

УДК 616.441-008.64-02-092

DOI: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188

Пашковська Н.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Псевдотиреоїдна дисфункція в клінічній практиці: як уникнути діагностичних помилок

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(4):344-353. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188

Резюме. У лекції наведені сучасні відомості щодо синдрому псевдотиреоїдної дисфункції (нетиреоїдних захворювань). Подані дані літератури щодо можливих причин та механізмів розвитку порушень тиреоїдного гомеостазу при різних фізіологічних та патологічних станах. Виділено та охарактеризовано можливі типи псевдотиреоїдної дисфункції. Розкриті питання діагностичних особливостей, диференціальної діагностики та зазначені перспективи лікування синдрому нетиреоїдних захворювань.

Ключові слова: псевдотиреоїдна дисфункція; синдром нетиреоїдних захворювань; тиреоїдні гормони

У клінічній практиці часто доводиться зустрічатися з аномальними результатами дослідження тиреоїдної функції без яких-небудь даних щодо наявності захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) або порушень її регуляторної ланки. Це є причиною діагностичних помилок, насамперед гіпердіагностики тиреоїдної патології і, як наслідок, необґрунтованого призначення тиреоїдних або антитиреоїдних препаратів. У літературі такі зміни називають по-різному: «синдром нетиреоїдних захворювань», «синдром еутиреоїдної патології», «синдром позатиреоїдної дисфункції», «синдром псевдотиреоїдної дисфункції» тощо [1–4]. Останнє визначення, на нашу думку, найбільш повно відображає весь спектр порушень показників тиреоїдного гомеостазу, зумовлених різноманітними ендо- та екзогенними чинниками.

Необхідно чітко усвідомлювати різницю понять тиреоїдної і псевдотиреоїдної дисфункції.

Тиреоїдна дисфункція — це патологічний стан, що виникає внаслідок порушення синтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ або їх дії на периферичні тканини.

Під **псевдотиреоїдною дисфункцією** розуміють відхилення показників вмісту сироваткових тиреоїдних гормонів внаслідок периферичних змін їх метаболізму та/або транспорту на тлі відсутності суттєвої патології ЩЗ, гіпофіза та/або гіпоталамуса.

Наслідками неправильного трактування проявів псевдотиреоїдної дисфункції є, з одного боку, хибно-позитивна діагностика захворювань ЩЗ, з іншого — утруднення верифікації справжніх тиреопатій на тлі поєднання з псевдотиреоїдною дисфункцією і, як наслідок, відсутність адекватної корекції або необґрунтоване призначення препаратів, що може спричинити як погіршення перебігу основного захворювання, так і виникнення нових патологічних станів.

Проблема порушень гомеостазу гормонів ЩЗ при нетиреоїдних захворюваннях вивчається на уковцями вже понад 40 років. На сьогодні накопичена велика кількість даних щодо механізмів розвитку, впливу на прогноз основного захворювання, клінічно-діагностичних проявів, можливих терапевтичних підходів. Водночас й досі питання синдрому псевдотиреоїдної дисфункції (нетиреоїдних захворювань) є одним із найбільш дискусійних і невирішених [1, 5].

Причини псевдотиреоїдної дисфункції

Незважаючи на проведення достатньо великої кількості досліджень, присвячених вивченню феномена порушень тиреоїдного гомеостазу при нетиреоїдних захворюваннях, однозначної відповіді на питання природи псевдотиреоїдної дисфункції й

досі немає, а думки науковців умовно можна поділити так:

- це лабораторні помилки або артефакти;
- це компенсаторна реакція, стан, який вигідний організму та спрямований на збереження енергії;
- це патологічний стан, що погіршує перебіг основного захворювання, його прогноз та потребує корекції [1].

Виділяють велику кількість різноманітних причин, що можуть спровокувати порушення тиреоїдного гомеостазу без наявних захворювань ЩЗ або гіпоталамо-гіпофізарної системи [1–5], які можна розподілити на 3 основні групи:

1. Патологічні стани в організмі, що супроводжуються дисфункцією різних органів та систем із зміною метаболізму тиреоїдних гормонів — синдром нетиреоїдної (або еутиреоїдної) патології.
2. Порушення тиреоїдного гомеостазу, індуковані ліками та іншими хімічними агентами.
3. Фізіологічні стани, що супроводжуються змінами метаболізму тиреоїдних гормонів та/або регуляторної ланки.

Механізми розвитку

Для розуміння механізмів розвитку порушень тиреоїдного гомеостазу слід пригадати етапи синтезу, транспортування та периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів [6].

Етапи синтезу тиреоїдних гормонів

1. *Поглинання йоду.* Основними і необхідними компонентами синтезу тиреоїдних гормонів тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) є йод, що надходить в адекватних кількостях до ЩЗ, і амінокислота тирозин. Після всмоктування в кишечнику йод у вигляді йодидів через кровеносну систему дістається ЩЗ. За допомогою активного процесу фолікулярні клітини накопичують йодид проти хімічного та електричного градієнтів. Цей процес називають захватом йоду. Кожний грам ЩЗ містить від 300 до 600 мкг йоду.

2. *Окиснення і йодування.* У клітинах ЩЗ йодид під впливом пероксидазної системи швидко окиснюється. Ця форма йоду піддається організації, приєднуючись до залишків молекул амінокислоти тирозину, що входять до складу тиреоглобуліну — розчинного глікопротеїну, що локалізований у просвіті фолікулів і становить до 75 % від загальної маси паренхіми ЩЗ. У тиреоцитах відбувається органіфікація йоду з послідовним утворенням моноіодтирозину (T_1) та діїодтирозину (T_2).

3. *Утворення тиреоїдних гормонів із тирозинів.* Внаслідок окиснювальної конденсації двох молекул T_2 відбувається утворення T_4 або конденсації T_2 і T_1 – T_3 . T_4 утворюється в основному в N-кінцевій ділянці тиреоглобуліну, тоді як T_3 — у C-кінцевій. При низькому рівні йодиду утворюється більше T_1 і як наслідок — T_3 . Оскільки T_3 порівняно з T_4 має в 5 разів більшу активність, але містить при цьому на чверть менше йоду, помірна нестача останнього не позначається суттєво на загальній тиреоїдній

активності. T_3 у ЩЗ утворюється також за рахунок дейодування T_4 в положенні 5'.

4. *Секреція тиреоїдних гормонів.* Секреція тиреоїдних гормонів розпочинається з резорбції колоїду під впливом протеолітичних ферментів, внаслідок чого з тиреоглобуліну звільнюються T_1 – T_4 . T_1 і T_2 піддаються оберненому дейодуванню, а йод, що звільняється внаслідок цього процесу, знову використовується для синтезу тиреоїдних гормонів.

Транспорт тиреоїдних гормонів

До кровотоку здебільшого надходять T_3 і T_4 і циркулюють там у зв'язаній транспортними білками формі.

Вільні і зв'язані трийодтиронін (в T_3 , з T_3) і тироксин (в T_4 , з T_4) перебувають у динамічній рівновазі. Будь-яке зниження концентрації вільного гормону в крові автоматично зменшує зв'язування, і навпаки. Оскільки здатність проникати в клітини, взаємодіяти зі специфічними рецепторами і спричинити біологічні ефекти мають лише вільні форми тиреоїдних гормонів, білки плазми відіграють виняткову роль у визначенні тиреоїдного статусу організму.

Тому в розумінні механізму змін циркулюючих гормонів ЩЗ, виявлених при нетиреоїдних захворюваннях, важливого значення набуває *концепція вільного гормону*, яка полягає в тому, що лише незв'язані гормони мають метаболічну активність, тоді як зв'язані формують депо гормонів у крові.

Зміни в концентраціях зв'язувальних білків або афінності зв'язування тиреоїдних гормонів із транспортними білками значно впливають на загальний рівень гормонів у сироватці.

Із загальної кількості T_4 , що циркулює в крові, близько 80 % зв'язані з тироксинзв'язувальним глобуліном (ТЗГ), 20 % — з тироксинзв'язувальним преальбуміном (ТЗПА) та альбуміном, і лише 0,05 % залишається у вільному стані. T_3 зв'язується практично лише з ТЗГ. Оскільки T_3 має меншу спорідненість до білків плазми порівняно з T_4 , відсоток вільної його фракції в плазмі істотно вищий, ніж вільної форми T_4 . Тому T_4 триваліше зберігається в крові (біологічний період напівжиття становить приблизно 7–9 днів) і пізніше розпочинає свою біологічну дію (приблизно через 72 год), ніж T_3 , період напівжиття якого становить 2 дні, а латентний період дії — 12 год.

ТЗГ — глікопротеїн, що синтезується в печінці, наявний у крові у концентрації 1–1,5 мг% і має місце зв'язування T_4 і T_3 . Його зв'язувальна ємність становить 20 мкг%. У фізіологічних умовах тиреоїдні гормони займають лише близько 1/3 зв'язувальних місць цього білка. Естрогени посилюють синтез ТЗГ у печінці, внаслідок чого відбувається збільшення концентрації зв'язаних йодтиронінів у крові, що відбувається, наприклад, при вагітності. Тестостерон та його аналоги, навпаки, значно знижують рівень ТЗГ у крові. У невагітних жінок вміст ТЗГ практично не відрізняється від аналогічного показника в чоловіків. Рівень ТЗГ у крові майже не залежить від віку.

Перетворення T_4 на T_3 у периферичних тканинах

Вільні йодтироніни відносно легко проникають крізь мембрану клітин. Внутрішньоклітинні ефекти тиреоїдних гормонів тісно пов'язані з процесами їх метаболізму (насамперед із механізмами дейодування). Найважливішим із таких перетворень вважається конверсія T_4 у більш активний T_3 . Секреція T_3 у ЩЗ забезпечує тільки до 20 % позатиреоїдної кількості цього гормону, решта утворюється внаслідок монодейодування T_4 у периферичних тканинах за допомогою селеновісних ензимів — дейодиназ. Існують 3 типи ферментів родини дейодиназ, що відповідають за метаболізм тиреоїдних гормонів (табл. 1) [3, 7].

За допомогою цього механізму самі клітини регулюють кількість активного гормону, оскільки T_3 , як вже зазначалося, набагато активніший за T_4 , який прийнято називати прогормоном. У більшість периферичних тканин T_3 надходить із крові. Важливим винятком є головний мозок, зокрема гіпоталамус, де T_3 переважно утворюється локально. Результати досліджень свідчать про те, що різні тканини можуть мати різні концентрації T_3 , у тому числі і за рахунок різної дейодиназної активності, тобто існує своєрідний тканинноспецифічний тиреоїдний статус, а нормалізація рівня ТТГ не забезпечує однакових рівнів T_3 у різних тканинах. Вважається, що в тканинах, в яких знижена дейодиназна активність, можливий розвиток тканинного гіпотиреозу [1, 6].

Периферичні тканини можуть перетворювати T_4 не лише в активніший T_3 , але й у практично позбавлений активності rT_3 , у якому атом йоду відсутній у внутрішньому кільці молекули. У самій ЩЗ утворюється до 3 % наявного у крові rT_3 , решта — внаслідок периферичної конверсії T_4 у тканинах. При голодуванні та стресових станах, коли організму потрібно зберігати енергію, переважає конверсія T_4 у rT_3 . На цей процес впливає також низка гормонів і лікарських речовин.

Як вже зазначалося, порушення периферичного метаболізму або транспорту тиреоїдних гормонів є основними причинами розвитку *псевдотиреоїдної дисфункції*.

Порушення гомеостазу гормонів ЩЗ може відбуватися на будь-якому етапі їх метаболізму, тому виділяють декілька можливих механізмів розвитку псевдотиреоїдної дисфункції [1–3, 8].

Основні механізми розвитку псевдотиреоїдної дисфункції

- Порушення периферичного перетворення T_4 на T_3 шляхом дейодування.
- Посилене перетворення T_4 на неактивний реверсивний T_3 (rT_3).
- Підвищення або зниження зв'язування тиреоїдних гормонів із білками плазми.
- Підвищення утилізації T_3 тканинами.
- Порушення секреції тироліберину (ТРГ) та ТТГ за дії різних агентів і відсутність реакції на зміни рівнів тиреоїдних гормонів внаслідок відсутності порушень дейодування в гіпофізі

Типи та прояви псевдотиреоїдної дисфункції

На сьогодні запропоновано декілька класифікацій *псевдотиреоїдної дисфункції (синдрому нетиреоїдної патології)*, що тією чи іншою мірою відображають спектр порушень тиреоїдного гомеостазу, спричинених різноманітними патологічними й фізіологічними позатиреоїдними станами. Загалом можна виділити декілька основних типів зазначеного синдрому, а також різні варіанти їх поєднання [4, 9].

Типи синдрому псевдотиреоїдної дисфункції (нетиреоїдної патології)

- Синдром низького T_3 .
- Синдром низького T_4 .
- Синдром високого T_4 .
- Синдром ізольованого низького ТТГ.
- Синдром ізольованого високого ТТГ.
- Змішаний.

Синдром низького T_3

Синдром низького T_3 є найбільш поширеним варіантом псевдотиреоїдної дисфункції, що може розвиватися при багатьох патологічних станах і, за даними деяких авторів, реєструється у більше ніж 70 % госпіталізованих пацієнтів [4, 5, 10].

Механізм його розвитку полягає в зниженні активності селенозалежних дейодиназ, зумовлених різними причинами. Це можуть бути як патологічні зміни з боку органів і тканин, в яких відбувається

Таблиця 1. Типи ферментів родини дейодиназ

| Тип дейодинази | Локалізація | Дія |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дейодиназа 1-го типу (D_1) | У печінці, нирках, щитоподібній залозі, гіпофізі | $T_4 \rightarrow T_3$ $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$ $T_3 \rightarrow 3,5-T_2$ $T_2 \rightarrow T_1 \rightarrow T_0$ Забезпечує підтримку рівня T_3 крові, який використовується більшістю периферичних тканин |
| Дейодиназа 2-го типу (D_2) | У головному мозку, жировій тканині, щитоподібній залозі, серці, коронарних артеріях, гладеньких м'язах артерій, скелетних м'язах | $T_4 \rightarrow T_3$ Головна роль полягає в утворенні T_3 із T_4 в середині клітин для локального (тканинного) забезпечення |
| Дейодиназа 3-го типу (D_3) | В ембріональній тканині, плаценті, печінці, головному мозку, шкірі | $T_4 \rightarrow rT_3$ (неактивний) $T_3 \rightarrow T_2$ Забезпечує інактивацію тиреоїдних гормонів |

конверсія (дейодування) тиреоїдних гормонів, так і пригнічення останньої внаслідок дії низки біологічно активних речовин та медикаментів.

Прояви синдрому низького T_3

- Низький рівень в T_3 або в T_3 та T_4 .
- Нормальний або дещо підвищений рівень в T_4 .
- Нормальний рівень ТТГ (відсутність адекватного підвищення у відповідь на зниження T_3).

Причини розвитку

1. Ураження органів, в яких відбувається периферичний метаболізм (дейодування) тиреоїдних гормонів, зокрема печінки (хронічні гепатити, цироз, гострий гепатит та гостра печінкова недостатність), нирок (гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, амілоїдоз нирок), головного мозку (гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу, набряк мозку), поліорганна недостатність.

2. Пригнічення дейодиназної активності внаслідок дії біологічно активних речовин та медикаментів:

- посилення дії біологічно активних речовин, зокрема прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6, CRP) вільних жирних кислот, лептину тощо (інфаркт міокарда, травми, опіки, запальні процеси, інфекційні захворювання, ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет);

- мікроелементна недостатність (селено-, залізодефіцит);

- медикаментіндуковане пригнічення дейодиназної активності (на тлі застосування глюкокортикоїдів, бета-адреноблокаторів, аміодарону, рентгеноконтрастних речовин тощо).

3. Компенсаторне енергозберігальне зниження дейодиназної активності з метою обмеження утворення більш активного T_3 (голодування, синдром мальабсорбції).

4. Похилий вік.

5. Генетично зумовлене порушення дейодиназної активності.

Захворювання органів, в яких відбувається дейодування тиреоїдних гормонів, нерідко перебігають із синдромом низького T_3 . Найчастіше він реєструється при захворюваннях печінки, зокрема при гепатитах і цирозах [11].

Особливо часто синдром низького T_3 розвивається при тяжких патологічних станах, що супроводжуються гіперпродукцією біологічно активних

речовин, зокрема прозапальних цитокінів, асоціюється з гіршим прогнозом і вважається незалежним фактором ризику летальності, зокрема у хворих із серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями [12–14, 15].

З іншого боку, існує думка, що ізольований синдром низького T_3 без зниження T_4 становить собою більш легку форму синдрому нетиреоїдних захворювань без клінічних ознак гіпотиреозу [1].

Синдром низького T_3 може бути своєрідною компенсаторною реакцією. Голодування, а точніше різке обмеження в раціоні вуглеводів, спричиняє пригнічення дейодування T_4 із зменшенням утворення кількості активного T_3 в печінці. Оскільки голодування викликає гальмування швидкості основного обміну, зниження T_3 є адаптивною відповіддю організму на збереження калорій та білка, викликаючи певну ступінь гіпотиреозу, насамперед тканинного [16]. На нашу думку, це може бути однією з причин так званого «феномена рикошету» при голодних дієтах, коли після голодування організм стрімко набирає масу тіла.

Дефіцит низки мікроелементів, зокрема селену, що є ключовим компонентом дейодиназ, також може супроводжуватись порушенням перетворення T_4 на T_3 [17].

Найчастіше псевдотиреоїдна дисфункція трапляється в літніх пацієнтів, оскільки з віком секреція T_4 ЩЗ знижується, але при цьому паралельно пригнічуються його метаболізм і кліренс, відбувається затримка периферичної конверсії T_4 в T_3 , завдяки чому концентрація T_3 у сироватці крові знижується, а T_4 залишається незмінною [2, 6].

Також доведено, що ризик розвитку синдрому низького T_3 при різних патологічних станах може залежати від генетичного поліморфізму селенозалежних дейодиназ, насамперед дейодинази 1-го типу [11, 18].

Як зазначено вище, основним лабораторним критерієм синдрому низького T_3 є зниження рівня T_3 на тлі нормальних рівнів T_4 і ТТГ.

Найбільш часту діагностичну проблему становить хибнопозитивна діагностика гіпотиреозу в пацієнтів із синдромом низького T_3 . Наводимо основні відмінності цих станів (табл. 2).

На нашу думку, одним із найпростіших шляхів запобігання діагностичним помилкам є уникнення призначення пацієнтам зайвих необґрунтованих обстежень, зокрема визначення T_3 .

Таблиця 2. Диференціальна діагностика синдрому низького T_3 та первинного гіпотиреозу

| Синдром низького T_3 | Первинний гіпотиреоз |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сироватковий рівень ТТГ у нормі | Рівень ТТГ значно підвищений |
| Рівень вільного T_3 знижений, показник T_3/T_4 знижений | Рівень вільного T_3 знижений меншою мірою, ніж вільного T_4 , показник T_3/T_4 підвищений |
| Вільний T_4 у нормі | Вільний T_4 знижений |
| Рівень реверсивного T_3 підвищений | Рівень реверсивного T_3 знижений |

З огляду на вищезазначене закономірно виникає питання: чому не відбувається підвищення рівня ТТГ у відповідь на зменшення утворення активного гормону T_3 ? Справа в тому, що на тлі зазначених вище захворювань спостерігаються зниження активності D_1 та підвищення активності D_3 , тоді як рівень D_2 , що забезпечує 80 % утворення в головному мозку, зокрема в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, залишається незмінним або навіть дещо підвищеним. Оскільки рівень T_3 у гіпофізі не знижується, тобто гіпофіз залишається еутиреоїдним, ТТГ не реагує на зниження T_3 у крові [7].

Синдром низького T_4

Синдром низького T_4 є доволі частим варіантом псевдотиреоїдної дисфункції і трапляється переважно в пацієнтів відділень інтенсивної терапії та хірургічних стаціонарів [1, 19–21].

Основні його механізми полягають у зниженні зв'язування з транспортними білками тиреоїдних гормонів, а також у порушенні синтезу та вивільнення T_4 .

Прояви синдрому низького T_4

- Низький рівень zT_4 або рівні zT_4 та vT_4 .
- Нормальні або низькі (рідко незначно підвищені) рівні vT_3 та zT_3 .
- Рівень ТТГ у нормі або дещо знижений (відсутність адекватного підвищення на зниження T_4).

Причини розвитку

1. Захворювання, які спричиняють дефіцит транспортних (ТЗГ, ТЗПА) білків плазми крові (супроводжується зниженням рівнів загального T_4), зокрема печінки (гостра печінкова недостатність, хронічні гепатити, цироз), нирок (гломерулонефрит, діабетична нефропатія, амілоїдоз нирок, гостра ниркова недостатність), синдром мальабсорбції, крововтрата.

2. Стани, що спричиняють зниження зв'язувальної здатності тиреоїдних гормонів із транспортними білками та/або збільшенням метаболічного кліренсу T_4 (супроводжується зниженням рівнів загального T_4), а саме гіперкортизолізм, стресові стани, гострі серцево-судинні події, травми, оперативні втручання, гострі інфекційні захворювання, гіперандрогенія, гіперпродукція соматотропного гормону й інсуліноподібного фактора росту, прийом анаболічних стероїдів, барбітуратів, нестероїдних протизапальних препаратів, саліцилатів, похідних сульфонілсечовини, гепарину, низки сечогінних засобів тощо.

3. Зміни в організмі, що спричиняють порушення синтезу та вивільнення тиреоїдних гормонів (супроводжується зниженням рівнів T_4 разом із T_3), зокрема тяжкі запальні, інфекційні захворювання (сепсис, менінгококцемія), тяжкі травми, опіки та обмороження, отруєння, стан після хірургічних втручань, стан після трансплантації кісткового мозку, інфаркт міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу, прийом глюкокортикоїдів, препаратів літію, глутетиміду).

4. Стани, що спричиняють підвищення дейодиназної активності з посиленням перетворенням T_4 на T_3 (супроводжується зниженням рівнів T_4 на тлі нормальних або дещо підвищених рівнів T_3) — вагітність, йододефіцит, гіперпродукція соматотропного гормону, зловживання опіатами.

Як і в разі синдрому низького T_3 , синдром низького T_4 дуже часто плутають з істинним гіпотиреозом. Водночас ці стани мають суттєві діагностичні відмінності (табл. 3).

Одночасне зниження рівня T_3 і T_4 (див. псевдотиреоїдна дисфункція змішаного типу) часто зустрічається в пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Даний варіант еутиреоїдного патологічного синдрому зумовлений наявністю в крові інгібіторів зв'язування тиреоїдних гормонів і збільшенням метаболічного кліренсу T_4 . При цьому низький рівень загального T_4 є вкрай несприятливою прогностичною ознакою (критичним вважаються значення нижче 4 mg/dL (50 нмоль/л) [1, 22].

Іноді зниження T_4 може бути компенсаторною реакцією при деяких фізіологічних або патологічних станах задля забезпечення організму більш активним T_3 шляхом підвищення дейодиназної активності, зокрема при вагітності, йодному дефіциті тощо [6, 17, 23].

Синдром високого T_4

Синдром високого T_4 трапляється рідко. Основні механізми його розвитку — недостатня асиміляція тироксину печінкою переважно на тлі посиленого надходження йоду в організм, а також підвищення зв'язування тиреоїдних гормонів із транспортними білками.

Прояви синдрому високого T_4

- Високий рівень T_4 (переважно zT_4).
- Нормальний або підвищений рівень zT_3 .
- Нормальний або низьконормальний рівень ТТГ (відсутність адекватного зниження на підвищення T_4).

Таблиця 3. Диференціальна діагностика синдрому низького T_4 та первинного гіпотиреозу

| Синдром низького T_4 | Первинний гіпотиреоз |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Рівень ТТГ нормальний або дещо знижений | Рівень ТТГ підвищений |
| Низький рівень загального T_4 або зниження рівнів загального T_4 разом із вільним T_4 | Рівні вільного T_4 та загального T_4 знижені |
| Нормальні або низькі (у низці випадків незначно підвищені) рівні вільного та загального T_3 | Рівні вільного T_3 та загального T_3 знижені |

Причини розвитку

1. Надходження в організм значних доз йоду (прийом аміодарону, застосування рентгеноконтрастних речовин) на тлі зниження дейодиназної активності насамперед при захворюваннях печінки (супроводжується зростанням рівнів T_4 із нормальними або дещо зниженими рівнями T_3).

2. Стани, що спричиняють підвищення зв'язувальної здатності тиреоїдних гормонів із транспортними білками (проявляється зростанням рівнів загальних T_4 та T_3) — вагітність, гіперестрогенія, гостра інтермітуюча порфірія, прийом естрогенів, гормональних контрацептивів, тамоксифену, 5-фторурацилу.

3. При низці захворювань легень (активних проявах туберкульозу, гострих гнійних процесах, злоякісних пухлинах).

Зниження з різних причин дейодиназної активності із зменшенням утилізації T_4 з одночасною активацією його утворення внаслідок надмірного надходження йоду в організм може спричинити підвищення цього гормону в сироватці крові, але, як правило, без адекватних змін значень ТТГ.

Найбільш частою причиною підвищення рівнів загального T_4 є зростання зв'язувальної здатності тиреоїдних гормонів із транспортним білками як при фізіологічних (вагітність), так і патологічних станах або прийомі препаратів, що спричиняють гіперестрогенію [23, 24].

Також підвищення сироваткових рівнів T_4 , не зумовлене патологією ЩЗ, може розвиватися при деяких захворюваннях легень, зокрема при активних формах туберкульозу. Так, синдром високого T_4 реєструється в близько 60 % хворих на легеневий туберкульоз, а при поширених деструктивних формах туберкульозу: фіброзно-кавернозному, дисемінованому та казеозній пневмонії — більше ніж у 90 % випадків. При цьому ймовірність виявлення розпаду легеневої тканини, обсіменіння та бактеріовиділення зростає в декілька разів. Припускається, що підвищення в крові T_4 пов'язане зі збільшенням в крові рівня ТЗГ та недостатньою його асиміляцією печінкою [25].

Синдром високого T_4 , особливо в осіб із нетоксичним зобом, є частою причиною хибнопозитивної діагностики істинного тиреотоксикозу, зокрема хвороби Грейвса, причому особливі труднощі в діагностиці та визначенні лікувальної тактики виникають у разі поєднання цих станів. На користь хвороби Грейвса свідчить суттєве підвищення рівнів тиреоїдних гормонів на тлі зниження ТТГ та підвищення титрів антитіл до рецептора ТТГ (табл. 4).

Синдром ізольованого низького ТТГ

Механізм розвитку синдрому ізольованого низького ТТГ полягає у посиленні дії біологічно активних речовин або застосуванні препаратів, що пригнічують секрецію та активність ТТГ [9].

Прояви синдрому низького ТТГ

- Низький ТТГ.
- Нормальні або незначно знижені рівні T_3 і T_4 .

Причини розвитку

1. Посилення дії біологічно активних речовин, що знижують секрецію ТТГ, його активність (наприклад, внаслідок посиленого глікування) або є конкурентами зв'язування цього гормону (хоріонічний гонадотропін, вільні жирні кислоти, лептин, прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1, IL-6, CRP)). Може відмічатися при ожирінні, гіперліпідемії, цукровому діабеті, вагітності, трофобластичній хворобі, гострих серцево-судинних, запальних захворюваннях, травмах, оперативних втручаннях.

2. Застосування препаратів, що гальмують секрецію ТТГ (глюкокортикоїди, антидепресанти, антиконвульсанти, допамін, каберголін, бромокриптин, вітамін B_6 , фентоламін, галоперидол).

Синдром низького ТТГ є частою причиною помилкового діагностування істинного тиреотоксикозу, зокрема субклінічного, і, як наслідок, необгрунтованого призначення антитиреоїдних препаратів. Тому обов'язковими є обстеження, що підтверджують або спростовують наявність причини гіперфункції ЩЗ (визначення антитіл до рецептора ТТГ, тиреоїдної пероксидази, ультразвукове дослідження ЩЗ тощо).

Синдром ізольованого високого ТТГ

Синдром ізольованого високого ТТГ — найрідкісний варіант відхилень у тиреоїдному статусі, що проявляється ізольованим транзиторним підвищенням рівня цього гормону. У деяких випадках (наприклад, при гнійно-запальних захворюваннях) цей тип змінює синдром низького ТТГ, що можна розглядати як гіперреактивність гіпофіза на стадії відновлення функції. При цьому після короткочасного транзиторного збільшення ТТГ, як правило, поступово настає повна нормалізація параметрів тиреоїдного статусу [9].

Також потрібно враховувати, що сироваткові рівні ТТГ зростають із віком, що може стати причиною гіпердіагностики гіпотиреозу в літніх осіб [26].

Таблиця 4. Диференціальна діагностика синдрому високого T_4 та хвороби Грейвса

| Синдром високого T_4 | Хвороба Грейвса |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Нормальний або низьконормальний рівень ТТГ | Рівень ТТГ знижений |
| Титри антитіл до рецептора ТТГ у межах норми | Титри антитіл до рецептора ТТГ підвищені |
| Високий рівень T_4 (переважно загального), нормальний рівень вільного T_3 , нормальний або підвищений рівень загального T_3 | Високі рівні вільних та загальних T_3 й T_4 |

Псевдотиреоїдна дисфункція змішаного типу

Слід зазначити, що при низці зазначених вище фізіологічних і патологічних станів трапляється поєднання синдрому низького T_4 із синдромом низького T_3 (наприклад, у пацієнтів при печінковій, нирковій недостатності тощо). Зокрема, при застосуванні йодовмісних препаратів на тлі зниження функції печінки може спостерігатися поєднання синдрому низького T_3 із синдромом високого T_4 .

При *тяжких, нерідко критичних станах* (запальні, інфекційні захворювання, сепсис, тяжкі травми, опіки, обмороження, отруєння, стан після хірургічних втручань, трансплантації кісткового мозку, гострі серцево-судинні події, голодування) може розвиватися *синдром нетиреоїдних захворювань, що поєднує синдроми низького T_3 , низького T_4 і в низці випадків — низького ТТГ* [1, 20–22].

До патофізіологічних механізмів розвитку відносять гальмування вивільнення ТРГ, зменшення метаболізму T_3 та T_4 , зниження генерації T_3 печінкою, збільшення утворення rT_3 та специфічне зниження регуляції тканинних дейодиназ, транспортерів та рецепторів тиреоїдних гормонів [1, 2]. Одним із пояснень складності механізму розвитку зазначеного синдрому може бути те, що низка біологічно активних агентів (прозапальні цитокіни, глюкокортикоїди тощо) здатна, з одного боку, пригнічувати дейодиназну активність, з іншого — спричиняти порушення синтезу та вивільнення тиреоїдних гормонів та зниження секреції ТРГ та ТТГ.

Слід зазначити, що рівень тиреоїдних гормонів у тканинах при зазначених вище захворюваннях зменшується, отож у пацієнтів спостерігається тканинний гіпотиреоз. При цьому на початку і при сприятливому перебігу реєструється тільки синдром низького T_3 , у тяжких випадках приєднується синдром низького T_4 , а також у частини пацієнтів має місце синдром низького ТТГ, хоча зазвичай не менше 0,05 мкОд/мл [1]. На думку більшості авторів, зниження T_4 свідчить про тяжкі, часом необоротні системні зрушення в організмі і є вкрай несприятливою прогностичною ознакою [1, 20–22]. Так, у реанімаційних хворих та пацієнтів хірургічних стаціонарів зниження T_4 асоціюється зі значно гіршим прогнозом та збільшенням летальності. Для прикладу, у дітей із менінгококцемією при сироватковому рівні T_4 нижче 4 г/дл ймовірність смерті становить близько 50 %, а нижче 2 г/дл — досягає 80 % [22].

Ще одним прикладом своєрідної псевдотиреоїдної дисфункції змішаного типу є зміни тиреоїдного метаболізму у вагітних.

Зміни тиреоїдного гомеостазу під час вагітності

Збільшення розміру ЩЗ є відображенням фізіологічних процесів в організмі, викликаних вагітністю.

Так, зумовлене гіперестрогенією посилення синтезу ТЗГ призводить до зростання рівня загальних (пов'язаних із білками) гормонів, що на 6–8-му тижні вагітності перевищують показники

до вагітності майже в 1,5 раза та залишаються підвищеними до пологів. Відповідно до цього відбувається зниження рівнів вільних, біологічно активних гормонів із додатковою стимуляцією ЩЗ гіпофізом за принципом оберненого зв'язку. Рівень ТТГ упродовж першого триместру вагітності значно нижчий унаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Справа у тому, що ХГ за структурою подібний до ТТГ: альфа-субодиниці цих гормонів повністю гомологічні, бета-субодиниці специфічні, що дозволяє ХГ зв'язуватися з рецепторами ТТГ. Посилена продукція ХГ спричиняє підвищення рівня vT_4 і, як наслідок, супресію ТТГ. Саме тому в клінічній картині міхурового заносу і хоріонкарциноми, що супроводжуються гіперсекрецією ХГ, часто відзначається тиреотоксикоз. Оскільки продукція ХГ є максимальною на 9–11-му тижні гестації, а далі поступово зменшується, рівні ТТГ, як правило, низькі в першому триместрі і зростають наприкінці вагітності. Відповідно, рівень vT_4 зазвичай найвищий у першому триместрі та знижується на пізньому терміні вагітності. Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодинази 2-го типу — селенозалежні ферменти, що здійснюють перетворення T_4 на T_3 , забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормона. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, що трансформують T_4 у rT_3 , а також T_3 у T_2 , тобто перетворюють тиреоїдні гормони на біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування тиреоїдних гормонів матері, що забезпечує плід додатковою кількістю йоду. З огляду на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду материнський організм потребує додаткового надходження цього мікроелемента. Рівні антитіл до антигенів ЩЗ знижуються протягом усього періоду гестації внаслідок фізіологічної імуносупресії, що властива вагітності [23, 24].

У результаті зазначених природних змін інтерпретація показників функції ЩЗ у вагітних має певні особливості. Оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж терміну гестації, для вагітних жінок не можна застосовувати загальноприйняті норми рівнів T_3 , T_4 , ТТГ. Зокрема, з огляду на динаміку рівня ТТГ (зниження в першому триместрі вагітності з подальшим зростанням) у сучасних рекомендаціях Американської асоціації тиреоїдологів та Ендокринологічного товариства наголошується на необхідності використання триместрспецифічних референтних діапазонів для цього гормона. Референтними діапазонами рівня ТТГ для першого триместру вагітності пропонується вважати значення 0,1–2,5 мОд/л, другого — 0,2–3,0 мОд/л, третього — 0,3–3,0 мОд/л відповідно [24, 27].

Як зазначалося, фізіологічний рівень загальних T_3 і T_4 у першому триместрі вагітності внаслідок гіперпродукції ТЗГ може в 1,5 раза пере-

вищувати верхню межу норми для невагітних. Тому ці показники не можна використовувати при оцінці функціонального стану ЩЗ вагітної. З іншого боку, оскільки визначення рівня в T_4 утруднюється через високі рівні ТЗГ та зниження рівня циркулюючого альбуміну, що обмежує інформативність імуноаналізу, результати визначення рівня цього гормону повинні інтерпретуватися з великою обережністю. Найбільш надійним для визначення в T_4 визнаний метод рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією, водночас використання його обмежене через низьку доступність. З огляду на вищезазначене найбільш коректним показником стану ЩЗ вагітних слід вважати сироватковий рівень ТТГ із урахуванням його триместрспецифічних референтних діапазонів. Проте визначення тільки одного показника позбавляє можливості дати всебічну оцінку тиреоїдній функції вагітної. З урахуванням цього рекомендаціями ES [24] зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності. Зокрема, пропонується визначення рівня загальних T_4 і T_3 , але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референтних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Крім того, зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину, оскільки цей показник оцінюється з урахуванням зв'язувальних білків.

Лікування

Як вже зазначалося, у деяких випадках порушення тиреоїдного гомеостазу при нетиреоїдних захворюваннях є природною захисною компенсаторною реакцією і, отже, не потребує специфічного лікування, а основні терапевтичні заходи повинні бути спрямовані на лікування основного захворювання, усунення провокуючих чинників (відміну тих чи інших лікарських засобів) та дефіциту необхідних для забезпечення тиреоїдного гомеостазу есенціальних елементів (наприклад, селену) [1, 2, 28].

Іншими науковцями зазначається доцільність здійснення корекції тиреоїдного гомеостазу, зокрема замісної терапії тиреоїдними гормонами при синдромах низького T_3 (препаратами ліотироніну — $L-T_3$) та низького T_4 (препаратами левотироксину — $L-T_4$) або обох цих молекул у разі поєднання зазначених синдромів [29, 30], проте доказової бази щодо необхідності такого лікування на сьогодні недостатньо.

На думку Lesli De Groot [1], очевидним є той факт, що висока смертність у хворих із синдромом нетиреоїдних захворювань, який супроводжується зниженням T_4 менше від 4 мкг/дл, свідчить про те, що вони є цільовою групою для замісної терапії препаратами $L-T_4$. При цьому зазначається відсутність явних протипоказань до замісної терапії, за винятком вираженої серцевої недостатності або аритмій, хоча існують роботи, які доводять безпечність і на-

віть корисність застосування тиреоїдних гормонів при цих захворюваннях [31, 32].

У пацієнтів із тяжкими критичними станами із поєднанням синдромів низького T_3 і T_4 деякі автори вказують на доцільність терапії препаратами $L-T_3$ разом із препаратами $L-T_4$, оскільки призначення тільки останнього не дозволить швидко підняти рівень T_3 . Лікування повинно включати пероральне або внутрішньовенне введення $L-T_3$ у добовій дозі приблизно 50 мкг/добу в декілька прийомів під контролем сироваткових рівнів T_3 і T_4 кожні 48 годин. У разі позитивної динаміки доза препаратів $L-T_3$ може бути поступово знижена з одночасним збільшенням дози $L-T_4$ [29].

Варто зазначити, що порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів при тяжких патологічних станах лягло в основу теорії так званого температурного синдрому Вілсона, згідно з якою зміни тиреоїдного гомеостазу при низькі захворювань спрямовані на зниження енергетичних витрат, пов'язаних із підвищенням метаболізмом, що характерний для стресових станів, шляхом утворення неактивного rT_3 замість активного T_3 . Синдром проявляється низькою температурою тіла й іншими симптомами, подібними до гіпотиреозу. Для лікування автором рекомендується терапія препаратами $L-T_3$. Слід зазначити, що на сьогодні теорія не визнається офіційною медициною і вважається псевдонауковою, хоча, на думку деяких авторів, це питання потребує подальшого вивчення [33].

Заслужує на увагу той факт, що питання можливості використання терапії $L-T_4$ і $L-T_3$ при поєднанні гіпотиреозу з порушеннями периферичного тиреоїдного гомеостазу внаслідок зниження дейодиназної активності піднімається в багатьох клінічних настановах [33, 34].

Зокрема Європейською тиреоїдною асоціацією у 2012 році були видані окремі Рекомендації щодо використання комбінованої терапії $L-T_4$ + $L-T_3$ у лікуванні гіпотиреозу [34], в яких зазначається, що близько 10 % пацієнтів із гіпотиреозом на тлі терапії $L-T_4$ із нормальним рівнем ТТГ мають скарги, подібні до таких при гіпотиреозі. При цьому частина пацієнтів (5–10 %, в деяких дослідженнях — до 40 %) при призначенні їм комбінації $L-T_4$ + $L-T_3$ відчувають себе значно краще і надають перевагу комбінованим препаратам. Психологічне самопочуття і перевага комбінованої терапії $L-T_4$ + $L-T_3$ можуть бути зумовлені поліморфізмом генів, що беруть участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів, зокрема транспортерів тиреоїдних гормонів і дейодиназ. Водночас експертами зазначається, що на сьогодні доказових даних про те, що комбінована терапія $L-T_4$ + $L-T_3$ має певні переваги перед монотерапією $L-T_4$, недостатньо.

Згідно із зазначеними рекомендаціями, комбінована терапія T_4 + T_3 може бути рекомендована експериментально пацієнтам із гіпотиреозом, які отримують $L-T_4$, за наявності збереження скарг, незважаючи на нормалізацію ТТГ, за умови ви-

ключення інших супутніх захворювань з оцінкою ефективності впродовж трьох місяців. Терапія L-T₄ + L-T₃ не рекомендована пацієнтам під час вагітності та за наявності аритмій. Комбіновану терапію L-T₄ + L-T₃ рекомендується починати з огляду на співвідношення L-T₄ : L-T₃ між 13 : 1 і 20 : 1 (рекомендується використовувати окремі таблетки L-T₄ і L-T₃ у комбінації. З урахуванням короткого періоду напіввиведення L-T₃ рекомендується поділити на 2 прийоми). Оцінка адекватності комбінованої терапії L-T₄ + L-T₃ повинна здійснюватися на підставі визначення рівня ТТГ, вТ₄, вТ₃ і співвідношення вТ₄/вТ₃ у крові, взятої до прийому препаратів.

Відповідно до рекомендацій АТА (2014) [33], кінцевих доказових даних про те, що комбінована терапія L-T₄ + L-T₃ має певні переваги перед монотерапією L-T₄, недостатньо, водночас існуючі дані вказують на те, що питання потребує подальшого вивчення. Зокрема, дослідження повинні бути спрямовані на генетичні аспекти порушень дейодиназної активності, визначення оптимального співвідношення L-T₄ : L-T₃ та створення пролонгованих препаратів L-T₃.

Тому на сьогодні монотерапія L-T₄ залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу згідно зі всіма сучасними клінічними настановами. Обґрунтування її засновано на периферичній конверсії екзогенно введеного прогормона тироксину (Т₄) в його активний метаболіт трийодтиронін (Т₃), а загальне визнання впродовж багатьох років пояснюється підтвердженою високою ефективністю, доброю абсорбцією (70–80 %) у кишечнику, тривалим (приблизно 7 днів) періодом напіввиведення, який дозволяє зручне дозування лише один раз на день, а також низьким спектром побічних ефектів [33, 35].

Єдиним оригінальним препаратом L-T₄, зареєстрованим в Україні, є Еутирокс виробництва компанії Merck (Німеччина), який представлений в Україні компанією АСІНО. Завдяки високій якості та надійності препарат упродовж кількох десятиліть здобув заслужене визнання в понад 70 країнах. Доступність широкого спектра дозувань забезпечує підбір оптимальної готової дози. Оскільки коректний підбір дози L-T₄ є надзвичайно важливим, зручне дозування Еутироксу допомагає здійснити його більш якісно. Все це покращує комплаєнс і дозволяє досягти максимальної компенсації гіпотиреозу.

Таким чином, у даний час немає чітких доказів того, що лікування тироксином або трийодтироїном при синдромі нетиреоїдних захворювань є невідгідним, однак не існує достатніх доказів його переваг. На сьогодні надзвичайно актуальним є проведення перспективних досліджень у цьому напрямку, що дозволить удосконалити лікування багатьох нетиреоїдних захворювань і покращити його ефективність [1].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. DeGroot LJ. *The Non-Thyroidal Illness Syndrome*. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/>. Accessed: February 1, 2015.
2. Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Oct;20(5):478-84. doi: 10.1097/01.med.0000433069.09294.e8.
3. Abramova NO, Pashkovska NV. Current views on non-thyroidal illness syndrome in clinical practice. *Likars'ka sprava*. 2017;(1-2):31-38. (in Russian).
4. Budnevskij AV, Grekova TI, Burlachuk VG. Syndrome of non-thyroidal diseases. *Klinicheskaia i eksperimentalnaia tiroidologia*. 2004;2(1):5-9. (in Russian).
5. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2157583. doi:10.1155/2016/2157583.
6. Pashkovska NV, Pankiv VI, Pankiv IV. *Klinichna tyreoi'dologija* [Clinical thyroidology]. Chernivtsi: BDMU; 2016. 219 p. (in Ukrainian).
7. Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol*. 2011 Jun;209(3):273-82. doi: 10.1530/JOE-11-0002.
8. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010 Apr;205(1):1-13. doi: 10.1677/JOE-09-0412.
9. Yaglova NV. Nonthyroidal illness syndrome in acute bacterial endotoxemia: pathogenesis and methods of correction. *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2013;(3):24-32. (in Russian).
10. Ganesan K, Wadud K. Thyroid, Euthyroid Sick Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482219/>. Accessed: January 3, 2018.
11. De Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015 Jun;225(3):R67-81. doi: 10.1530/JOE-15-0133.
12. Cerillo AG, Storti S, Kallushi E, et al. The low triiodothyronine syndrome: a strong predictor of low cardiac output and death in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2089-95. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.049.
13. Wang B, Liu S, Li L, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 1;226:1-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.039.
14. Zakharova OV. Non-thyroidal Illness Syndrome in Cardiovascular Diseases (Review). *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2016;(46-47):39-48. (in Russian).
15. Lamba N, Liu C, Zaidi H, et al. A prognostic role for Low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Jun;169:55-63. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.03.025.
16. Harris AR, Fang SL, Vagenakis AG, Braverman LE. Effect of starvation, nutriment replacement, and hypothyroidism on in vitro hepatic T₄ to T₃ conversion in the rat. *Metabolism*. 1978 Nov;27(11):1680-90.
17. Pashkovska NV. Selenium and thyroid disorders. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2015;(71):89-93. doi:

10.22141/2224-0721.7.71.2015.72597. (in Ukrainian).

18. Abramova NO, Pashkovska NV. Peculiarities of thyroid hormones metabolism depending on the c/t polymorphism of the dio 1 gene in patients with hypertension against a background of abdominal obesity. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2013;(44):29-31. (in Russian).

19. El-Ella SSA, El-Mekawy MS, El-Dihemy MA. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Apr 5. pii: S1695-4033(18)30114-0. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.021. (in Spanish).

20. Luo B, Yu Z, Li Y. Thyroid hormone disorders and sepsis. *Biomed Mater Eng*. 2017;28(s1):S237-S241. doi: 10.3233/BME-171646.

21. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Oct;3(10):816-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.

22. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid*. 1992;2(2):119-23. doi: 10.1089/thy.1992.2.119.

23. Pashkovska NV. Thyroid diseases and pregnancy. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2012;(48):53-61. (in Ukrainian).

24. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.

25. Matveieva SL, Shevchenko OS, Cherenko SA, Sencheva TV, Filipova OYu. Does pulmonary tuberculosis patients need thyroid state screening? Analytical review and own study results. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2012;(10):86-95. (in Russian).

26. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4575-82. doi: 10.1210/jc.2007-1499.

27. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guide-

lines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

28. Allingstrup M, Afshari A. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 27;(7):CD003703. doi: 10.1002/14651858.CD003703.pub3.

29. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):1-8. doi: 10.1210/jcem-63-1-1.

30. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4526-34. doi: 10.1210/jc.2010-1052.

31. Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy. *Thyroid*. 1996;6(5):527-9. doi: 10.1089/thy.1996.6.527.

32. Kokkonen L, Majahalme S, Kõöbi T, et al. Atrial fibrillation in elderly patients after cardiac surgery: postoperative hemodynamics and low postoperative serum triiodothyronine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19(2):182-7.

33. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.

34. Wiersinga WM, Duntas L, Fadjev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):55-71. doi: 10.1159/000339444.

35. Pashkovska NV. Treatment of hypothyroidism according to modern clinical guidelines. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;(78):48-58. doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860. (in Ukrainian).

UA-EUTH-PUB-062018-007

RUS-CIS/EUT/0718/0022

Отримано 11.06.2018 ■

Пашковская Н.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Псевдотиреоидная дисфункция в клинической практике: как избежать диагностических ошибок

Резюме. В лекции приведены современные сведения о синдроме псевдотиреоидной дисфункции (нетиреоидных заболеваний). Представлены данные литературы о возможных причинах и механизмах развития нарушений тиреоидного гомеостаза при различных физиологических и патологических состояниях. Выделены и охарактеризо-

ваны возможные типы псевдотиреоидной дисфункции. Раскрыты вопросы диагностических особенностей, дифференциальной диагностики и обозначены перспективы лечения синдрома нетиреоидных заболеваний.

Ключевые слова: псевдотиреоидная дисфункция; синдром нетиреоидных заболеваний; тиреоидные гормоны

N.V. Pashkovska

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors

Abstract. The lecture provides modern information about euthyroid sick syndrome (non-thyroidal illness syndrome). Data are presented on the possible causes and mechanisms of thyroid homeostasis disorders under various physiological and pathological conditions. The possible types of pseudothyroid dysfunc-

tion are identified and characterized. The issues of diagnostic features, differential diagnosis are revealed and prospects for the treatment of non-thyroidal illness syndrome are outlined.

Keywords: pseudothyroid dysfunction; non-thyroidal illness syndrome; thyroid hormones