереження, показало, що зв'язок між найвищою концентрацією ТТГ і підвищеним ризиком серцевої недостатності присутній як у пацієнтів молодшого віку, так і в осіб віком понад 65 років, тоді як зв'язок із підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця залишався значущим лише в пацієнтів віком до 65 років [53]. Ці дані разом зі згаданим зв'язком між кардіоваскулярною смертністю та вищими рівнями ТТГ [55] указують на необхідність інтенсивної терапії L-тироксидом пацієнтів із гіпотиреозом.

Недостатнє лікування інших категорій пацієнтів

За гіпоталамо-гіпофізарного гіпотиреозу або центральної/вторинної мікседеми гіпофункція ЩЗ зумовлена недостатнім виробленням гіпофізом біологічно активного ТТГ. Біологічно неактивні молекули ТТГ не визначаються за допомогою імуноферментного аналізу, тому останній у таких випадках є непридатним для діагностики гіпотиреозу й контролю замісної терапії [58]. За поточними рекомендаціями, єдиним корисним методом є визначення загального та вільного T4 [59]. У разі множинного дефіциту гормонів гіпофіза ситуація ускладнюється в жінок фертильного віку, які отримують замісну терапію естрогенами (або оральними контрацептивами). Це той самий сценарій щодо діагностики, що й згаданий вище для вагітності, тільки гірший, оскільки ТТГ узагалі не можна використовувати [60]. Отже, ці жінки мають високий ризик недостатньої замісної терапії з відповідними наслідками для метаболічного профілю [61].

Пацієнти у відділеннях інтенсивної терапії також є проблемними, оскільки вони часто не здатні приймати таблетки перорально. У цих випадках виникає потреба в уведенні L-тироксиду внутрішньовенно або, за наявності шлункового зонда, в застосуванні перорального рідкого препарату [62]. Під час біохімічного моніторингу функції ЩЗ важливо усвідомлювати, що всі пацієнти у відділенні інтенсивної терапії мають нетиреоїдні захворювання [63]. Це означає знижену периферичну конверсію T4 у T3 та підвищення рівня неактивного T3, який не визначають рутинно. Оптимальною стратегією є продовження замісної терапії в раніше отримуваний дозі незалежно від потенційно помилкових вимірювань функції ЩЗ з метою уникнути недостатнього лікування [64]. Після одужання від нетиреоїдного захворювання дозу L-тироксиду за потреби можна скорегувати.

Проблеми з дозуванням L-тироксиду можуть виникати й після тиреоїдектомії, що передусім залежить від основного захворювання ЩЗ (рак, автоімунна патологія чи нетоксичний зоб). Деяким пацієнтам досить легко адаптуватися до оптимальної дози L-тироксиду, іншим може бути складніше: наприклад, після хірургічного втручання з приводу раку ЩЗ, коли пацієнтам часто можуть знадобитися неадекватно високі дози L-тироксиду, щоб підтримувати низький рівень ТТГ. З огляду на тривалий період напівжиття T4 досягнення підтримувальної дози L-тироксиду може зайняти певний час, і протягом цього періоду замісна терапія може бути недостатньою. Натомість встановлено, що якість життя більше залежить від ступеня гіпотиреозу, ніж від обсягу хірургічного втручання на ЩЗ (тотальна vs часткова тиреоїдектомія) [65], тому має сенс регулювати дозу невеликими кроками та пояснювати пацієнту, чому процес не можна прискорити.

Висновки

Гіпотиреоз є дуже поширеним у всьому світі в усіх вікових групах захворюванням, ризикам та ускладненням якого можна запобігти. Проте діагноз часто встановлюють надто пізно, що призводить до руйнівних наслідків для пацієнта й суспільства. Оскільки гіпотиреоз є неінфекційним захворюванням, він залишається поза увагою урядів і його ведення насамперед залежить від медичних працівників. Забезпечуючи своєчасну діагностику та належне лікування гіпотиреозу, клініцисти мають змогу полегшити тягар особистих і соціально-економічних проблем, пов'язаних із цим розладом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Bliddal S., Kloze M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism. *Endocrine*. 2023 Aug 9. doi: 10.1007/s12020-023-03460-1.

Переклав з англ. Олексій Терещенко