

**СИМПОЗИУМ «СИНДРОМ ГІПОТИРЕОЗУ»****Проводить:** Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.**Рекомендований:** ендокринологам, терапевтам, сімейним лікарям.

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

**СИНДРОМ ГІПОТИРЕОЗУ**

Гіпотиреоз — клінічний синдром, зумовлений зниженням або повним випадінням функції щитоподібної залози (ЩЗ), що супроводжується порушенням продукції тиреоїдних гормонів.

Упродовж останнього десятиліття опублікована велика кількість робіт, присвячених проблемі гіпотиреозу, які в корені змінили наші погляди на проблему патології ЩЗ у цілому. Відомо, що гіпотиреоз є одним із найпоширеніших захворювань. За даними епідеміологічних досліджень, в окремих групах населення поширеність субклінічного гіпотиреозу досягає 10–12 %. Діагностика гіпотиреозу, тобто докази факту зниження функції ЩЗ, проста і дуже доступна: вона передбачає визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і тироксину ( $T_4$ ), при цьому виявлення ізольованого підвищення ТТГ свідчить про субклінічний гіпотиреоз, а одночасне підвищення рівня ТТГ і зниження рівня  $T_4$  — про явний або маніфестний гіпотиреоз. Значно більшою проблемою є визначення показань для проведення цього дослідження, оскільки добре відомо, що клінічна картина гіпотиреозу вкрай неспецифічна: навіть «явні» симптоми можуть не знайти підтвердження при гормональному дослідженні. Разом з цим явний гіпотиреоз, що супроводжується значним підвищенням рівня ТТГ, іноді перебігає безсимптомно. Якщо говорити про субклінічний гіпотиреоз, то він у переважній більшості випадків взагалі не має проявів, які б дозволили його запідозрити. Дуже часто гіпотиреоз маскує численні соматичні, гінекологічні та інші ендокринні захворювання.

Поширеність гіпотиреозу серед населення постійно збільшується. У дорослих частота його серед жінок становить від 1,4 до 2 %, а серед чоловіків — 0,2 %. В Україні станом на 01.01.2012 року зареєстровано 90 884 тис. хворих на гіпотиреоз (у 1999 р. — 53 тис.), показник захворюваності населення становив у 2011 році 22,1 на 100 000. Найбільша поширеність гіпотиреозу спостерігається у віковій групі понад 60 років. Так, серед обстежених (без захворювань ЩЗ в анамнезі) відсоток хворих на гіпотиреоз досягає 6 % серед жінок і 2,5 % у чоловіків. Частота вродженої форми гіпотиреозу у дітей становить 1 : 3000–4000.

Синдром гіпотиреозу вперше описаний 1873 року В. Галлом.

Синдром гіпотиреозу діагностується у хворих як із нормальним, так і зі змінним (збільшеним або зменшеним) об'ємом ЩЗ. Наявність зоба не розглядається як показник гіпотиреозу, у тому числі в ендемічних за зобом регіонах.

Патогенетично синдром гіпотиреозу неоднорідний. Залежно від рівня порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів розрізняють:

— первинний (тиреогенний) гіпотиреоз, зумовлений первинною патологією ЩЗ:

а) внаслідок зменшення кількості функціонально активної її тканини;

б) внаслідок різних дефектів біосинтезу тиреоїдних гормонів;

— вторинний (гіпофізарний) гіпотиреоз — унаслідок зниження чи випадіння продукції ТТГ;

— третинний (гіпоталамічний) гіпотиреоз — унаслідок зниження чи випадіння продукції тиреоліберину. На сьогодні цю форму нерідко приєднують до другої — вторинного гіпотиреозу;

— периферичну (тканинну) резистентність до дії тиреоїдних гормонів.

**Класифікація гіпотиреозу:****1. Первинний гіпотиреоз:**

— *Гіпотиреоз, зумовлений порушенням ембріонального розвитку ЩЗ (вроджений гіпотиреоз):*

- аплазія;

- гіпоплазія.

— *Гіпотиреоз, зумовлений зменшенням кількості функціонуючої тканини ЩЗ:*

- післяопераційний гіпотиреоз;

- пострадіаційний гіпотиреоз;

- гіпотиреоз, зумовлений аутоімунним ураженням ЩЗ (АІТ);

- гіпотиреоз, зумовлений вірусним ураженням ЩЗ;

- гіпотиреоз на тлі новоутворень ЩЗ.

— *Гіпотиреоз, зумовлений порушенням синтезу тиреоїдних гормонів:*

- ендемічний зоб із гіпотиреозом;

- спорадичний зоб із гіпотиреозом (дефекти біосинтезу гормонів ЩЗ на різних біосинтетичних рівнях);  
- медикаментозний гіпотиреоз (прийом тиреостатиків та інших препаратів);

- зоб і гіпотиреоз, які розвиваються внаслідок споживання їжі, що містить зобогенні речовини.

2. Гіпотиреоз центрального генезу:

— гіпотиреоз унаслідок дефіциту ТТГ (або вторинний).

— Гіпотиреоз унаслідок дефіциту ТТГ-релізінг фактора (або третинний).

3. Гіпотиреоз унаслідок порушення транспорту, метаболізму й дії тиреоїдних гормонів.

4. Периферичний гіпотиреоз:

— генералізована резистентність до гормонів ЩЗ;

— часткова периферична резистентність до тиреоїдних гормонів;

— інактивація циркулюючих  $T_3$  і  $T_4$  або ТТГ.

*Первинний (набутий) гіпотиреоз.* Найчастішою причиною гіпотиреозу вважається автоімунний тиреоїдит (АІТ). Поширеність гіпотиреозу серед цих хворих становить близько 20 %. До їх числа належать хворі як із наявністю зоба, так і з його відсутністю. Однак слід зазначити, що найбільша кількість хворих на гіпотиреоз, що досягає 90 %, діагностується при атрофічній формі АІТ (ідіопатичний гіпотиреоз). Патогенез гіпотиреозу зумовлений автоімунним процесом у ЩЗ, який призводить до дегенерації фолікулярних клітин і зменшення функціонально активної тканини залози, що заміщується фіброзною тканиною. При атрофічній формі АІТ фолікулярна тканина практично відсутня. Наявність зоба при АІТ не вважається гарантією від зниження функції ЩЗ, оскільки вона може бути фіброзно зміненою, інфільтрованою плазматичними клітинами, лейкоцитами, макрофагами, а фолікулярна тканина, що залишилася, не відзначається достатньою гормональною активністю.

Значно рідше клінічні прояви гіпотиреозу виникають у хворих на підгострий тиреоїдит (тиреоїдит де Кервена) і мають транзиторну форму. Однак, за даними літератури, у 10 % таких хворих розвивається стійкий гіпотиреоз. Причиною деструктивного процесу при цьому є вірусна інфекція.

Післяопераційний гіпотиреоз розвивається у 35–48 % хворих після операції на ЩЗ. Тиреоїдектомія у 100 % випадків супроводжується стійким гіпотиреозом. Механізм розвитку гіпотиреозу після субтотальної резекції не цілком зрозумілий. Можна припустити, що він зумовлений регенераторною здатністю ЩЗ, що залежать від віку оперованих. У молодих пацієнтів, оперованих із приводу ДТЗ, частота гіпотиреозу нижча і, навіть навпаки, частіше виникають рецидиви ДТЗ із гіперплазією ЩЗ. У пацієнтів віком понад 40 років компенсаторні можливості можуть бути зниженими у зв'язку з наявністю недиагностованого АІТ, що поєднується з ДТЗ. У цих випадках процес автоагресії продовжується після операції, і на нього не впливає кількість тканини ЩЗ, залишеної після операції.

Післяопераційний гіпотиреоз розвивається зазвичай упродовж року; більш віддалені за строками форми трапляються рідше.

Пострадіаційний гіпотиреоз (після лікування ДТЗ  $^{131}\text{I}$ ) спостерігається у 20–30 % хворих. При цьому їх кількість зростає паралельно збільшенню строку життя після прийому лікувальної дози радіоактивного йоду. Застосування малих, розрахованих за різними критеріями найбільш ефективних доз радіофармпрепарату особливо не впливає на частоту гіпотиреозу. Очевидно, все визначається індивідуальною чутливістю клітин ЩЗ до впливу іонізуючої радіації. Крім того, вплив  $^{131}\text{I}$  пригнічує здатність ЩЗ до регенерації, що в пацієнтів віком понад 40 років проявляється гіпотиреозом.

Особливо яскраво дефіцит функціонально активної тканини ЩЗ проявляється при порушенні її ембріонального розвитку (ембріопатія), що полягає в повній відсутності (агенезі) чи гіпоплазії залози. За відсутності залози на звичайному місці іноді спостерігається ектопія її тканини у вигляді окремих ділянок, розташованих частіше в корені язика і по середній лінії передньої поверхні шиї. Однак ця додаткова тканина не здатна підтримувати нормальну активність для забезпечення звичайного росту й розвитку дитини.

Оскільки  $T_3$  матері проникає через плаценту, ознаки вродженого гіпотиреозу розвиваються відразу після народження дитини, а при гіпоплазії чи наявності ектопованої тканини ЩЗ — значно пізніше.

Однією з причин гіпотиреозу, здебільшого в дорослих, є різні злоякісні пухлини ЩЗ чи метастази до неї з інших органів, а також деякі рідкісні захворювання (амілоїдоз, сифіліс) ЩЗ.

Інша група етіологічних факторів при первинному гіпотиреозі представлена різними порушеннями біосинтезу тиреоїдних гормонів. Однією з причин зниження функції ЩЗ у цій групі етіологічних чинників є дефіцит йоду в довкіллі (грунт, вода), що призводить до виникнення ендемічного зоба — захворювання, що характеризується збільшенням розмірів залози (зоб) серед населення в певних географічних районах.

В ендемічній за зобом місцевості зменшення надходження йоду в організм приводить до зменшення біосинтезу тиреоїдних гормонів (гіпотироксинемії) і компенсаторної реакції організму, що супроводжується збільшенням продукції ТТГ. У свою чергу ТТГ стимулює гіперплазію ЩЗ (виникає зоб) і біосинтез тиреоїдних гормонів, збільшує захоплення йоду ЩЗ. Біосинтез тиреоїдних гормонів переходить на більш ошадний режим, тобто значно збільшується утворення  $T_3$  порівняно з  $T_4$ , оскільки молекула трийодтироніну містить 3, а не 4 атоми йоду. Якщо компенсаторна реакція організму стає недостатньою, розвивається гіпотиреоз із наявністю зоба.

Іншою причиною виникнення гіпотиреозу з утворенням зоба (при відсутності дефіциту йоду в біосфері) є зобогенні фактори, що містяться в продуктах харчування, чи речовини, які перешкоджають всмоктуванню йоду в шлунково-кишковому тракті, а також спадково зумовлені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів.

До таких порушень біосинтезу відносять:

- дефект захоплення йоду ЩЗ;
- дефект органіфікації;
- дефект комплексування;
- дефект дегалогенізації (дейодування);
- дефект синтезу ТГ і секрецію аномальних йод-протеїнів.

Багато лікарських препаратів здатні пригнічувати функцію ЩЗ, спричинюючи транзиторний гіпотиреоз. У першу чергу це стосується препаратів, які використовуються для лікування тиреотоксикозу. Тривале застосування в неадекватних дозах метимазолу, тіамазолу, мерказолілу, пропілтіоурацилу призводить до клінічного гіпотиреозу. Останнім часом з метою комплексної терапії ДТЗ разом із тиреостатичними препаратами широко застосовуються β-адреноблокатори, які блокують перетворення тироксину (прогормону) у трийодтиронін, що сприяє досягненню еутиреозу, а при тривалому застосуванні — гіпотиреозу.

Серед хворих з артеріальною гіпертензією на тлі лікування β-адреноблокаторами також спостерігаються випадки зниження функції ЩЗ. Мають здатність пригнічувати продукцію тиреоїдних гормонів карбонат літію, перхлорат калію, сульфаніламиди, тіоціанати, етіонамід, парааміносаліцилова кислота, фенілбутанон, кобальт, резорцин.

*Вторинний (гіпофізарний) гіпотиреоз.* Значення ТТГ, який утворюється в передній частці гіпофіза, полягає в стимуляції біосинтезу тиреоїдних гормонів для забезпечення потреб організму. Крім того, ТТГ має й гіперпластичну дію на щитоподібну залозу, спричинюючи зобогенний ефект як результат компенсаторної реакції на зниження біосинтезу тиреоїдних гормонів унаслідок впливу різних етіологічних факторів при первинному гіпотиреозі.

Якщо припиняється чи знижується продукція ТТГ, то, відповідно, знижується чи припиняється біосинтез тиреоїдних гормонів і розвивається гіпоплазія ЩЗ.

Порушення продукції ТТГ у дорослих відбувається здебільшого внаслідок деструктивного процесу в гіпофізі. Причиною його можуть бути наслідки лікувальних впливів (протонотерапія, рентгенотерапія, гіпофізектомія), травматичне ушкодження турецького сідла, а також різні пухлини гіпофіза (хромобластома, кріофобна аденома, краніофарингіома, кіста, гемахроматоз, туберкульоз, гістiocитоз) і метастази злоякісних пухлин. Однією з причин вторинного гіпотиреозу в жінок є післяпологовий ішемічний некроз передньої частки гіпофіза (синдром Шиена), коли випадає продукція не лише ТТГ, але і гонадотропних гормонів, а іноді АКТГ і гормону росту.

Ізольований дефіцит ТТГ трапляється рідко. Звичай деструктивний процес у гіпофізі призводить до зниження продукції й інших тропних гормонів у різних комбінаціях.

При вторинному гіпотиреозі рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові знижений, а ТТГ може бути на нижній межі норми чи дуже низьким. Проба із стимуляцією ТТГ після введення тиреоїдних гормонів негативна,

тобто не супроводжується нормальним збільшенням секреції ТТГ. У хворих із вторинним гіпотиреозом внаслідок вродженого гіпопітуїтаризму рівень ТТГ залишається у межах нормальних значень, при цьому реєструється поступове вікове зниження базальної секреції ТТГ.

Іноді рентгенографія турецького сідла свідчить про наявність інтраселлярної пухлини в хворого з клінікою тривало існуючого гіпотиреозу і підвищеним вмістом ТТГ у крові. У цьому випадку має місце вторинна тиреотропінома як наслідок гіперплазії клітин передньої частки гіпофіза, що продукують велику кількість ТТГ при первинному гіпотиреозі. Зменшення розмірів тиреотропіноми (за даними КТ) після призначення адекватної дози тиреоїдних гормонів підтверджує генез «пухлини».

*Третинний гіпотиреоз.* Причиною третинного гіпотиреозу може бути зниження чи припинення секреції гіпоталамічного гормону тиреоїберину, який бере участь у регуляції продукції ТТГ. Загалом третинний гіпотиреоз розвивається нечасто, до нього призводять пухлини гіпоталамуса, травми, метастази злоякісних пухлин з інших органів. Гіпоталамус — «улюблена» локалізація гістiocитозу (хвороба Хенда — Шулера — Крісчена). У літературі описані як ізольовані третинні форми гіпотиреозу, так і в поєднанні з іншими захворюваннями, зумовленими зменшенням продукції інших гіпоталамічних рилізінг-гормонів. При третинному гіпотиреозі рівень тиреоїберину в крові знижений чи нормальний. Після введення екзогенного тиреоїберину рівень ТТГ підвищується (проба позитивна).

За останні роки в літературі широко обговорюється гіпотеза синтезу ТТГ зі зменшеною біологічною активністю.

*Периферична резистентність до тиреоїдних гормонів.* Часткова резистентність до тиреоїдних гормонів описана в декількох хворих. Клінічно у хворих спостерігався еутиреоз. Рівень  $T_4$  і  $T_3$  у сироватці крові в цих випадках підвищується, а ТТГ — знижується. Лікування препаратами тиреоїдних гормонів за цих умов не ефективне. У деяких пацієнтів виявлені глухота й дисгенез епіфізів у поєднанні з гіпотиреозом. Периферична резистентність до тиреоїдних гормонів спостерігалася надзвичайно рідко і проявлялася здебільшого у вигляді сімейних форм.

Мікседема — слизистий набряк шкіри і підшкірної клітковини, що розвивається внаслідок позаклітинного накопичення в органах і тканинах мукополісахаридів, які підвищують їх гідрофільність (цей термін не розглядається як синонім для визначення гіпотиреозу). Накопичення в крові продуктів розпаду м'язового білка — креатинфосфокінази, глікозаміногліканів, холестерину й інших ліпідних фракцій — свідчить про зниження процесів розпаду, а не збільшення синтезу. Дефіцит тиреоїдних гормонів у дитячому віці гальмує фізичний і розумовий розвиток, аж до гіпотиреоїдного нанізму і кретинізму.

*Патологоанатомічні зміни у ЩЗ* залежать від патогенетичних й етіологічних факторів, які беруть участь

у розвитку гіпотиреозу. При первинному гіпотиреозі, зумовленому дефіцитом функціонально активної тканини залози, відзначається перевага атрофічних процесів із зменшенням маси залози. При вираженій атрофії маса її не перевищує 3–6 г. Тканина залози представлена острівцями з дрібних фолікулів із густим колоїдом і плоскими фолікулярними клітинами чи клітинами Гюртля — Ашкеназі. У стромі містяться лімфоїдні інфільтрати з домішкою макрофагів. Відзначаються збільшення фіброзної тканини і жирова інфільтрація. Аналогічна морфологічна картина спостерігається при вторинному й третинному гіпотиреозі.

Зміна сполучної тканини характеризується накопиченням у ній муцинозної речовини, багатої на кіслі мукополісахариди (глікозаміноглікани), з великою гідрофільністю. Муцинозний набряк проявляється також у сполучній тканині слизових оболонок язика, порожнини рота, гортані, шлунково-кишкового тракту. У сполучній тканині периферичних нервів в ендоневрії й периневрії також наявні відкладення муцинозної речовини, дистрофічні зміни аксонів і мієлінової оболонки. Аналогічні зміни спостерігаються в сполучній тканині попереочносмугастих і гладких м'язів.

При тяжкій формі первинного гіпотиреозу муцинозна рідина накопичується в серозних порожнинах перикарда, плеври і черевної порожнини. У міокарді спостерігається набряк м'язових волокон інтерстиціальної тканини, а також зміни м'язових волокон, характерні для скелетних м'язів; у коронарних артеріях — явища атеросклерозу. При тривалому існуючому нелікованому гіпотиреозі з'являється аденома, що складається з  $\gamma$ -клітин (вторинна тиреопрінома).

При вторинному гіпотиреозі виникають деструктивні зміни передньої частки гіпофіза, зумовлені різними етіологічними факторами (пухлини, травма й ін.).

Останнім часом починає широко використовуватися класифікація гіпотиреозу, яка базується здебільшого на даних гормональних досліджень. За ступенем тяжкості гіпотиреоз поділяється:

- на субклінічний (рівень ТТГ підвищений, рівень  $T_4$  у нормі);
- маніфестний (рівень ТТГ підвищений, рівень  $T_4$  знижений):
  - а) компенсований;
  - б) субкомпенсований;
  - в) некомпенсований;
- ускладнений (кретинізм, серцева недостатність, випіт у серозні порожнини, вторинна аденома гіпофіза).

## Клінічні форми гіпотиреозу

**Субклінічний гіпотиреоз.** Субклінічний гіпотиреоз — клінічний синдром, зумовлений стійким пограничним зниженням рівня тиреоїдних гормонів у організмі, при якому визначається нормальний рівень тиреоїдних гормонів у поєднанні з помірно підвищеним рівнем ТТГ.

Поняття про субклінічне порушення функції ЩЗ ґрунтується на характері взаємовідношення продукції ТТГ і  $T_4$ , заснованому на принципі негативно-го зворотного зв'язку. Між змінами рівнів ТТГ і  $T_4$  є логарифмічна залежність, відповідно до якої навіть невелике, ще в межах нормальних значень, зниження рівня  $T_4$  приводить до багаторазового підвищення рівня ТТГ. Таким чином, рівень ТТГ більш відчутно відображає функцію ЩЗ і є тестом першого рівня для її дослідження.

Термін «субклінічний» буквально означає відсутність будь-яких клінічних проявів захворювання. Насправді наявність чи відсутність симптомів залежить від уваги лікаря, який оглядає хворого, і ставлення пацієнта навіть до незначних змін у своєму організмі. Лікарі часто не звертають уваги на такі скарги хворого, як незначне зниження працездатності, поганий настрій, порушення сну. Самі хворі звикають до періорбітальних набряків, списуючи їх на втому, безсоння. Пацієнти похилого віку пояснюють віковими змінами в організмі сонливість, млявість, повільність, забудькуватість, сухість шкіри й інші симптоми.

Такі симптоми дуже часто пов'язують з гіпотиреозом не при первинному огляді, а вже після встановлення відповідних гормональних зрушень при лабораторному дослідженні, що нерідко проводять за відсутності явної підозри на гіпотиреоз. Аналогічним чином низку симптомів вдається ретроспективно виявити й при субклінічному гіпотиреозі. Саме тому деякі автори вважають термін «субклінічний» не цілком вірним і пропонують термін «мінімальна тиреоїдна недостатність».

Субклінічний гіпотиреоз — досить поширений стан, що приблизно втричі частіше трапляється в жінок, ніж у чоловіків. За даними Фремінгемського дослідження, з обстежених 892 чоловіків і 1256 жінок віком понад 60 років субклінічний гіпотиреоз було встановлено у 126 (5,9 %), причому серед жінок майже вдвічі частіше (7,7 % проти 3,3 %).

В осіб із високим рівнем ТТГ антитиреоїдні антитіла виявляють частіше, ніж в осіб із нормальним рівнем ТТГ. Упродовж одного року у 5–15 % випадках субклінічний гіпотиреоз переходить у маніфестний.

Поширеність субклінічного гіпотиреозу збільшується з віком. Так, у жінок віком понад 40 років субклінічний гіпотиреоз виявляють у 4,3 %, а у віці 50–60 років — у 5,9 % випадків. За даними 20-річного Вік-гемського дослідження, ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від початкового рівня ТТГ. Ризик розвитку гіпотиреозу протягом наступних 20 років у жінки віком 40 років з рівнем ТТГ 2,1 мОД/л становить менше ніж 1 до 50. За даними цього дослідження, ризик розвитку маніфестного гіпотиреозу у жінки за умови виявлення в неї підвищеного рівня ТТГ у поєднанні з підвищеним титром антитіл до ЩЗ становить 4,3 % за рік, при ізольованому підвищенні рівня ТТГ 2,6 % за рік, а при ізольованому підвищенні рівня антитиреоїдних антитіл — усього 2,1 % за рік.

Діагностика субклінічного гіпотиреозу проста й конкретна. Єдиний критерій, на підставі якого встановлю-

ють цей діагноз, — нормальний рівень  $T_4$  і помірно підвищений рівень ТТГ (від 4,01 до 10 мОД/л при нормі 0,4–4 мОД/л). Рівень  $T_3$  жодного значення для діагностики не має. Варто зазначити, що рівень  $T_3$  при гіпотиреозі має тенденцію знижуватися пізніше, ніж  $T_4$ . У багатьох випадках при гіпотиреозі рівень  $T_3$  може бути навіть дещо підвищеним унаслідок компенсаторної активації дейодування  $T_4$  у біологічно активніший  $T_3$  у периферичних тканинах. Таким чином, необхідним і достатнім дослідженням для оцінки функції ЩЗ є визначення рівня ТТГ за допомогою високочутливих методів.

В осіб із явним АІТ прийомом препаратів, які містять великі дози йоду (аміодарон), можна прищвидшити маніфестацію субклінічного гіпотиреозу. Тривале зовнішнє застосування йодовмісних антисептиків у багатьох випадках також може призвести до розвитку субклінічного гіпотиреозу.

Про клінічну картину субклінічного гіпотиреозу може йти мова лише ретроспективно, оскільки зазвичай виражена клінічна симптоматика відсутня або вона неспецифічна. Наявні скарги пов'язують із гіпотиреозом лише після виявлення гормональних змін. Хоча, за визначенням, субклінічний гіпотиреоз асимптоматичний, у 25–50 % пацієнтів спостерігаються помірні ознаки гіпотиреозу. При субклінічному гіпотиреозі відзначаються порушення з боку багатьох органів і систем.

Найчастіше страждає емоційна сфера. Головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів в організмі. Це проявляється пригніченим настроєм, тугою, вираженою депресією. Депресія при субклінічному гіпотиреозі відрізняється від депресії в осіб без цієї патології присутністю відчуття паніки і резистентністю до лікування антидепресантами.

При біохімічному дослідженні у хворих на субклінічний гіпотиреоз виявляють дисліпопротеїнемію. Порівняно із здоровими особами в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом знижений рівень ЛПВЩ, підвищений рівень ЛПНЩ, тригліцеридів, загального холестерину, збільшений індекс атерогенності.

Досить часто єдиним клінічним проявом гіпотиреозу є порушення ритму і провідності, нерідко «резистентні» до антиаритмічної терапії.

У хворих на ІХС у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом відзначаються ознаки безболісної ішемії міокарда у 50 % випадків та істотне підвищення показників діастолічного артеріального тиску.

Субклінічний гіпотиреоз може стати причиною розвитку порушення менструальної функції й безплідності. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ і концентрацією пролактину, а також між рівнем  $T_4$  і концентрацією пролактину в жінок із нормопролактинемією і первинним гіпотиреозом, у той час як у пацієнок із гіперпролактинемією такий зв'язок був відсутній. При обстеженні 25 жінок (віком 22–26 років) із безплідністю і гіперпролактинемією у 28 % було діагностовано субклінічний гіпотиреоз.

Встановлено взаємозв'язок між субклінічним гіпотиреозом і внутрішньоочним тиском, поліпозною ди-

строфією голосових зв'язок, а також підвищеним ризиком розвитку набряку Рейнке.

У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом відзначаються підвищена стомлюваність м'язів, міалгії, зниження рефлексу стремена (акустичний рефлекс).

Більшість авторів не рекомендує призначати L-тироксин при безсимптомному гіпотиреозі, а воліють спостерігати за пацієнтом, перевіряючи функцію ЩЗ через кожні 4–6 міс. Замісна терапія призначається в тому випадку, коли на тлі подальшого підвищення рівня ТТГ знижується рівень  $T_4$  і з'являються чіткі клінічні ознаки гіпотиреозу. Такий підхід дозволяє уникнути призначення L-тироксину при захворюваннях, що супроводжуються транзиторним гіпотиреозом, наприклад при «мовчазному» (безболісному) тиреоїдиті, який, як і субклінічний гіпотиреоз, може не мати жодних клінічних проявів. Стійке підвищення рівня ТТГ свідчить про сталий субклінічний гіпотиреоз. Варто зазначити, що призначення замісної терапії L-тироксином уже на час діагностики субклінічного гіпотиреозу може справити несприятливий психологічний вплив на пацієнта. У цій ситуації пацієнт нерідко починає пов'язувати будь-які виникаючі у нього неприємні відчуття і симптоми з наявним захворюванням ЩЗ. Спроби лікаря відмінити терапію L-тироксином можуть зустріти активний опір такого пацієнта. *У зв'язку з цим не рекомендується призначення замісної терапії до того часу, поки не буде виявлено стійкий характер субклінічного гіпотиреозу. Виняток у цьому плані становлять лише вагітні жінки.*

Вагомою підставою для призначення  $T_4$  може бути поєднання субклінічного гіпотиреозу із збільшенням об'єму ЩЗ і високим титром циркулюючих антиретиноїдних антитіл. Метою лікування є нормалізація рівня ТТГ, що досягається призначенням L-тироксину в дозі 1 мкг на 1 кг маси на день (50–75 мкг). При явному збільшенні ЩЗ мова може йти про супресивну терапію L-тироксином, метою якої є пригнічення рівня ТТГ до нижньої межі норми.

Якщо призначення L-тироксину молодим пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом особливих побоювань зазвичай не спричинює, то замісна терапія субклінічного гіпотиреозу в осіб похилого віку, у яких цей стан найчастіше й трапляється, викликає найбільші дискусії. *Цілком очевидно, що не всяка навіть явна патологія вимагає терапевтичного втручання, особливо в тих ситуаціях, коли це втручання завдає більшого ризику для пацієнта, ніж сама хвороба.* У цьому плані найбільш небезпечно призначення L-тироксину хворим із серцево-судинними захворюваннями, насамперед з аритміями серця. Якщо в цій ситуації прийняте рішення про призначення L-тироксину, препарат призначають у мінімальній початковій дозі під контролем показників гемодинаміки.

Якщо питання про доцільність тотального скринінгу гіпотиреозу в дорослих залишається відкритим, необхідність періодичного дослідження рівня ТТГ у групах ризику розвитку гіпотиреозу визнається більшістю дослідників.

До факторів ризику розвитку гіпотиреозу можна віднести наявність антитиреоїдних антитіл, ендокринні й неендокринні аутоімунні захворювання, опромінення в анамнезі, будь-яку патологію ЩЗ чи її лікування в анамнезі, цукровий діабет, нестійкість настрою, депресивні стани, зниження пам'яті, гіперхолестеринемію і гіперліпідемію, безплідність, порушення менструального циклу, зниження слуху, хромосомні аномалії (синдром Дауна, Шерешевського — Тернера, Клайнфелтера), прийом лікарських препаратів, які впливають на функцію ЩЗ (лігій, аміодарон та ін.), набряк Рейнке, анемії, міалгії, міопатії (табл. 1).

**Таблиця 1. Групи ризику з розвитку гіпотиреозу**

Сімейний анамнез	Захворювання ЩЗ Перніціозна анемія Цукровий діабет Первинна недостатність надниркових залоз
Анемнез	Порушення функції ЩЗ у минулому Зоб Операції на ЩЗ або терапія <sup>131</sup> I Цукровий діабет Вітиліго Перніціозна анемія Використання лікарських препаратів (карбонат літію, аміодарон, контрастні середники)
Лабораторні дані	Атерогенні дисліпідемії Гіпонатріємія Анемія Підвищення рівнів креатинфосфокинази й лактатдегідрогенази Гіперпролактинемія

*Ситуацією, у якій необхідність призначення замісної терапії L-тироксином не викликає сумнівів, є виявлення субклінічного гіпотиреозу у вагітних жінок.* Популяційні дослідження показали, що при скринінговому дослідженні функції ЩЗ субклінічний гіпотиреоз було виявлено у 2,5 % жінок на ранніх строках вагітності. Численні дослідження свідчать про те, що навіть субклінічний гіпотиреоз під час вагітності супроводжується високим ризиком вад розвитку в плода й акушерських ускладнень. У зв'язку з цим більшість дослідників визнає необхідність скринінгового дослідження рівня ТТГ і антитіл до ТПО у всіх вагітних. На думку більшості експертів, лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності не повинне нічим відрізнятися від лікування маніфестного гіпотиреозу. При виявленні у вагітної жінки як маніфестного гіпотиреозу, так і субклінічного гіпотиреозу їй відразу показане призначення повної замісної дози L-тироксину.

Число фахівців, які дотримуються концепції про необхідність лікування субклінічного гіпотиреозу, зростає. Проте остаточною відповідь на питання про доцільність призначення замісної терапії при субклінічному гіпотиреозі можуть дати великі контрольовані дослідження, які дотепер не здійснювалися.

**Маніфестний гіпотиреоз.** Гіпотиреоз зазвичай розвивається повільно, настає швидка фізична й розумова стомлюваність, відбувається зниження працездатності, «відсутнє бажання працювати», з'являються со-

нливість, мерзлякуватість, запори. Шкіра стає сухою, нігті — ламкими, волосся на голові, лобку і під пахвами — рідким, а в зовнішній частині брів — випадає повністю. У деяких випадках (частіше при АІТ) виникають ознаки плішivosti. Обличчя округлюється, стає одутлим, блідо-жовтяничного кольору, іноді на щоках виникає рум'янець. Очні щілини зменшуються через періорбітальний набряк. Набряклість, залежно від ступеня вираженості захворювання, може поширюватися на верхні й нижні кінцівки, стінку живота, мошонку. Маса тіла збільшується за відсутності підвищеного апетиту. Хворі стають повільними, відзначають погіршення слуху, охриплість голосу (набряклість голосових зв'язок), мова стає повільною, нечіткою (набряклість язика). Шкіра на дотик холодна, суха, значно знижується п'ялівість, з наявністю ознак гіперкератозу, особливо виражених на ліктях, колінах і стопах. Періодично виникає відчуття ознобу в теплому приміщенні. Температура тіла знижується й зазвичай перебуває на нижній межі норми (внаслідок зниження основного обміну). Загальна жовтяниця шкіри, особливо долонь, підшов і твердого піднебіння виникає внаслідок гіперкаротинемії (накопичення в крові каротину — попередника вітаміну А).

ЩЗ може пальпаторно не визначатися при атрофії, атиреозі, атрофічній формі АІТ, після лікування радіоактивним йодом. При спадкових дефектах біосинтезу тиреоїдних гормонів, йодній недостатності зазвичай пальпується зоб різних розмірів і будови (дифузний, дифузно-вузловий), як і при гіпертрофічній формі АІТ. В останньому випадку ЩЗ може бути м'якою, дифузно збільшеною (лімфоцитарний зоб) або щільною, нерівною, що створює враження вузлів.

Дефіцит тиреоїдних гормонів впливає на функціональний стан багатьох органів і стан обмінних процесів.

Порушення функції серцево-судинної системи є одним із головних проявів гіпотиреозу. Розміри серця у більшості хворих збільшені за рахунок накопичення мукополісахаридів, затримки рідини і порушення електролітного обміну. Однак істинною причиною збільшення розмірів серця часто слугує накопичення муцинозної рідини в перикарді, що досягає значних розмірів. Прямої залежності між наявністю гідроперикарда і ступенем тяжкості гіпотиреозу не встановлено. Для діагностики гідроперикарда використовується ехокардіографічне дослідження. Під впливом лікування препаратами тиреоїдних гормонів відбувається розсмоктування випоту в строки від одного місяця до 1,5 року.

Показники скоротливості серцевого м'яза, що виявляються різними методами, відповідають фазовому синдрому гіподинамії. Зміни центральної гіподинаміки відповідають гіподинамічному типу кровообігу. Зниження циркуляції крові в шкірі спричинює її блідість і чутливість хворих до холоду. Притаманні гіпотиреозу зміни ЕКГ полягають у подовженні R-R інтервалу, зниженні вольтажу всіх зубців, зниженні ST інтервалу і появі двохфазного чи негативного зубця Т.

Ці зміни зумовлені міокардіодистрофією, а також наявністю гідрокардіа.

У 50–60 % хворих спостерігається брадикардія, в інших випадках частота серцевих скорочень може бути нормальною чи виявляють тахікардію, найчастіше зумовлену наявністю анемії різного генезу. Гіпотиреоїдна міокардіодистрофія може супроводжуватися стенокардією, яка зникає за умов досягнення еутиреозу і може виникати при передозуванні тиреоїдних препаратів. Інфаркт міокарда й серцева недостатність виникають порівняно рідко. Артеріальний тиск змінюється за рахунок підвищення діастолічного, а систолічний дещо знижується у хворих молодого віку. У пацієнтів похилого віку нерідко виникає артеріальна гіпертензія, особливо після субтотальної резекції ЩЗ із приводу ДТЗ. *Лікування препаратами тиреоїдних гормонів сприяє зниженню артеріальної гіпертонії.*

Проявом тяжкої форми гіпотиреозу може бути гідроторакс, що діагностується при рентгенографії грудної клітки. У частини хворих може виникати задишка. Зазвичай функція легень не порушена, за винятком супутньої легеневої патології. При аутоімунному гіпотиреозі іноді спостерігається поєднання з бронхіальною астмою.

У хворих переважають гіпокінезія кишечника, запори, метеоризм, розтягнення жовчного міхура зі схильністю до калькульозу. Апетит у хворих зазвичай знижений, секреція шлункового соку й кислотність його зменшена, що зумовлено набряком стінок шлунка й атрофією його слизової оболонки. У частини хворих на аутоімунний гіпотиреоз спостерігається його поєднання з цукровим діабетом.

Гіповолемія й зниження ниркового кровотоку спричиняють зменшення клубочкової фільтрації. Реабсорбційна й секреторна функції каналців не змінені. Вміст у сироватці крові сечовини і креатиніну не виходять за межі нормальних показників.

Продукція кортизолу й альдостерону при первинному гіпотиреозі нормальна чи трохи знижена. Однак вміст їх у крові не виходить за межі нормальних значень. Це явище зумовлене зниженням швидкості метаболізму гормонів (так само, як і лікарських препаратів, що вводяться) при гіпотиреозі. Введення препаратів  $T_3$  може призвести до пришвидшення метаболізму кортизолу, що при недостатній адаптації надниркових залоз може спричинити їх гостру недостатність. Тому при лікуванні хворих у стані мікседематозної коми і прекоми спочатку необхідно вводити препарати глюкокортикоїдів, а потім — тиреоїдних гормонів. Первинний гіпокортицизм у поєднанні з АІТ (гіпотиреозом), а іноді з цукровим діабетом трапляється рідко й кваліфікується як синдром Шмідта.

Порушення психічної діяльності належать до постійних і ранніх проявів гіпотиреозу. Особливості психічної діяльності хворих на гіпотиреоз проявляються астеничним, астеноневротичним і психопатоподібним синдромами. Психічний статус хворих характеризується млявістю, загальмованістю, апатією і в той же час емоційною нестійкістю, нерідко стійкими

афективно-вольовими розладами, зниженням пам'яті. У хворих з астеноневротичним синдромом виявляють зниження темпу психічної діяльності й продуктивності психічних процесів. Істотний вплив на динаміку й прогноз психічних розладів при гіпотиреозі справляють такі фактори, як тривалість захворювання, преморбідні особливості та вік хворого. Церебральний атеросклероз із психічними порушеннями значно частіше й швидше виникає у хворих із гіпофункцією ЩЗ. Депресивні симптоми спостерігаються як при явному, так і при субклінічному гіпотиреозі.

Розлади периферичної нервової системи полягають в уповільненні сухожильних рефлексів. Визначення часу рефлексу ахіллесового сухожилля використовується як додатковий тест діагностики гіпотиреозу.

Ознаки полінейропатії характеризуються сенсорними порушеннями у вигляді парестезій, зниження вібраційної й тактильної чутливості. Нерідко виникають ознаки порушення функції окремих периферичних нервів (мононейропатія). Так, оніміння кистей рук і парестезії зумовлені притискуванням нервових стовбурів у кістковозв'язуючих каналах (муцинозний набряк) — карпальний і кубітальний тунельні синдроми. Зниження слуху, що спостерігається часто, зумовлюється накопиченням муцинозної рідини в оболонках слухових нервів. Більшість неврологічних порушень піддається зворотному розвитку (іноді частково).

Секреція ТТГ при первинному гіпотиреозі підвищена, а при вторинному й третинному — знижена. Вміст у крові ФСГ і ЛГ зазвичай у нормальних межах, що відповідають ановуляторному стану, а циклічна секреція їх порушена. У результаті у хворих на гіпотиреоз розвивається ановуляторний цикл і безплідність. Менструації у хворих здебільшого нерегулярні, часто спостерігаються мено- і метрорагії й аменорея. У клімактеричному періоді вміст ФСГ і ЛГ у крові, а також у відповідь на введення гонадотропінів знижений. Метаболізм стероїдних статевих гормонів порушений, синтез і розпад естрадіолу знижені. Незважаючи на зниження загальної концентрації естрадіолу, вміст його вільної фракції перебуває в межах норми чи підвищений, секреція прогестерону порушена, як і секреція СТГ і пролактину. Вміст пролактину в більшості хворих у сироватці крові нормальний. Значно рідше вміст пролактину в сироватці крові підвищений, що поєднується з лактореєю й аменореєю. Лакторея у хворих на гіпотиреоз виникає досить часто, але не завжди корелює з рівнем пролактину.

Вагітність у хворих на гіпотиреоз часто супроводжується спонтанними абортами, але може перебігати нормально, і діти народжуються в стані еутиреозу. Жінки, що страждають від гіпотиреозу, можуть зберігати дітородну функцію. При своєчасній і адекватній терапії тиреоїдними гормонами вагітність і пологи перебігають без особливостей.

Найяскравішим проявом патології м'язів у хворих на гіпотиреоз є *гіпотиреоїдна міопатія*. У 1982 році Кохер вперше описав у дітей незвичайний для гіпотиреозу синдром, що полягає в збільшенні об'єму

скелетних м'язів при зменшенні м'язової сили і релаксації.

Зміни м'язів при гіпотиреоїдній міопатії характеризуються їх збільшенням і ущільненням. Значне збільшення скелетних м'язів у жінок створює враження маскулізації за відсутності гіпертрихозу і вірилізації клітора. Хворі часто скаржаться на болючість м'язів при пальпації і рухах. Характерним для псевдоміотонічного синдрому є уповільнення скорочення і розслаблення м'язів, що не супроводжується порушенням електричної провідності.

У хворих на гіпотиреоз часто розвивається анемія, генез якої може бути зумовлений:

— порушенням синтезу гемоглобіну внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів;

— дефіцитом заліза через збільшення втрати заліза при менорагії й порушення всмоктування його в кишечнику;

— порушенням абсорбції фолієвої кислоти в кишечнику і розвитком перніціозної анемії. Перніціозна анемія є одним із проявів аутоімунних захворювань (гіпотиреозу на тлі АІТ, цукрового діабету 1-го типу, первинного хронічного гіпокортицизму аутоімунного генезу та ін.).

Порушення білкового обміну полягають у збільшенні рівня загального білка й амінокислот у крові. При аутоімунній формі гіпотиреозу спостерігається гіпергаммаглобулінемія. Синтез деяких білків може бути незмінений, але, незважаючи на пришвидшення їх розпаду, концентрація у крові залишається нормальною через гіповолемію, властиву для гіпотиреозу.

Порушення ліпідного обміну характеризуються гіперліпідемією, гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією і порушенням співвідношення ліпопротеїдів високої й низької щільності. На відміну від хворих із атеросклерозом рівень ЛПВЩ при гіпотиреозі нормальний, чим можна пояснити відносно менші показники частоти інфаркту міокарда. Гіперхолестеринемія більш виражена при первинному гіпотиреозі й зумовлена гальмуванням розпаду холестерину, а не зменшенням його синтезу.

Вуглеводний обмін зазвичай не порушений. Цукрова крива частіше є плоскою. Гіпоглікемія може розвиватися при тяжкій формі гіпотиреозу, і особливо під час гіпотиреоїдної коми. Для гіпотиреозу характерна гіперкаротинемія, зумовлена зниженням перетворення  $\beta$ -каротину у вітамін А.

*Діагноз і диференціальна діагностика.* Діагностика гіпотиреозу, незважаючи на загальновідому класичну картину захворювання, становить значні труднощі. *Основні проблеми клінічної діагностики гіпотиреозу:* відсутність специфічних симптомів (які трапляються лише при гіпотиреозі); висока поширеність подібних до гіпотиреозу симптомів у загальній популяції, що пов'язані з іншими хронічними соматичними і психічними захворюваннями (майже у 15 % дорослих людей із нормальною функцією ЩЗ можна виявити декілька симптомів, притаманних гіпотиреозу); відсутність прямої залежності між ступенем дефіциту тиреоїдних

гормонів і вираженістю клінічних проявів (в одному випадку симптоми повністю відсутні при явному гіпотиреозі, в інших вони чітко проявляються вже при субклінічному гіпотиреозі).

Зазвичай велике число діагностичних помилок зумовлене переважанням у клінічній картині «моносимптомних» форм хвороби, що відволікає лікарів від правильної оцінки загального стану хворого.

Яскравим прикладом такої маски гіпотиреозу є наявність у хворих похилого віку гідроперикарда, плеврогідроперикарда чи асцити, які часто розцінюються як прояв серцевої недостатності. Переважання в клінічній картині хвороби судом, м'язової слабкості, парастезій, гіпертрофії скелетних м'язів супроводжується тривалим обстеженням у неврологічному стаціонарі з приводу міопатії нез'ясованого генезу. Порушення менструального циклу, ускладнені мено- і метрорагією, а також аменорея чи безплідність нерідко є причиною спостереження й лікування в гінекологів. Наявність депресії, емоційної нестабільності чи явищ параноїдного психозу є підставою для лікування в психіатрів (рис. 1).

Певні труднощі виникають при встановленні генезу анемії, що важко піддається лікуванню загальноприйнятими засобами. Укрупнення рис обличчя через його набряклість у поєднанні із збільшенням турецького сідла іноді є приводом для діагностики акромегалії. Уповільнення росту, передчасне статеве дозрівання також становлять значні труднощі для діагностики гіпотиреозу в підлітків. Необхідність ранньої діагностики вродженого гіпотиреозу в дітей вимагає залучення педіатрів-ендокринологів. Діагноз як атипичних, так і класичних варіантів гіпотиреозу підтверджується дослідженням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Вміст загального чи вільного  $T_4$  у крові нижче від нормальних показників незалежно від патогенетичної форми гіпотиреозу підтверджує діагноз.

Первинний гіпотиреоз, поряд із зниженням рівня  $T_4$  у крові, характеризується підвищенням вмісту ТТГ. При вторинному й третинному гіпотиреозі вміст ТТГ знижений чи може перебувати у межах нижньої межі нормальних значень. Для диференціальної діагностики вторинного і третинного гіпотиреозу використовують пробу із введенням тиреоліберину і подальшим визначенням реакції ТТГ. Якщо після внутрішньовенного введення тиреоліберину рівень ТТГ не підвищується, це підтверджує діагноз вторинного гіпотиреозу (деструктивне ураження гіпофіза). Збільшення рівня ТТГ після проби з тиреоліберином указує на третинну (гіпоталамічну) форму хвороби.

Для уточнення етіологічних факторів гіпотиреозу використовують додаткові методи дослідження. Так, для діагностики АІТ, що є найчастішою причиною первинного гіпотиреозу, застосовують визначення аутоантитіл до ТПО і мікросомальної фракції фолікулярного епітелію. Останнім часом радіоізотопні методи дослідження ЩЗ стали застосовуватися значно рідше (радіоїоддіагностика, сканування з радіофармапрепаратами), оскільки пункційна біопсія на тлі УЗД є ін-





Рисунок 1. Маски гіпотиреозу

формативною і дозволяє в багатьох випадках уникнути променевого навантаження.

Додатковим методом діагностики гіпотиреозу є вимірювання часу відповіді ахіллесового рефлексу. При гіпотиреозі час відповіді становить 300–600 мс замість нормальних значень 230–250 мс.

**Гіпотиреοїдна кома.** Гіпотиреοїдна кома — ускладнення нелікованого чи неадекватно лікованого гіпотиреозу на тлі провокуючих станів чи захворювань. Так, гіпотиреοїдну кому можуть спровокувати переохолодження, інфекційні захворювання, хірургічні втручання, застосування снодійних і наркотичних препаратів, гострі інфекційні захворювання й різні стресові ситуації. Гіпотиреοїдна кома є завершальною стадією нелікованого гіпотиреозу. Вона характеризується наростаючою слабкістю, набряком головного мозку, ступором, гіпотермією, гіперкаліємією, гіповентиляцією (зниження збудливості дихального центру), гіпонатріємією, водною інтоксикацією, шоком і смертю. Останнім часом вона частіше трапляється у хворих із недиагностованим гіпотиреозом і пацієнтів, лікованих радіоактивним йодом із приводу ДТЗ. Оскільки кома в більшості випадків виникає у хворих похилого віку із супутніми захворюваннями легень і серцево-судинної системи, смертність, незважаючи на лікування, досягає 80 %.

При обстеженні хворих частіше спостерігаються брадикардія, гіпотонія й зменшення серцевого викиду, а також виражена гіпотермія зі зниженням температури тіла до 24 °С. Для вимірювання температури тіла хворих із підозрою на гіпотиреοїдну кому необхідно використовувати лабораторний термометр, оскільки мінімальна температура, вимірювана звичайним термометром, становить 34 °С.

Кома частіше розвивається у повних жінок похилого віку з жовтуватим відтінком шкіри, збільшеним язиком, зниженням слуху, набряклим обличчям, низьким голосом, уповільненими рефлексамі. Іноді розвивається паралітичний ілеус. Нерідко спостерігаються поєднання коми з пневмонією, інфарктом міокарда чи церебральним тромбозом.

У сироватці відзначається збільшений вміст лактату, каротину, холестерину, а в спинномозковій рідині — білка. Досить часто спостерігається накопичення муцинозної рідини в порожнині плеври, перикарда чи абдомінальній. Рівні  $T_4$  і  $T_3$  у крові дуже низькі, а ТТГ — значно підвищений. При АІТ відзначається підвищення титру тиреοїдних автоантитіл, на ЕКГ — синусова брадикардія і низький вольтаж.

Патофізіологічно гіпотиреοїдна кома має 3 аспекти: — затримка  $CO_2$  (гіперкапінія) і гіпоксія;

- водний і електролітний дисбаланс;
- гіпотермія.

Зниження збудливості дихального центру у відповідь на гіпоксію й гіперкапнію зумовлене дефіцитом тиреоїдних гормонів і гіпонатріємією. Водний і електролітний дисбаланс спричинений гіпонатріємією і затримкою натрію й води у позасудинних просторах. Гіпотермія зумовлена зниженням стимуляції натрій-калієвого транспортного механізму. *Активне зігрівання хворих у стані гіпотиреоїдної коми протипоказане, оскільки це призводить до дилатації судин і судинного колапсу.*

*Лікування.* Для лікування гіпотиреозу як замісна терапія (незалежно від патогенетичної форми хвороби) використовуються лікарські препарати, що містять тиреоїдні гормони. Одні з них містять тироксин, другі — трийодтиронін, а треті — комбінацію зазначених гормонів у різних пропорціях. Препарати одного трийодтироніну для лікування гіпотиреозу зазвичай не використовуються.

Замісна терапія необхідна для підтримання нормального обміну речовин у хворих на гіпотиреоз будь-якої етіології. Надійний критерій адекватності й ефективності лікування — зникнення симптомів недостатності функції ЩЗ. Рівень ТТГ і тиреоїдних гормонів у крові при цьому повинен перебувати в межах нормальних значень.

Супресивна терапія препаратами тиреоїдних гормонів використовується після хірургічного лікування раку ЩЗ та лікування радіоактивним йодом з метою профілактики рецидиву пухлини. Призначають більш високі дози L-тироксину, які пригнічують рівень ТТГ нижче нормальних показників.

Препарати тиреоїдних гормонів відзначаються високою біологічною доступністю: після прийому всередину від 60 до 100 % дози всмоктується в кров. *T<sub>4</sub> має високий латентний період дії (2–3 дні), у той же час T<sub>3</sub> розпочинає свою дію через 6–12 годин після прийому.* Основне показання для використання *T<sub>3</sub>* (у поєднанні з *T<sub>4</sub>*) — порушення периферичної конверсії *T<sub>4</sub>* у *T<sub>3</sub>*. *Максимум терапевтичної дії L-тироксину настає через 10–12 днів після прийому, а трийодтироніну — набагато швидше (2–3 дні).* Період напіврозпаду L-тироксину становить 6–8 днів, а повністю він виводиться з організму через 6 і більше тижнів.

Для лікування гіпотиреозу найчастіше використовується L-тироксин, оскільки він має більш тривалу дію (24 години) і забезпечує постійну концентрацію в крові. Оскільки L-тироксин є прогормоном і не має клітинної дії, лікувальний ефект зумовлений перетворенням його в *T<sub>3</sub>* під дією тканинної дейодинази залежно від потреб організму в *T<sub>3</sub>*. Добова доза L-тироксину для дорослих становить 0,05–0,3 мг/добу, у середньому 0,18 мг/добу. Деякі автори рекомендують розраховувати дозу препарату виходячи з маси тіла. Так, дітям віком до року рекомендують 6 мкг/кг/добу, від 2 до 12 років — 3–4 мкг/кг/добу, а дорослим — 2,2 мкг/кг/добу.

Трийодтиронін призначають у дозах 0,02–0,1 мг/добу, період напіврозпаду становить 24 години. Щоден-

ний прийом 0,15 мг *T<sub>4</sub>* або 0,05 мг *T<sub>3</sub>* супроводжуються зниженням до норми рівня ТТГ у крові в більшості хворих на гіпотиреоз.

Інші гормональні препарати становлять комбінацію *T<sub>4</sub>* і *T<sub>3</sub>* у різних пропорціях. Створення комбінованих препаратів ґрунтувалося на спробі створення в крові фізіологічного співвідношення *T<sub>3</sub>* і *T<sub>4</sub>*. Однак надалі з'ясувалося, що процес тканинного перетворення *T<sub>4</sub>* у *T<sub>3</sub>* у переважній більшості хворих на гіпотиреоз не порушений, у зв'язку з чим прийом лише одного L-тироксину забезпечує потребу організму в *T<sub>3</sub>*.

*Усі препарати тиреоїдних гормонів хворі повинні приймати один раз на добу зранку до їжі, що імітує фізіологічний ритм добової секреції тиреоїдних гормонів у здорових людей.*

При проведенні замісної терапії необхідно враховувати наявність супутніх захворювань, особливо серцево-судинних, ІХС, церебрального атеросклерозу й ін., оскільки призначення повної добової дози препаратів може спричинити побічний ефект у вигляді стенокардії, тахікардії, аритмії, а іноді — алергічних реакцій. При зазначеній супутній патології рекомендується лікування L-тироксिनном починаючи з 1/4–1/2 добової дози, поступово збільшуючи її через кожні два тижні до досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Застосування *T<sub>3</sub>* для лікування цих хворих протипоказане через побічні ефекти. Молодим хворим і дітям можна відразу призначати оптимальну дозу (розраховану за масою тіла) як L-тироксину, так і трийодтироніну.

Адекватність проведеної терапії оцінюють за клінічними проявами, що свідчать про зникнення ознак, властивих гіпотиреозу, і за рівнем ТТГ у крові. Однак слід пам'ятати про те, що зниження рівня ТТГ у деяких хворих відбувається повільно, протягом декількох місяців. *Якщо вміст у крові T<sub>3</sub> і T<sub>4</sub> на тлі проведеної терапії нормальний, немає необхідності збільшувати лікувальну дозу тиреоїдних гормонів, незважаючи на підвищений ТТГ.*

Останнім часом збільшилася кількість випадків гіпотиреозу, зумовленого прийомом різних лікарських препаратів, зокрема адреноблокаторів, що широко використовуються в лікуванні ІХС і гіпертонічної хвороби. Ці препарати пригнічують перетворення *T<sub>4</sub>* у *T<sub>3</sub>* і сприяють вияву прихованого гіпотиреозу.

Якщо у хворого на гіпотиреоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією та аритмією виникає необхідність у призначенні бета-адреноблокаторів, то замісну гормональну терапію рекомендується здійснювати комбінованими препаратами або з додаванням трийодтироніну до L-тироксину до досягнення нормалізації вмісту *T<sub>3</sub>* у сироватці крові. Іноді призначають препарати тиреоїдних гормонів за схемою через день з метою стимуляції ТТГ і посилення процесів регенерації тканини ЩЗ у хворих на післяопераційний або пострадіаційний гіпотиреоз. Слід нагадати, що період напіврозпаду тироксину становить 8 днів і він відіграє роль депо прогормону, а перетворення ж *T<sub>4</sub>* у *T<sub>3</sub>* у тканинах відбувається рівномірно. Тому ніяких коливань секреції ТТГ не відбувається. Крім того, при ДТЗ сти-

мулює гіперплазію і біосинтез тиреоїдних гормонів не ТТГ, а тиреостимулюючі імунoglobуліни. Тому таку схему лікування хворих на гіпотиреоз застосовувати недоцільно.

У стані еутиреозу рівень тиреоїдних гормонів у крові стабільний і не залежить від часу доби, сезону року тощо. У зв'язку з цим після встановлення адекватної дози для замісної терапії L-тироксина вона може залишатися практично незмінною впродовж тривалого часу. Разом з тим потреба в тироксині змінюється при багатьох фізіологічних (вагітність) і патологічних станах, а також у випадку одночасного прийому деяких лікарських засобів.

*Підвищення потреби в тироксині необхідне за таких ситуацій:* зниження абсорбції в кишечнику (захворювання тонкої кишки, стан після резекції тонкої кишки, вживання сульфату заліза, окису алюмінію, холестираміну, ловастатину), тривалі поноси, цироз печінки, вагітність; вживання препаратів, які посилюють виведення неметаболізованого тироксину (рифампіцин, карбамазепін), а також препаратів, які блокують конверсію  $T_4$  у  $T_3$  (аміодарон). Зниження потреби у тироксині настає в пацієнтів віком понад 65 років.

*Лікування гіпотиреоїдної коми.* Лікування хворих під час гіпотиреоїдної коми включає:

- 1) введення препаратів тиреоїдних гормонів;
- 2) введення глюкокортикоїдів;
- 3) корекцію гіпотермії;
- 4) поліпшення вентиляції легень;
- 5) обмеження рідини для зменшення гіпонатріємії;
- 6) введення гіпертонічного розчину глюкози при гіпоглікемії;
- 7) лікування захворювань, що спровокували розвиток коми.

Препарати тиреоїдних гормонів вводять внутрішньовенно, оскільки їх всмоктування з шлунково-кишкового тракту послаблене. З цією метою використовують розчин L-тироксину чи трийодтироніну. L-тироксин вводять відразу внутрішньовенно у дозах 0,3–0,4 мг, а потім по 0,05–0,1 мг на день. Трийодтиронін для внутрішньовенного введення не випускається, у зв'язку з чим його стерильний розчин готують у лужному буфері при потребі. Введення  $T_3$  у великих дозах не рекомендується, оскільки це може спричинити ускладнення, аж до трепетання шлуночків. Рекомендуються дози: 0,1 мг (100 мкг) одноразово внутрішньовенно, потім по 10–25 мкг через кожних 8–12 годин. Поліпшення стану хворого повинне настати через 6–12 годин.

Оскільки вирішення питання про можливу гостру недостатність кори надниркових залоз вважається досить складним, рекомендується превентивне введення глюкокортикоїдів. Тому вводять гідрокортизону гемісукцинат одноразово в дозі 100 мг внутрішньовенно, потім по 50 мг через кожних 6 годин. З метою корекції гіпотермії пацієнт повинен перебувати у приміщенні з температурою повітря 25 °С. Штучне зігрівання хворого протипоказане. Поліпшення вентиляції легень досягається підключенням пацієнта до апарату штучного дихання.

У зв'язку із загрозою водної інтоксикації усунення гіпонатріємії досягається обмеженням введення рідини до 1 л на добу. При виникненні загрози гіпоглікемії слід ввести 40% розчин глюкози внутрішньовенно. Одночасно зусилля слід спрямувати на усунення інфекційних та інших захворювань і станів, що спровокували розвиток коми.

*Гіпотиреоз у дітей.* Вроджений гіпотиреоз є результатом зменшення продукції тиреоїдних гормонів під час перинатального або неонатального життя. Частота його становить 1 випадок на 4000–5000 новонароджених. Клінічно він може проявитися відразу після народження або в більш віддалені строки. Причиною вродженого гіпотиреозу може бути ферментний дефект біосинтезу тиреоїдних гормонів плода, що частіше спостерігається в зонах ендемії. Ця форма зазвичай поєднується з наявністю зоба (ендемичний кретинізм).

Однією з причин транзиторного гіпотиреозу можуть бути антитіла до мікросомальної фракції фолікулярного епітелію, що здатні проникати через плаценту до плода від матері, хворої на АІТ, а також дія тиреостатичних препаратів та радіоактивного йоду, які були призначені під час вагітності з приводу ДТЗ.

Клінічно вроджений гіпотиреоз новонародженого проявляється утрудненням дихання (набряклість слизових носових ходів), приступами ціанозу, збільшеною масою тіла, пізнім відпаданням пупкового канатика, наявністю пупкової грижі. Характерною ознакою є відсутність проксимальних епіфізів великої гомілкової кістки і дистальних епіфізів стегнової. Зазвичай у дітей, народжених з масою тіла понад 2,5 кг, вони присутні. Надалі (при відсутності лікування) впродовж декількох місяців виникають поганий апетит, запори, метеоризм, збільшення язика, низький голос, сухість шкіри, гіпотермія, швидка стомлюваність, сонливість. Характерні схильність до респіраторних захворювань, затримка фізичного і розумового розвитку (пізні закриття тім'ячок, затримка появи зубів). Діти значно пізніше починають тримати голову, сидіти, ходити, відстають у рості. Порушення розумового розвитку дітей із вродженим гіпотиреозом зумовлене тим, що під час ембріонального розвитку мозку необхідні тиреоїдні гормони. Дефіцит тиреоїдних гормонів знижує синтез білка, необхідного для нормальної функції мозку, порушує синаптичну передачу, знижує синтез мієліну. Критичними періодами для нормального розвитку мозку є останні місяці розвитку плода й перший рік після народження. Цей період характеризується швидкою мієлінізацією, проліферацією дендритів і аксонів, клітин глії й продовженням утворення нейробластів. Розумовий розвиток дітей із вродженим гіпотиреозом залежить від тривалості періоду дефіциту тиреоїдних гормонів після народження. Затримка розумового розвитку на протигагу затримці росту надалі не відновлюється навіть при оптимальній замісній терапії. Якщо лікування дітей розпочинали до тримісячного віку, то результати були значно кращими, ніж при лікуванні в більш пізньому віці. Навіть при

ранньому початку лікування препаратами тиреоїдних гормонів залишається деяка недостатність розумової і моторної діяльності. Усі інші ознаки гіпотиреозу на тлі лікування зникають.

**Діагноз вродженого гіпотиреозу.** Через 5 днів після народження в дитини беруть плями крові на папір і визначають вміст ТТГ і  $T_4$ . Цей термін дослідження зумовлений тим, що у всіх немовлят протягом перших 4 днів життя рівень ТТГ підвищений, а  $T_4$  — знижений. Зниження ТТГ до норми відбувається на 5-й день. Якщо вміст ТТГ у дитини через 5 днів перевищує 25 мОД/л, то передбачається вроджений гіпотиреоз, а повторне дослідження ТТГ і  $T_4$  дозволяє встановити остаточний діагноз.

Лікування гіпотиреозу проводиться здебільшого L-тироксинам. Немовлятам призначають препарат у дозі 4 мкг/кг маси тіла на добу, грудним дітям до тримісячного віку — 25 мкг/добу, від 6 міс. до 1 року — 37,5 мкг/добу, дітям від 1 року до 5 років — 50 мкг, від 5 до 7,5 років — 75–100 мкг і від 7,5 до 12 років — 100 мкг на добу. При необхідності дози можуть бути змінені.

**Прогноз і працездатність.** При своєчасній діагностиці й адекватному лікуванні більшість хворих на гіпотиреоз зберігають добре самопочуття й працездатність (за відсутності супутніх захворювань, що значно погіршують стан хворих).

Гормональні препарати хворі повинні приймати довічно, що є неодмінною умовою підтримання активного способу життя. Однак існують ускладнення гіпотиреозу, що знижують за певних умов працездатність хворих.

**Критерії оцінки стану хворих для визначення групи інвалідності.** *Третя група інвалідності* встановлюється хворим на гіпотиреоз (у стадії гормональної компенсації або субкомпенсації) із помірними функціональними порушеннями (помірно вираженими психічними змінами); гіпотиреоїдними міопатіями середньої тяжкості, міокардіострофією з вираженими змінами міокарда з порушенням ритму (шлуночкова екстрасистоля, миготлива аритмія), перикардіальним випотом, що потребують тривалої терапії для розсмоктування випоту і супроводжуються недостатністю кровообігу I–II ступеня за наявності протипоказань щодо праці (значне фізичне або нервово-психічне перенапруження, водіння транспорту та ін.), коли раціональне працевлаштування призводить до зниження кваліфікації або значного зменшення обсягу робіт з основної професії.

*Друга група інвалідності* встановлюється хворим на гіпотиреоз у стадіях гормональної компенсації чи субкомпенсації, що проявляється вираженими функціональними порушеннями з боку органів і систем, у випадку сумнівного клінічного й трудового прогнозу при неефективності раніше здійснюваної терапії, при тяжкому ступені гіпотиреоїдної міопатії, при виражених змінах психіки із стійкою адинамією, ефективними вольовими порушеннями, при вираженій міокардіодистрофії з порушенням ритму (шлуночкова екстрасистоля, миготлива аритмія) і недостатності кровообігу II ступеня.

*Перша група інвалідності* при гіпотиреозі практично не встановлюється. У певних випадках I група може бути встановлена при різко виражених змінах психіки (при вродженому гіпотиреозі з пізнім початком замісної гормональної терапії, кретинізмі), коли хворі до праці непридатні й потребують постійного стороннього догляду.

Найчастіше причинами помилок в експертних рішеннях є неточна й пізня діагностика, а також недооблік клінічного прогнозу (оборотність явищ гіпотиреозу під впливом адекватної терапії), недооцінка вираженості патоморфологічних і функціональних порушень з боку різних органів і систем, а також характеру виконуваної роботи й умов праці.

**Післяопераційний гіпотиреоз внаслідок оперативних втручань з приводу ДТЗ.** Як відомо, ДТЗ — це системне автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора ТТГ. Слід підкреслити, що при ДТЗ ЩЗ є мішенню (однією з мішеней) для антитіл, що виробляються імунною системою. У зв'язку з цим ні оперативне лікування, ні терапія радіоактивним йодом не розглядаються як етіотропні (тобто скеровані на усунення першопричини захворювання) методи, передбачають лише видалення з організму гіперфункціонуючої ЩЗ, що практично не впливає на перебіг автоімунного процесу. До того, як був з'ясований патогенез ДТЗ, методика хірургічного лікування цього захворювання виглядала так: у пацієнта з тиреотоксикозом найчастіше виявлялося збільшення розміру ЩЗ, і для того, щоб нормалізувати рівень тиреоїдних гормонів, слід було видалити частину залози.

Найбільш поширеною операцією була й залишається досі субтотальна резекція ЩЗ. Надалі стало очевидно, що ДТЗ — це системне автоімунне захворювання, і той факт, що при субтотальній резекції залишається частина ЩЗ, означає, що в організмі знаходиться мішень для стимулюючих антитіл, а це, у свою чергу, призводить до рецидиву тиреотоксикозу. Оскільки видалення частини залози практично не впливає на перебіг автоімунного процесу, прогнозованих результатів у оперативного лікування ДТЗ може бути тільки два: при збереженні великого тиреоїдного залишку у пацієнта внаслідок дії на нього стимулюючих антитіл розвивається рецидив тиреотоксикозу; у даному випадку традиційно використовується термін «рецидив», хоча, по суті, йдеться про продовження захворювання; при видаленні усієї ЩЗ або більшої її частини у пацієнта розвивається гіпотиреоз, оскільки з організму видаляється мішень для антитіл.

У багатьох випадках після часткового видалення ЩЗ у пацієнта розвивається ремісія захворювання (зберігається еутиреоз). Причини цього не цілком зрозумілі, оскільки при ДТЗ, як і при будь-якому іншому автоімунному захворюванні, ремісія може бути лише імунологічною, а імунологічний механізм цієї ремісії після видалення частини ЩЗ справді до кінця не вивчений. Такий результат оперативного лікування спостерігається відносно рідко, і його неможливо

прогнозувати в окремих пацієнтів. За даними літератури останніх років, у більшості зарубіжних клінік операцією вибору при ДТЗ (золотим стандартом) стала тиреоїдектомія, або гранично субтотальна резекція ЩЗ.

Тому можна зробити висновок, що результат субтотальної резекції ЩЗ з приводу ДТЗ непередбачуваний (часто розвиваються рецидив тиреотоксикозу, а також післяопераційний гіпотиреоз, дуже рідко спостерігається збереження стійкого еутиреозу). Ризик післяопераційних ускладнень при субтотальній резекції ЩЗ і тиреоїдектомії однаковий, у зв'язку з чим на сьогодні проведення субтотальних резекцій ЩЗ з приводу ДТЗ логічно (виходячи з патогенезу захворювання) і практично не обгрунтоване. Такий підхід до лікування ДТЗ став принципово можливим після того, як в клінічну практику були впроваджені сучасні препарати L-тироксину і були розроблені принципи лікування гіпотиреозу.

Справді, на тлі відносно малообтяжливого прийому цих препаратів гіпотиреоз стає для пацієнта, по суті, не хворобою, а способом життя, який практично не передбачає особливих обмежень. До середини ХХ ст. лікування гіпотиреозу передбачало призначення пацієнтам екстрактів ЩЗ тварин. Ці препарати, у яких практично неможливо було точно дозувати вміст тиреоїдних гормонів, не могли достатньою мірою забезпечувати стійкий еутиреоз.

На жаль, ще й досі іноді побутує думка, що гіпотиреоз є тяжким, якщо не сказати фатальним, ускладненням різних захворювань (наприклад, АІТ) або методів їх лікування (ДТЗ, рак ЩЗ, багатовузловий зоб). Безумовно, такий підхід був цілком виправданий за ситуації, коли в розпорядженні ендокринологів був лише екстракт ЩЗ тварин. Поява точно дозованих синтетичних препаратів тиреоїдних гормонів докорінно змінила уявлення про лікування захворювань ЩЗ.

Проте й тепер трапляються непоодинокі випадки, коли пацієнти звертаються в спеціалізовані клініки після лікувальних втручань, спрямованих (на думку тих, хто їх здійснює) на запобігання гіпотиреозу при АІТ

(імуносупресори, глюкокортикоїди і плазмаферез) або на збереження еутиреозу (органозберігаючі операції при раку ЩЗ, «економні» резекції ЩЗ при ДТЗ). Такі «лікувальні» втручання стають в сонтні разів небезпечнішими (рецидив тиреотоксикозу, метастазування раку і т.д.), ніж гіпотиреоз, який на тлі прийому сучасних препаратів L-T<sub>4</sub> стає для пацієнта не захворюванням, а способом життя.

## Рекомендована література

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреодология: Руководство*. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология. Учебник*. — 2-е изд. — М.: Медиа, 2009. — 432 с.
3. *Эндокринология. Підручник / За ред. А.С. Єфімова*. — К.: Вища школа, 2004. — 494 с.
4. *Эндокринология. Підручник / За ред. П.М. Боднара*. — Вінниця: Нова Книга, 2007. — 344 с.
5. Казаков А.В., Кравчун Н.А., Ильина И.М. и др. *Словарь-справочник эндокринолога*. — Харьков: С.А.М., 2009. — 682 с.
6. МакДермотт М.Т. *Секреты эндокринологии*. — М.: БИНОМ, 1998. — 416 с.
7. *Наказ МОЗ України №254 від 27.04.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»*.
8. Паньків В.И. *Ранняя диагностика тиреодной патологии в амбулаторных условиях // 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева и др.* — Харьков, 2009. — 948 с.
9. Паньків В.И. *Практична тиреоїдологія*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
10. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и обмена веществ / Под общ.ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко*. — М.: Литтерра, 2006. — 1080 с.
11. Швед М.І., Пасєчко Н.В., Мартинюк Л.П. та ін. *Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях*. — Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. — 344 с.
12. *Clinical Management of Thyroid Disease // Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick*. — Baltimore, Maryland: John Hopkins University School of Medicine, 2009. — 860 p. □