

УДК 616.441-008.63

ЕНДОГЕННИЙ СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПЕРТИРЕОЗ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ І ЛІКУВАННЯ (З ОГЛЯДУ НА ОСТАННІ НАСТАНОВИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ТИРЕОЇДНОЇ АСОЦІАЦІЇ)

М.С. Черенько

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



Черенько Марія Сергіївна

*к.мед.н., вчений секретар
Київ, 01021, Кловський узвіз, 13-А,
Тел.: (044) 254-53-18
E-mail: mcherenko@gmail.com*

У серпні 2015 р. у журналі *European Thyroid Journal* були опубліковані настанови Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) щодо ведення пацієнтів з ендемогенним субклінічним гіпертиреозом (СГ) [1]. Для вітчизняних спеціалістів винесення такої вузької проблеми в окремих консенсус викликає питання, однак і в Сполучених Штатах Америки, і в Європі інтерес до субклінічних станів існує вже давно [3]. Ще 2011 р. у керівництві Американської тиреоїдної асоціації велика частина рекомендацій стосувалася саме цієї проблеми [2]. Проте актуальність даної теми не викликає сумнівів, адже під час проведення різноманітних конференцій та наукових засідань саме питання «пограничних» станів зумовлює найбільшу кількість дискусій. Наша клінічна практика майже щодня наводить докази некоректного лікування та обстеження такої групи пацієнтів. Ці настанови містять 30 рекомендацій стосовно діагностики, лікування та подальшого спостереження за пацієнтами з ендемогенним СГ з їх детальним обґрунтуванням та наведенням ступеня доказовості [1]. У даній публікації будуть висвітлені та прокоментовані лише найбільш принципові положення.

Сам термін «субклінічний гіпертиреоз» базується виключно на лабораторних показниках і не має клінічних критеріїв [1–3]. Такий діагноз можна встановити пацієнтам з персистуючим зниженим рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) на тлі нормальних рівнів вільного тироксину (вТ4) та вільного трийодтироніну (вТ3). Сучасні методи лабораторної діагностики дозволяють визначати

навіть такі низькі показники ТТГ, як 0,01–0,02 мОд/л, що дає змогу, в свою чергу, розділити СГ на два ступені тяжкості: 1 ступінь – ТТГ 0,1–0,39 мОд/л, 2 ступінь – ТТГ нижче межі визначення (ТТГ < 0,1 мОд/л).

До основних ендемогенних (тобто внутрішніх) причин СГ належать хвороба Грейвса або дифузний токсичний зоб (ДТЗ), токсична аденома та токсичний багатовузловий зоб. Останні частіше зустрічаються у пацієнтів старшого віку (≥ 65 років) у йододефіцитних регіонах. Поширеність СГ значно варіює залежно від вікової групи, статі та йодного забезпечення регіону й складає 0,6–2%, а у групі пацієнтів старше 70 років, що проживають у йододефіцитних регіонах, сягає 15%.

1) Встановлення діагнозу ендемогенного СГ:

- діагностувати за наявності персистуючого зниженого рівня ТТГ на тлі нормальних рівнів вТ4 і вТ3;

- повторне визначення гормонів необхідно провести через 2–3 місяці;

- виключення екзогенних причин СГ: прийом левотироксину, інших ліків, що впливають на ТТГ (допамін, аналоги соматостатину, високі дози глюкокортикоїдів, добутамін, амфетамін, бромкриптин);

- виключення фізіологічних чи транзиторних причин СГ: вагітність, тяжкі соматичні хвороби, психічні захворювання, підгострий тиреоїдит, гіпоталамо-гіпофізарні порушення.

2) Визначення етіології ендемогенного СГ:

- сцинтиграфія має проводитися в усіх випадках,

коли діагноз ДТЗ (хвороби Грейвса) є сумнівним, а також за умов наявності тиреотоксикозу та вузлового зобу;

- визначення антитіл до рецептора ТТГ (для підтвердження діагнозу ДТЗ);
- ультразвукове дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) з кольоровою доплерографією у випадках вузлових утворень у ЩЗ.

3) Визначення додаткових факторів ризику для призначення адекватного лікування:

- проведення комп'ютерної томографії шиї та грудної клітки без контрастування чи МРТ для оцінки синдрому стиснення дихальних шляхів у хворих на багатовузловий зоб великих розмірів та із синдромом компресії;
- проведення ЕКГ, холтер-ЕКГ, ЕхоКГ у пацієнтів з 2 ступенем СГ (ТТГ < 0,1 мОд/л) для оцінки серцево-судинних (СС) ризиків;
- проведення остеоденситометрії та визначення біохімічних маркерів кісткового синтезу у пацієнтів з 2 ступенем СГ (ТТГ < 0,1 мОд/л) для оцінки факторів

ризиків виникнення/прогресування остеопорозу.

4) Тактика лікування пацієнтів старшого віку (≥65 років) із СГ:

- лікування необхідне усім пацієнтам з 2 ступенем СГ (ТТГ < 0,1 мОд/л) для зниження загальної та СС смертності, зниження ризику виникнення фібриляції передсердь, частоти переломів;
- лікування пацієнтам з 1 ступенем СГ (ТТГ 0,1–0,39 мОд/л) необхідне за наявності супутніх СС захворювань (інсульт, інфаркт в анамнезі, значні СС ризики), цукрового діабету, хронічної ниркової недостатності, патології периферичних судин.

5) Тактика лікування пацієнтів середнього віку (<65 років) із СГ:

- лікування не рекомендоване пацієнтам з 1 ступенем СГ та відсутністю додаткових факторів ризику, а також суттєвих відхилень за результатами ультразвукового обстеження та сцинтиграфії ЩЗ;
- динамічне спостереження має проводитися щопівроку або у випадку появи додаткових симптомів;
- лікування слід призначати пацієнтам з 2 ступенем СГ за наявності СС ризиків або появи клінічних симптомів тиреотоксикозу, особливо у випадках позитивних персистуючих рівнів антитіл до рецепторів ТТГ.

6) Вибір методу лікування пацієнтів із СГ залежно від етіології:

- для лікування може застосовуватися будь-який метод лікування гіпертиреозу: антитиреоїдні препарати (АТП), тиреоїдектомія або радіоактивний йод (I131);

• перевагу в лікуванні АТП слід віддавати хворим на ДТЗ та СГ 2 ступеня, а також особам похилого віку із СГ 1 та 2 ступенів;

• перевагу у виборі методу лікування на користь I131 слід віддавати жінкам, що планують вагітність не раніше, ніж через 6 місяців, особам з протипоказаннями до хірургічного лікування та прийому АТП, у випадку повторних оперативних втручань, за наявності тяжких СС захворювань;

• тиреоїдектомію як основний метод лікування тиреотоксикозу слід обирати у пацієнтів з токсичною аденомою або багатовузловим зобом і СГ, у разі великих розмірів ЩЗ, у жінок, що планують вагітність раніше, ніж через 6 місяців, за підозри на злюкисний процес чи гіперпаратиреоз;

• β-адреноблокатори (пропранолол, атенолол, метопролол) мають застосовуватися в усіх пацієнтів із симптомами тиреотоксикозу (окрім виняткових випадків і наявності протипоказань), особливо в

Тактика ведення пацієнтів з субклінічним гіпертиреозом 1 ступеня

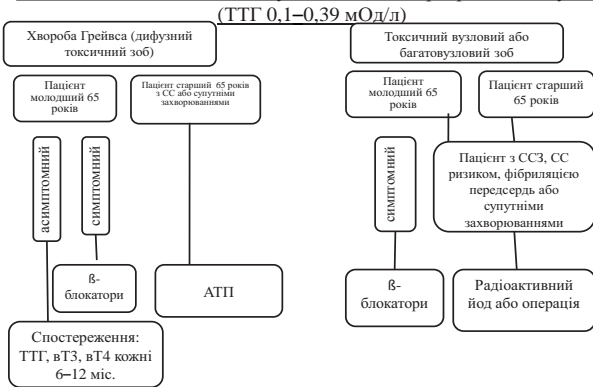


Рис. 1. Тактика ведення пацієнтів із СГ 1 ступеня.

Тактика ведення пацієнтів з субклінічним гіпертиреозом 2 ступеня

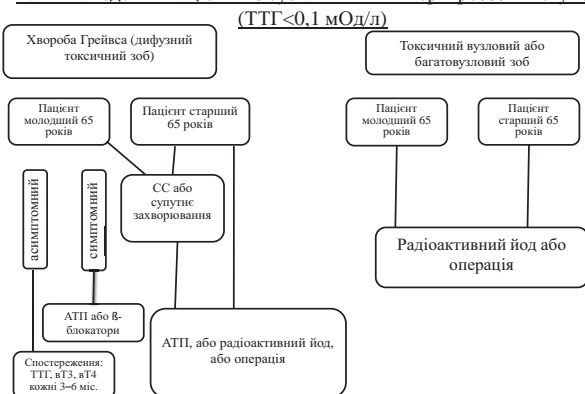


Рис. 2. Тактика ведення пацієнтів із СГ 2 ступеня.

осіб похилого віку та хворих на СС патологію, за умов частоти серцевих скорочень ≥ 90 ударів на хвилину.

7) Особливості застосування АТП:

- препаратом вибору серед АТП є тіамазол; для лікування достатньо невеликих доз у 5–10 мг з поступовою титрацією під контролем ТТГ [1, 2].

В Україні зареєстрований оригінальний препарат тіамазолу – Тирозол – виробництва компанії MerckKGaA, Німеччина, що представлений ТОВ «Такеда Україна». Препарат зареєстрований у двох дозуваннях: 5 мг і 10 мг, що спрощує підбір дози на різних етапах лікування. Тирозол дозволений до застосування вагітним і жінкам в період годування груддю в мінімально низькій ефективній дозі, що не перевищує 10 мг на добу, а також дітям віком від 3 років у початковій дозі 0,5 мг/кг маси тіла на добу та особам похилого віку з індивідуальною корекцією дози під постійним клінічним та гормональним моніторингом [4].

- перед призначенням АТП всім хворим слід провести загальний аналіз крові, визначити рівень загального білірубину та печінкових трансамініз (АТП не призначають при підвищенні рівня ферментів більш ніж у 5 разів та при рівні нейтрофілів менше 500 у мл); рутинний моніторинг даних тестів не проводять, їх повторюють тільки за наявності симптомів;

- перед призначенням АТП слід обов'язково попередити пацієнта про можливі побічні ефекти та переконати звернутися до лікаря за їх появи;

- незначні побічні ефекти (висип) зустрічаються у 5% випадків та не потребують відміни препарату, а лише призначення антигістамінних засобів. Однак якщо побічний ефект персистує, АТП відмінюють, а пацієнту пропонується хірургічне лікування або лікування I131.

8) Особливості хірургічного лікування СГ:

- обов'язковим вважається досягнення еутиреозу перед операцією за допомогою метимазолу/тіамазолу;

- обсяг оперативного втручання – тотальна тиреоїдектомія, виключення становить токсична аденома, де достатнім буде виконання лише лобектомії;

- оперативне втручання має проводитися тільки хірургом-спеціалістом (≥ 30 –100 операцій на ЩЗ на рік); ризик ускладнень в такому разі: гіпаратиреоз ($\leq 2\%$), парез гортанного нерва ($\leq 1\%$), кровотеча, що потребує реоперації (0,3–0,7%).

9) Особливості лікування СГ радіоактивним йодом (I131):

- даний метод лікування потребує попередньої підготовки АТП та β -адреноблокаторами;

- обов'язкове виконання тесту на вагітність перед лікуванням;

- пацієнтам з ендокринною орбітопатією необхідно призначати профілактичні дози глюкокортикоїдних препаратів перед лікуванням та впродовж декількох тижнів після нього;

- ефективність лікування оцінюють за рівнями вТ4 та вТ3 через 1–2 місяці.

Більш наочно тактика лікування хворих на СГ наведена на рис. 1, 2.

Найбільш дискусійними питаннями, які, власне, і стали приводом для опублікування цих настанов, є прогресування СГ та вплив нелікованого СГ на СС і скелетні ризики [3].

З цієї метою були проаналізовані декілька популяційних досліджень, що дало змогу підтвердити значний кореляційний зв'язок між рівнем супресії ТТГ і достовірністю прогресування СГ [1]. Так, погіршення тиреоїдного статусу у пацієнтів з 1 ступенем СГ (ТТГ – 0,1–0,39 мОд/л) є непоширеним явищем, що складає лише 0,5–0,7% випадків упродовж 7 років. У 25–50% пацієнтів низькі рівні ТТГ нормалізуються протягом декількох років самостійно. У групі осіб з 2 ступенем СГ ситуація достовірно відрізняється ($p < 0,001$), адже прогресування виникатиме у 20% випадків за 7 років (приблизно у 5–8% осіб щорічно). Можливими тригерними факторами погіршення ситуації виступають вагітність і стрес, призначення йодовмісних препаратів і контрастів у пацієнтів з багатовузловим зобом у йододефіцитних регіонах.

Що ж до СС ризиків, то вдалося довести збільшення достовірності виникнення фібриляції передсердь у 2–3 рази у групі пацієнтів похилого віку із СГ зі значним зростанням ризику у випадку СГ 2 ступеня, а також значне підвищення частоти виникнення серцевої недостатності у таких пацієнтів. У більшості опублікованих досліджень не знайдено підтвердження зростання ризику виникнення інсультів у пацієнтів із СГ, незважаючи на поодинокі повідомлення про такі випадки. Більшість опублікованих наукових робіт та їх мета-аналізи свідчать про зростання частоти СС та загальної смертності у пацієнтів похилого віку із СГ, особливо 2 стадії. Так само було підтверджено зростання ризику переломів шийки стегна, хребта та інших кісток у пацієнтів із СГ, особливо зі зростанням віку пацієнта та зниженням рівня ТТГ [1].

Найвагомішою рекомендацією даного керівництва є відсутність необхідності лікування молодих

пацієнтів із ТТГ 0,1–0,39 мОд/л, адже на сьогодні не існує суттєвих доказів негативного впливу такого тиреоїдного стану у цій когорті, а ризик прогресування СГ є дуже низьким [1].

Суперечливим для України залишається широке використання діагностичних та лікувальних процедур на базі радіоактивного йоду. Даний метод і досі є дуже поширеним у Сполучених Штатах Америки, проте майже не доступний в Україні для пацієнтів з доброякісною патологією ЩЗ. Така ситуація залишається майже незмінною впродовж останніх 5 років, незважаючи на світові тенденції.

Звичайно, для нашої країни дані настанови мають лише рекомендаційний характер, проте, на нашу думку, мають бути прийняті за основу ендокринологами та ендокринними хірургами для більш ефективного ведення пацієнтів із СГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Biondi B.* The 2015 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism [Text] / B. Biondi, L. Bartalena, D.S. Cooper [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2015. – V. 4. – P. 149–163.
2. *Bahn R.S.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical endocrinologists [Text] / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2011. – V. 17, N. 3. – 65 p.
3. *Wiersinga W.M.* Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? [Text] / W.M. Wiersinga // *Eur. Thyroid J.* – 2015. – V. 4. – P. 149–163.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол.

РЕЗЮМЕ

Ендогенний субклінічний гіпертиреоз: сучасні погляди на діагностику і лікування (з огляду на останні настанови Європейської тиреоїдної асоціації)

М.С. Черенько

У публікації відображені сучасні рекомендації щодо діагностики, ведення та лікування хворих на ендогенний субклінічний гіпертиреоз. Наведена

класифікація субклінічного гіпертиреозу залежно від рівня ТТГ, детально розглянута лікувальна тактика щодо таких пацієнтів, прокоментовані ризики у разі відсутності лікування такого стану.

Ключові слова: ендогенний субклінічний гіпертиреоз, тиреотропний гормон, щитоподібна залоза.

РЕЗЮМЕ

Эндогенный субклинический гипертиреоз: современные взгляды на диагностику и лечение (на основе последних рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации)

М.С. Черенько

В публикации приведены современные рекомендации по диагностике, ведению и лечению больных с эндогенным субклиническим гипертиреозом. Приведена классификация субклинического гипертиреоза в зависимости от уровня ТТГ, детально рассмотрена лечебная тактика относительно таких пациентов, прокомментированы риски в случае отсутствия лечения данного состояния.

Ключевые слова: эндогенный субклинический гипертиреоз, тиреотропный гормон, щитовидная железа.

SUMMARY

Endogenous subclinical hyperthyroidism: actual management guidelines (on the base of the latest Guidelines of European Thyroid Association)

M.S. Cherenko

In the article the latest recommendations on the management of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism are discussed. The newest classification of subclinical hyperthyroidism, based on the levels of thyrotropin, is reviewed. Treatment tactics for this group of patients is inspected. The risk factors in non-treated patients are commented.

Key words: endogenous subclinical hyperthyroidism, thyrotropin, thyroid.