

Субклінічний гіпо- й гіпертиреоз. Спостерігати не можна лікувати

Доповідь з такою інтригуючою назвою представила **Юлія Булдігіна**, кандидат медичних наук (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», м. Київ) в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» (21–22 лютого 2019 р., Київ).

«Лікування «аналізів», а не конкретного захворювання у конкретного пацієнта — це больова точка сучасної ендокринології, — констатувала спікер. — Спостерігати не можна лікувати. Мусимо чітко визначити, в якому місці поставити кому при субклінічній патології щитовидної залози».

Субклінічний гіпотиреоз

Діагностична градація рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) представлена в **табл. 1**.

Таблиця 1. Діагностична градація рівнів ТТГ

ТТГ, мОд/л	Тироксин (Т4)	Трийодтиронін (Т3)	Діагноз
<0,1	↑↑	↑	
0,1–0,4	Норма	Норма	Субклінічний гіпертиреоз
0,4–2,5	Норма	Норма	Нормальні референтні значення
>2,5–4,0	Норма	Норма	Субклінічний гіпотиреоз
4,1–<10,0	Норма	Норма	
>10,0	↓		

Слід пам'ятати, що рівень ТТГ інтегрально відображає варіабельний рівень Т4 протягом 2 міс. Загальна тенденція до зниження рівня Т4 та його періодичні падіння нижче норми (навіть короточасні) призводять до підвищення концентрації ТТГ.

Субклінічний гіпотиреоз — це стійке підвищення рівня ТТГ на фоні нормальних значень тиреоїдних гормонів. Термін «стійке підвищення» означає неодноразове визначення збільшеного рівня ТТГ (щонайменше у 2 рази). Субклінічний гіпотиреоз може виникати на фоні аутоімунного тиреоїдиту, післяродового тиреоїдиту (гіпотиреоїдна фаза); оперативних втручань на щитовидній залозі (гемітиреоїдектомія); дефіциту надходження йоду.

«Нерідко передумовою встановлення цього діагнозу є помилка лабораторії. В Інституті ендокринології та обміну речовин використовується радіоізотопний метод дослідження, що вважається золотим стандартом лабораторної діагностики, тож ми маємо можливість перевіряти дані приватних лабораторій. Щонайменше кілька разів на тиждень виявляємо помилки в наданих ними результатах», — повідомила спікер.

Чи небезпечний субклінічний гіпотиреоз? Вчені провели багато досліджень, щоб дати відповідь на це запитання. У 38–56% пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом діагностують депресію (Haggerty G. et al., 1993; Kraus R.P. et al., 1997); цей стан частіше відзначали у жінок похилого віку, а його наявність асо-

ціювалася з вищою частотою атеросклерозу аорти (Hak A.E. et al., 2000). Субклінічний гіпотиреоз здатний зумовити безпліддя, а якщо на фоні такого стану все ж виникла вагітність, це загрожує порушенням розвитку нервової системи у плода. У разі аутоімунного тиреоїдиту з вузловими утвореннями та/чи дифузного зобу субклінічний гіпотиреоз може спровокувати збільшення їх у розмірі.

Чи варто лікувати субклінічний гіпотиреоз? — ключові аргументи для відповіді на це складне запитання згруповані в **табл. 2**.

Таблиця 2. Чи варто лікувати субклінічний гіпотиреоз?

Аргументи «за»	Аргументи «проти»
<ul style="list-style-type: none"> Зростання рівня ТТГ свідчить про зниження рівня продукції тиреоглобуліну. Субклінічний гіпотиреоз часто асоціюється з функціональними порушеннями з боку багатьох органів і систем, які можна усунути за допомогою терапії L-тироксином. Субклінічний гіпотиреоз супроводжується підвищенням віддаленого ризику розвитку деяких захворювань. Лікування субклінічного гіпотиреозу не спричиняє ускладнень і є відносно дешевим. Існує висока ймовірність прогресування субклінічного гіпотиреозу в маніфестний. Вірогідність спонтанної ремісії субклінічного гіпотиреозу відносно низька. Субклінічний гіпотиреоз у період вагітності супроводжується підвищеним ризиком для плода 	<ul style="list-style-type: none"> Значна частина пацієнтів не відчуває покращення самопочуття на тлі лікування. У багатьох осіб не вдається досягти нормалізації показників, які пов'язують із субклінічним гіпотиреозом (дисліпідемія, депресія). Лікування передбачає пожиттєвий прийом медикаментозних засобів. Проводити терапію субклінічного гіпотиреозу найскладніше в тій групі пацієнтів, у якій він діагностується найчастіше (пацієнти похилого віку із захворюваннями серця). Субклінічний гіпотиреоз — занадто поширений стан. Досліджень, присвячених визначенню доцільності лікування цього стану, виконано мало, не всі з них досконалі за якістю, а отримані результати досить суперечливі

Лікувати, не можна спостерігати

Терапію призначають, якщо субклінічний гіпотиреоз діагностують:

- у осіб із підтвердженим аутоімунним тиреоїдитом;
- при плануванні вагітності та на фоні вагітності;
- за наявності верифікованого післяпологового тиреоїдиту;
- після резекції щитовидної залози;
- після радіойодотерапії;



- після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови/шиї;
 - в осіб із клінічними проявами дисліпідемії чи афективними розладами (депресивні стани).
- Принципи лікування субклінічного гіпотиреозу такі ж, як у разі маніфестного.

При субклінічному гіпотиреозі початкова доза L-тироксину становить близько 1 мкг/кг маси тіла. Згодом, відповідно до швидкості прогресування захворювання, яке спричинило субклінічний гіпотиреоз, дозу препарату слід підвищувати до повної замісної (1,6–1,8 мкг/кг). У хворих, які отримують замісну терапію субклінічного гіпотиреозу, потрібно визначати рівень ТТГ через 4–8 тиж після початку терапії чи після зміни дози L-тироксину.

Після того, як була підібрана адекватна замісна доза L-тироксину, контрольне визначення рівня ТТГ рекомендується спочатку з інтервалом 6, а потім 12 міс (або частіше, якщо того вимагає клінічна ситуація).

Субклінічний гіпотиреоз у період вагітності

Мета лікування субклінічного гіпотиреозу у період вагітності — підтримання рівня ТТГ в рамках референтних значень для вагітних (табл. 3).

Таблиця 3. Референтні значення для вагітних за наявності порушень з боку щитовидної залози*

Триместр вагітності	Рівень ТТГ у крові, мОд/л (або МОд/л, або мкМОд/л)	
	АТА**	ЕТА***
I	0,1–2,5	0,1–2,5
II	0,2–3,0	0,2–3,0
III	0,3–3,0	0,3–3,5

*Гіпотиреоз (маніфестний/субклінічний), тиреоїдит з еутиреозом;

**АТА — Американська тиреоїдна асоціація;

***ЕТА — Європейська тиреоїдна асоціація.

Вагітним із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ 2,5–10 мОд/л при нормальному рівні Т4) і наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) показана замісна терапія L-тироксину. «Доцільно було би внести в рекомендації і визначення антитіл до тиреоглобуліну. Жінка може не бути носієм АТ-ТПО, однак мати тиреоїдит, спричинений антитілами до тиреоглобуліну. Тому оцінювати слід обидва види антитіл», — уточнила Юлія Валеріївна.

Пацієнткам із субклінічним гіпотиреозом, які отримують замісну терапію і планують вагітність, до зачаття необхідно оптимізувати замісну терапію таким чином, щоб рівень ТТГ був <2,5 мОд/л.

Рекомендації стосовно лікування субклінічного гіпотиреозу (АТА, 2017):

- особи, які мають АТ-ТПО:
 - ТТГ > референтних значень: L-тироксин рекомендований;
 - 2,5 < ТТГ < референтних значень: L-тироксин розглядається;
 - ТТГ < 2,5: L-тироксин не рекомендований.
- особи, які не мають АТ-ТПО:
 - ТТГ > референтних значень: L-тироксин рекомендований;
 - референтні значення < ТТГ < 10: L-тироксин розглядається;
 - ТТГ < референтних значень: L-тироксин не рекомендований.

«Неоднозначним моментом є опція призначення L-тироксину АТПО-негативним пацієнткам, в яких концентрація ТТГ вище референтних значень, але <10 мОд/л. Фактично це лікування «аналізу», особливо з огляду на те, що на рівень ТТГ у вагітних впливає рівень естрогенів, хоріонічного гонадотропіну, наявність гінекологічної патології. Консультуючи цих пацієнток, варто направляти їх до акушера-гінеколога. І не забувати про йодопрофілактику у період вагітності», — прокоментувала доповідач.

Субклінічний гіпотиреоз у людей похилого віку

Рекомендується скринінг гіпотиреозу серед пацієнтів віком старше 60 років. Основна його причина — аутоімунний тиреоїдит, у цій віковій групі домінує атрофічна форма.

При рівні ТТГ 4,5–10 мОд/л рішення про замісну терапію приймається індивідуально на підставі таких факторів, як симптоми гіпотиреозу, наявність АТ-ТПО, верифікація ішемічної хвороби

серця, серцевої недостатності та факторів серцево-судинного ризику.

Показання для замісної терапії при субклінічному гіпотиреозі:

- верифікований аутоімунний тиреоїдит;
- перенесена резекція щитовидної залози;
- стан після радіоїодотерапії;
- стан після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови/шиї;
- наявність ознак дисліпідемії чи афективних розладів (депресивні стани).

Серед можливих ускладнень лікування — посилення ішемії міокарда, інфаркт міокарда, виникнення аритмій, раптова смерть. Цільовий рівень ТТГ — 4,0–8,0 мОд/л.

Субклінічний гіпертиреоз

«Субклінічний гіпертиреоз нагадує початок шторму. Це передвісник того, що може насуватися виражений тиреотоксикоз, — метафорично описала порушення доповідач. — А перевести його в повний штіль можна за допомогою вдалої діагностичної та лікувальної тактики».

У 2015 р. ЕТА опублікувала рекомендації щодо ведення субклінічного гіпертиреозу; тактика при цьому порушенні розглядається і в рекомендаціях АМА 2016 р.

Згідно з документом ЕТА, при зниженому або гранично низькому рівні ТТГ його необхідно повторно оцінити через 2–3 міс, оскільки субклінічний гіпертиреоз визначається як стійке зниження ТТГ.

Моніторинг рівня ТТГ в динаміці дозволяє виключити більшість захворювань, перебіг яких поєднаний із деструктивним тиреотоксикозом, оскільки його тривалість при цьому вимірюється зазвичай кількома місяцями. Завжди потрібно визначати етіологію тиреотоксикозу (рівень АТ-ТТГ, ультразвукова діагностика, інколи — сцинтиграфія).

Субклінічний гіпертиреоз може бути спричинений вагітністю, фолікулярним раком щитовидної залози, автономною аденомою, надмірним поглинанням йоду, тиреоїдитом, хворобою Грейвса, передозуванням L-тироксину.

Визначення рівня ТТГ використовується для оцінки тяжкості субклінічного тиреотоксикозу та його градації:

- 1-й ступінь (ТТГ 0,1–0,39 мОд/л);
- 2-й ступінь (ТТГ < 0,1 мОд/л).

При зниженому чи гранично низькому ТТГ його рівень слід повторно оцінити через 2–3 міс, оскільки субклінічний гіпертиреоз визначається як стійке зниження ТТГ.

Субклінічний гіпертиреоз 2-го ступеня провокує посилення ішемії міокарда, фібриляцію передсердь, аритмії, зниження толерантності до фізичних навантажень; він асоційований із підвищенням кардіоваскулярної смертності, збільшенням частоти переломів шийки стегна. Остеопенія вираженіша у жінок у постменопаузальний період, ніж у чоловіків і жінок у пременопаузальний період.

Електрокардіографія, холтеровське моніторування і доплерівська ехокардіографія рекомендуються з метою оцінки серцевого ризику і стану серця/судин в окремих пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом 2-го ступеня, зокрема у пацієнтів з аритміями, ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю (ЕТА, 2015). В окремих пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом 2-го ступеня в ряді випадків можна використовувати денситометрію і визначення маркерів кісткового обміну (ЕТА, 2015).

Терапія у пацієнтів похилого віку із субклінічним гіпертиреозом

Лікування рекомендується пацієнтам віком від 65 років із субклінічним гіпертиреозом 2-го ступеня з метою зниження ризику його несприятливих наслідків, таких як прогресування до маніфестного тиреотоксикозу, підвищення загальної смертності і смертності від ішемічної хвороби серця, фібриляція передсердь, переломи нехребцевої локалізації.

Лікування субклінічного гіпертиреозу 1-го ступеня в осіб віком старше 65 років рекомендується для запобігання фібриляції передсердь (зокрема в осіб із супутніми захворюваннями серця, діабетом, нирковою недостатністю, інсультом і транзиторними ішемічними атаками в анамнезі, а також факторами ризику інсульту, серцевої недостатності, патології коронарних і периферичних артерій).

Активне лікування показано при стійкому субклінічному гіпертиреозі та рівні ТТГ <0,1 мОд/л усім особам:

- віком ≥ 65 років;
- при наявності факторів серцево-судинного ризику;
- із захворюваннями серця та остеопорозом;
- жіночої статі в постменопаузальний період, які не отримують замісної гормональної терапії чи бісфосфонатів;
- при наявності симптомів тиреотоксикозу.

Яку тактику ведення пацієнтів похилого віку із субклінічним гіпертиреозом краще вибрати — лікувати чи спостерігати? Ключові рекомендації ETA (2017) і ATA (2015) з цього приводу наведено в табл. 4.

Таблиця 4. Аргументація вибору тактики ведення пацієнтів похилого віку із субклінічним гіпертиреозом (згідно з рекомендаціями ETA, 2017, і ATA, 2015)

Лікувати	Спостерігати
<ul style="list-style-type: none"> • Стієке зниження ТТГ (субклінічний гіпертиреоз 1–2-го ступеня) + антитіла до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ) та/чи поглинання йоду за даними сцинтиграфії • При стійкому зниженні ТТГ (субклінічний гіпертиреоз 1-го ступеня) в осіб віком ≥ 65 років • При стійкому зниженні ТТГ <0,1 мОд/л в осіб віком <65 років навіть при відсутності факторів ризику • Активне лікування рекомендується при стійкому субклінічному гіпертиреозі 2-го ступеня і рівні ТТГ <0,1 мОд/л у таких ситуаціях усім пацієнтам віком ≥ 65 років із наявністю факторів ризику 	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти віком <65 років із субклінічним гіпертиреозом 1-го ступеня без ознак патології щитовидної залози, з нормальною частотою серцевих скорочень і мінеральною щільністю кісткової тканини за відсутності факторів кардіоваскулярного ризику та остеопорозу • Пацієнти молодого віку зі зниженим, але таким, що визначається, рівнем ТТГ (субклінічний гіпертиреоз 1-го ступеня), тому що відсутнє підтвердження переваг такого лікування

Якщо пацієнт не отримує лікування з приводу стійкого субклінічного гіпертиреозу, йому необхідно кожні 6–12 міс визначати рівні ТТГ, вільного Т4, вільного Т3, а також оцінювати їх концентрацію при появі симптоматики тиреотоксикозу (ETA, 2015). У пацієнтів із фібриляцією передсердь у зв'язку із субклінічним гіпертиреозом необхідна профілактика тромбоемболії (ETA, 2015).

«На фоні тривало існуючого багатовузлового зоба часто виникає токсична аденома. Її може спричиняти дефіцит йоду. Хворим

варто рекомендувати споживання йодованої солі, профілактичних доз йодовмісних комплексів. Але зважати на те, що і надлишок йоду інколи викликає токсичну аденому», — акцентувала увагу аудиторії доповідач.

Тиреостатики — засіб вибору в лікуванні пацієнтів молодого віку з хворобою Грейвса, перебіг із субклінічним гіпертиреозом 2-го ступеня, і у пацієнтів віком ≥ 65 років із хворобою Грейвса, перебіг якої проходить із субклінічним гіпертиреозом 1-го ступеня, оскільки ймовірність ремісії хвороби Грейвса після 12–18 міс терапії тиреостатиками досягає 40–50%.

Тіамазол у низьких дозах (5–10 мг/добу) при необхідності застосовують для швидкого відновлення еутиреозу при субклінічному гіпертиреозі. Перед призначенням препарату слід провести загальний аналіз крові та оцінити рівень печінкових трансаміназ.

Хірургічне лікування рекомендується пацієнтам із субклінічним гіпертиреозом у поєднанні із зобом великого розміру, симптомами компресії, супутнім гіперпаратиреозом або при підозрі на рак щитовидної залози. За наявності тих чи інших факторів, що перешкоджають призначенню радіоактивного йоду при субклінічному гіпертиреозі 2-го ступеня, операцією вибору є тотальна тиреоїдектомія.

«Варто пам'ятати, що низький ТТГ — варіант норми у I триместр вагітності. У плаценті синтезується хоріонічний гонадотропін, який зумовлює слабку стимулювальну дію на щитовидну залозу, досягаючи максимуму на 9–10-му тижні вагітності, коли реєструється максимальне зниження ТТГ. α -Ланцюжок хоріонічного гонадотропіну ідентичний гіпофізарним гормонам, тому він впливає на щитовидну залозу як слабкий аналог ТТГ.

Також слід враховувати, що при міхуровому занеску і хоріокарциномі рівень хоріонічного гонадотропіну значно зростає, що загрожує появою тиреотоксикозу», — підсумувала Ю. Буддигіна.

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» започаткований за ініціатииви Української асоціації клінічних ендокринологів та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України». У наступних публікаціях ми продовжимо знайомити читачів з останніми новинами ендокринології, що обговорювалися в рамках Школи ендокринолога.

**Ольга Радучич,
фото Сергія Бека**

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Роль кишечного мікробіома в розвитку серцевої недостаточності

В дослідженні учених Алабамського університету в Бирмінгемі (University of Alabama at Birmingham), США, представлено нове розуміння того, як біологічне старіння і раціон харчування, багатий омега-6 жирними кислотами, впливають на стан мікробіома шлунково-кишкового тракту, а також особливості імунного відповіді на фоні острого коронарного синдрому. В експериментальному дослідженні продемонстровано, що висококалорійний раціон харчування (ВРП) і сприяє розвитку надмірної маси тіла та ожиріння у тварин визначеного віку, що призводить до дисбалансу кишечного мікробіома. Ці зміни корелюють з активацією системного запального відповіді в поєднанні з розвитком серцевої недостаточності (СН) і порушеннями профілю імунітетів.

Значимість дієтичних переваг в модуляції кишечного мікробіома і, відповідно, діапазона імунореактивності організму була відома раніше. В представленій роботі автори зосередили увагу на вивченні цього питання в зв'язку з факторами старіння організму і дієтою з переважанням жирів. В ході експериментального дослідження у лабораторних мишей виявлено, що раціон харчування, що сприяє розвитку ожиріння, також являється передумовою до дисбалансу мікробіома кишечного тракту, викликаючи ріст бактерій роду *Allobaculum*. Крім того, вказана дієта призводила до зростання частоти нейтрофілів в плазмі крові більш молодих тварин. Наряду з цим підвищенню

содержание нейтрофилов отмечено у животных зрелого возраста, получавших как стандартный рацион питания, так и обогащенный жирами и формирующий предпосылки к развитию ожирения.

Установлено, что такие факторы, как высококалорийная диета в сочетании биологическим старением, приводят к усиленной миграции нейтрофилов и изменению профиля лейкоцитов на фоне острого коронарного синдрома. Подобные нарушения у животных сочетались со структурными изменениями тканей селезенки, в том числе сокращением пула CD11b⁺ макрофагов. Наряду с этим у молодых мышей, получавших ВРП, отмечено постепенное угасание выраженности воспалительных реакций после острой коронарной ишемии, несмотря на произошедшие изменения в состоянии микробиома кишечника. Однако у животных более зрелого возраста, получавших идентичную высококалорийную диету, развитие коронарной ишемии ассоциировалось с необратимым системным воспалительным процессом, взаимосвязанным с формированием СН.

Полученные данные убедительно подтверждают взаимосвязь между ВРП и формированием воспалительной микросреды даже у молодых особей, тогда как старение организма лишь еще больше активизирует патологические процессы.

Kain V., Van Der Pol W., Mariappan N. et al. (2019) Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil: lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure. FASEB J., Feb. 15 [Epub. ahead of print].

University of Alabama at Birmingham (2019) High-fat diet and age alter microflora and cause inflammation in heart failure. ScienceDaily, Mar. 1.

Наталья Савельева-Кулик