

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ АМЕРИКАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ (ААКЕ) СТОСОВНО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Огляд з аналізом клінічних випадків

Редактор серії публікацій: B. A. Liang.

Опис клінічних випадків та коментар: S. Feld, J. G. Pritzker,
A. R. Lockett, M. Fendrick, C. B. Fish, L. D. Smith.

A Case-Based Review of the AACE Clinical Practice Guidelines for the
Management of Thyroid Disease. Hospital Physician, October 1996: 26-47

ВСТУП

Д-р Liang:

Пальпаторно відчутне збільшення розмірів щитовидної залози є явищем доволі поширеним: гіпертрофію різного ступеня мають до 15% людей у популяції. Такі захворювання щитовидної залози, як рак, вузли, гіпертироїдизм Грейвса, гіпотироз частіше трапляються в осіб жіночої статі. Так, захворювання, що супроводжуються тиротоксикозом (хвороба Грейвса, дифузне токсичне воло), виявили в 2,7% жінок Великої Британії. Причому частота хвороби Грейвса в жінок була в 5 разів вищою, ніж у чоловіків. Рак щитовидної залози трапляється рідко як у чоловіків, так і в жінок.

Найсерйознішими проявами захворювань щитовидної залози є гіпертироз та офтальмопатія Грейвса — патологічні стани, котрі часто йдуть в парі. Збіг у часі виникнення тироїдної патології та офтальмопатії вказує на спільні етіологічні фактори. Хоча очні симптоми можуть передувати тироїдній дисфункції, все ж таки частіше спочатку діагностують гіпертироз, а вже згодом — офтальмопатію. Таким чином, якщо явних симптомів гіпертирозу немає, офтальмопатія може залишитись непоміченою.

За даними різних досліджень, на частоту виникнення хвороби Грейвса та офтальмопатії має вплив низка соціальних факторів. Зокрема, ці хвороби частіше діагностують у теплі місяці року, що, можливо, пов'язано з непереносимістю хворими високих температур. В той же час, за даними інших досліджень, сезонність для цих захворювань не характерна. Куріння є фактором, який часто асоціюється з гіпертирозом та проявами офтальмопатії, але воно не пов'язане з іншими захворюваннями щитовидної залози. З хворобою Грейвса також асоціюються сімейна схильність до захворювань щитовидної залози та стреси. Офтальмопатію виявляють у хворих усіх вікових груп.

Ще одним зовнішнім фактором, який може викликати порушення функції щитовидної залози, є високий рівень радіації. Автоімунний тироїдит, рак щитовидної залози та інші пухлини частіше трапляються в осіб, що пережили атомне бомбардування. Як звичайно, у цій групі захворювання виникає частіше в жінок, ніж у чоловіків. Залежать від дози опромінення частота виникнення раку, аденом, вузлового вола та автоімунного тироїдиту, але для інших захворювань щитовидної залози це не характерно. Особи, що зазнали радіоактивного опромінення при випробуваннях ядерної зброї, також мають вищу частоту добро- та злоякісних пухлин щитовидної залози. Останнім часом повідомляють про зростання частоти захворювань щитовидної залози після аварії на Чорнобильській АЕС. Гіпотироз значно частіше

виявляють у хворих, котрі отримали радіаційну терапію з приводу злоякісної лімфоми, хвороби Годжкіна, злоякісних пухлин голови, шиї та молочної залози.

Гіпотироз може бути наслідком тироїдектомії та/або терапії радіоактивним йодом раку щитовидної залози, вузлів чи хвороби Грейвса. Радіоактивний йод є методом вибору в терапії тиротоксикозу (за винятком вагітних жінок), оскільки хірургічне втручання асоціюється з високою частотою ускладнень, смертності та значними матеріальними затратами. Разом з тим, частота виникнення гіпотирозу є однаковою при обидвох методах терапії, сягаючи 40% упродовж 25 років з моменту проведення лікування. Стандартним і ефективним методом лікування гіпотирозу є гормональна замісна терапія (ГЗТ) левотироксином (L-тироксинам). Однак потенційні ускладнення цієї терапії залежать від статі пацієнта. Найсерйознішим з них є зменшення щільності кісток у жінок, які отримують ГЗТ. Особливо суттєво щільність зменшується при передозуванні L-тироксину. Найчастіше уражуються шийка стегна та трохантер. Ці зміни виявлено лише у жінок; частота остеопорозу в чоловіків є традиційно меншою та й, зрештою, вони не так часто отримують ГЗТ тироїдними препаратами.

Дози ГЗТ у молодих вагітних жінок є більшими порівняно з невагітними. Дозу вагітним слід добирати індивідуально через значні метаболічні коливання в організмі, характерні для цього періоду. Після народження дитини жінки, як звичайно, повертаються до доз, котрі вони отримували до вагітності. Для жінок дітородного віку, які не хочуть вагітніти, ГЗТ не є протипоказом до застосування гормональних контрацептивів.

Виникнення післяпологового тироїдиту може призвести до розвитку тиротоксикозу з подальшим переходом у гіпотироз. Це захворювання виникає у близько 5% жінок протягом 12 місяців після пологів. Є можливість ефективного скринінгу цієї патології шляхом визначення титру антимікросомальних антитіл під час пологів; у жінок з високим титром антитіл ризик виникнення післяпологового тироїдиту є найвищим.

Врешті, захворювання щитовидної залози можуть додатково збільшувати ризик інтелектуальної деградації, особливо у людей похилого віку. Разом з тим, наявність депресії та тривоги часом приховують симптоми ураження щитовидної залози і, таким чином, хворі часто залишаються без необхідного лікування. Від 10 до 15% усіх випадків депресії зумовлені загальносоматичними захворюваннями, а результати патогістологічних досліджень матеріалу, отриманого при автопсії, вказують, що у близько 7% випадків є недіагностовані при житті пухлини щитовидної залози. Мало того, гіпотироз у людей похилого віку лише за клінічними ознаками іноді буває діагностувати дуже важко. Симптоматика в пацієнтів з еутирозом та гіпотирозом суттєво не відрізняється. Тому визначення рівня тиротропного гормону гіпофізу (ТТГ) є єдиним надійним методом, котрий дає змогу виявити пацієнтів похилого віку, у яких починається або вже розвинувся гіпотироз. Разом з тим, визначення тироксину та трийодтироніну в людей похилого віку не завжди інформативне, оскільки на рівні гормонів щитовидної залози впливає низка хронічних захворювань, що призводить до отримання недостовірних результатів. Таким чином, визначення ТТГ у людей похилого віку вважають найефективнішим методом дослідження функції щитовидної залози.

Отже, ефективна діагностика та лікування захворювань щитовидної залози залежать від багатьох факторів. Значні коливання фізіологічних особливостей, ненадійність клінічних симптомів, котрі можуть бути характерними для багатьох патологічних станів, зумовлюють необхідність звертати увагу на мікросимптоми та за-

стосовувати специфічні лабораторні дослідження при обстеженні пацієнтів з підозрою на патологію щитовидної залози. Тому практичні рекомендації, розроблені Американською асоціацією клінічних ендокринологів (ААКЕ) (табл. 1), можуть мати суттєве допоміжне значення в діагностичному процесі, не підміняючи при цьому ретельного клінічного обстеження.

Таблиця 1.
Рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААКЕ) стосовно лікування захворювань щитовидної залози.

- Намагайтесь діагностувати захворювання щитовидної залози якнайшвидше, бажано до появи очевидних клінічних проявів. Рання діагностика можлива при цілеспрямованому пошуку мікросимптомів хвороби поряд із застосуванням чутливих та надчутливих лабораторних наборів на ТТГ.
- Лікуйте субклінічний гіпотироз, запобігаючи розвитку явного захворювання з подальшим ураженням органів-мішеней. Щорічно у 5-15% пацієнтів із субклінічним захворюванням протягом року виникає явний гіпотироз.
- Хворим на гіпотироз проводьте постійну замісну терапію, застосовуючи високоякісні препарати L-тироксину. При зміні препарату на аналог іншої фірми або корекції дози в межах 6-8 тижнів повторно визначіть його рівень у крові або повторно відтитруйте препарат.
- Лікуйте субклінічний гіпертироз, запобігаючи розвитку остеопорозу та ураженню серцево-судинної системи. Частою причиною гіпертирозу є перевищення дози тироїдних препаратів при проведенні замісної терапії.
- У людей похилого віку, особливо в жінок (група ризику), проводьте скринінг з метою виявлення субклінічного гіпотирозу. Застосовуйте для цього чутливі та надчутливі набори на ТТГ¹.

¹ТТГ – тиротропний гормон.

Нормальна продукція гормонів щитовидної залози

Рисунок 1 ілюструє динаміку нормальної функції щитовидної залози і те, як ГЗТ тироїдними препаратами впливає на цю функцію. Вісь гіпофіз—щитовидна залоза регулюється за системою зворотного зв'язку. Для спрощення функцію гіпоталамуса та його взаємодію з гіпофізом з рисунку вилучено. Слід, однак, пам'ятати, що виділення ТТГ регулюється тиротропін-релізінг-гормоном (ТРГ) гіпоталамуса. Ця система працює так, щоб стимулювати щитовидну залозу до продукції тироксину (Т₄). Величина цієї продукції в дорослих складає в середньому 112 мкг/день.

Якщо здоровій людині призначити часткову ГЗТ (наприклад, 50 мкг/день L-тироксину), продукція ТТГ зменшиться і щитовидна залоза вироблятиме лише 62 мкг/день T_4 ($62+50=112$ мкг/день). Якщо здоровій людині призначити 112 мкг/день L-тироксину, продукція ТТГ знизиться до нижньої межі норми і щитовидна залоза не вироблятиме тироїдних гормонів зовсім.

Гіпотироз

Гіпотирозом називають клінічні наслідки дефіциту тироїдних гормонів. Найчастішою причиною є хронічний аутоімунний тироїдит (інша назва — тироїдит Гашімото). Серед інших причин — тиректомія та абляція щитовидної залози радіоактивним йодом. Субклінічний гіпотироз є важливою патологією, котра уражує близько 20% людей віком понад 60 років.

Рисунок 2 ілюструє еволюцію та природний перебіг хронічного тироїдиту, в тому числі зміни у виробленні гормонів щитовидною залозою (рис. 2С). Перший стовпчик рисунка 2С характеризує нормальну функцію щитовидної залози (тобто до початку хвороби), коли рівень T_4 є на верхній межі норми, а рівень ТТГ — на нижній межі норми. Другий стовпчик рисунка 2С характеризує компенсовану стадію захворювання. Рівень T_4 залишився таким же, як і до хвороби, однак ТТГ зріс з нижньої межі норми до середньонормальних значень.

З прогресуванням деструкції щитовидної залози продукція T_4 знижується, а рівень ТТГ зростає понад нормальні величини. При явному гіпотирозі рівень ТТГ є вищим за норму, а рівень T_4 — зниженим. Хронічний тироїдит може мати різноманітний перебіг, і явний гіпотироз у пацієнта може ніколи не виникнути.

Хоча гіпотироз може перебігати безсимптомно, у багатьох хворих виявляють мікросимптоми, в тому числі порушення жирового обміну, або відхилення в функціонуванні серцевої, шлунково-кишкової, нервово-психічної та репродуктивної систем. Особливості клінічної картини залежать від важкості та тривалості гормонального дефіциту, швидкості його виникнення та психологічного стану пацієнта. Назагал, у хворого можуть бути будь-які ознаки з перерахованих у таблиці 2.

Для правильної та вчасної діагностики необхідно знати мікросимптоми гіпотирозу, вміти провести детальне клінічне обстеження щитовидної залози, щоб виявити дрібні структурні зміни, котрі асоціюються з гіпотирозом, а також підтвердити клінічні знахідки лабораторними дослідженнями. Відповідно до рекомендацій ААКЕ, основним тестом для підтвердження гіпотирозу є чутливий тест на ТТГ.

Субклінічний гіпотироз характеризується нормальним рівнем T_4 та нормальним показником поглинання радіоактивного трийодтироніну (T_3) іонообмінними смолами (T_3 resin uptake — T_3RU), а також помірно підвищеним рівнем ТТГ. Клініцисти погоджуються, що більшість пацієнтів із субклінічним гіпотирозом потребують лікування. Хворі повинні отримувати високоякісні препарати L-тироксину в дозах, котрі забезпечували б рівень ТТГ у межах норми.

Гіпертироз

Гіпертирозом називають клінічний стан, зумовлений надміром в організмі тироїдних гормонів. Найчастішою причиною є дифузне токсичне воло або хвороба Грейвса (рис. 3). Серед інших причин — токсична аденома, токсичне багатовузлове воло, підгострий тироїдит та прийом надмірної дози тироїдних гормонів.

Багато хворих мають субклінічний гіпертироз, тому що їх лікують надто високими дозами тироїдного гормону. Важливими наслідками субклінічного гіперти-

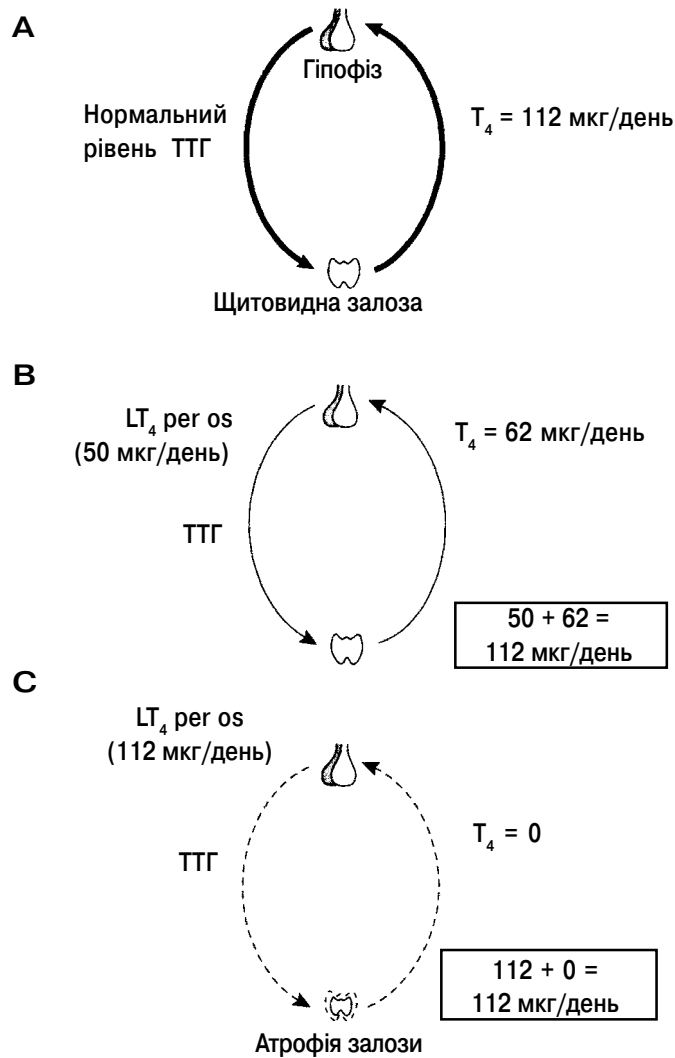


Рисунок 1.

Зміни, що відбуваються при призначенні гормонів щитовидної залози людині з нормальною тироїдною функцією: А) Нормальна продукція гормонів; В) Часткове заміщення функції нормально працюючої щитовидної залози; С) Повне заміщення функції нормально працюючої залози. LT₄ — левотироксин натрію (L-тироксин); T₄ — тироксин; ТТГ — тиротропний гормон.

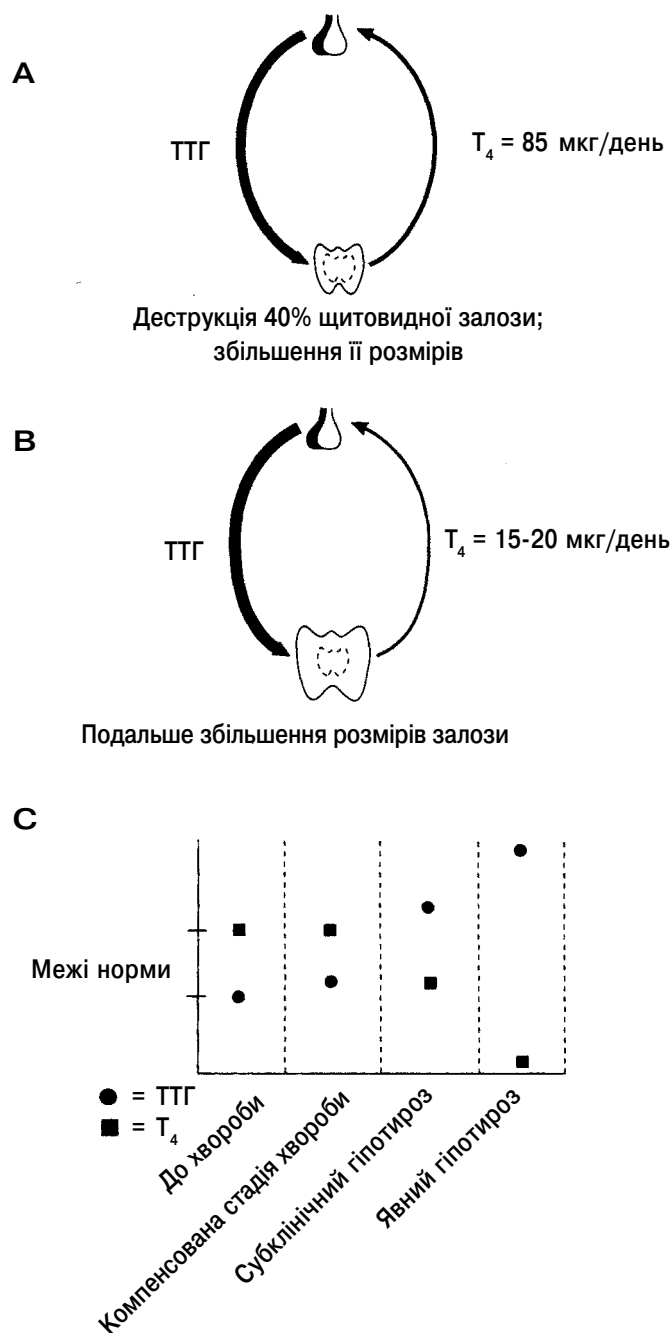


Рисунок 2.

Еволюція хронічного тироїдиту від
 А) субклінічного гіпотирозу до В) явного гіпотирозу;
 С) Динаміка рівнів тиротропного гормону (ТТГ)
 та тироксину (T_4).

розу є пришвидшення резорбції кісток (часта проблема в жінок у постменопаузальному періоді), гіпертрофія серця та миготлива аритмія. Вчасне виявлення та відповідне зменшення дози препаратів, котрі застосовують для ГЗТ, можуть запобігти цим ускладненням. У таблиці 2 перераховано часті клінічні прояви гіпертирозу. Назагал, ознаки і симптоми змінюються щодо своєї важкості, залежно від тривалості і ступеня надміру гормонів і віку пацієнта.

Правильність діагнозу ґрунтується на якісно зібраному анамнезі та результатах фізикальних обстежень, в тому числі огляді та пальпації щитовидної залози (визначають розміри, наявність вузлів та ступінь васкуляризації). Відповідно до рекомендацій ААКЕ, найефективнішим тестом для виявлення гіпертирозу є дослідження ТТГ чутливими наборами реактивів. У таблиці 2 перераховано інші тести, що їх застосовують при лабораторному обстеженні.

Відповідно до рекомендацій ААКЕ, в лікуванні хвороби Грейвса методом вибору є аблятивна терапія з застосуванням радіоактивного йоду. Лікування потребує динамічного спостереження. При цьому лікар (бажано — ендокринолог) вибирає терапевтичну дозу та спостерігає пацієнта до моменту виникнення в нього гіпотирозу, вчасно розпочинаючи ГЗТ тироїдними препаратами. Після стабілізації дози ГЗТ за хворим може спостерігати дільничний або сімейний лікар. ААКЕ вважає такий підхід до лікування найефективнішим та раціональним і який дає мінімальну частоту ускладнень.

Виражений біль у спині в жінки, що отримує ГЗТ препаратами щитовидної залози

Клінічний випадок

55-річна жінка звернулась до свого нового сімейного лікаря зі скаргами на сильний біль у спині. Її також непокоїть те, що вона “зменшується” в розмірах. У віці 20 років вона мала зріст 170 см., тепер — 165 см.

Хвора отримує ГЗТ препаратами щитовидної залози з 22-річного віку. Тоді вона тривалий час не могла завагітніти, і лікар призначив їй екстракт щитовидної залози дозою 3 грами на день. Через 4 місяці жінка завагітніла. З того часу ця доза залишалась незмінною, і, приймаючи її, пацієнтка почувала себе добре, за винятком нечастих епізодів прискореного серцебиття. Її вага залишалась стабільною, що пацієнтка пов'язувала з прийомом тироїдних препаратів.

При фізикальному обстеженні жінка виглядає худю, її зріст — 165 см. Ознаки гострого захворювання відсутні. Артеріальний тиск — 150/75 мм рт.ст., пульс — 80 уд. за хвилину, аритмічний. Серцеві скорочення аритмічні, шуми не вислуховуються. Рефлекси нормальні.

Результати лабораторних досліджень:

- Загальний аналіз крові — в межах норми;
- Лужна фосфатаза сироватки (ЛФ) — 150 Од/л (норма: 35—130 Од/л);
- Загальний T_4 сироватки — 123,5 нмоль/л (норма: 58—160 нмоль/л);
- T_3RU — 28% (норма: 25-35%);
- ТТГ сироватки < 0,01 мОд/л (норма: 0,35—4,5 мОд/л)
- Щільність кістки > -2,5 стандартного відхилення від середнього значення (у нормі до -1 стандартного відхилення від середнього значення 30-річної пацієнтки);
- Електрокардіографія: виявлено миготливу аритмію.

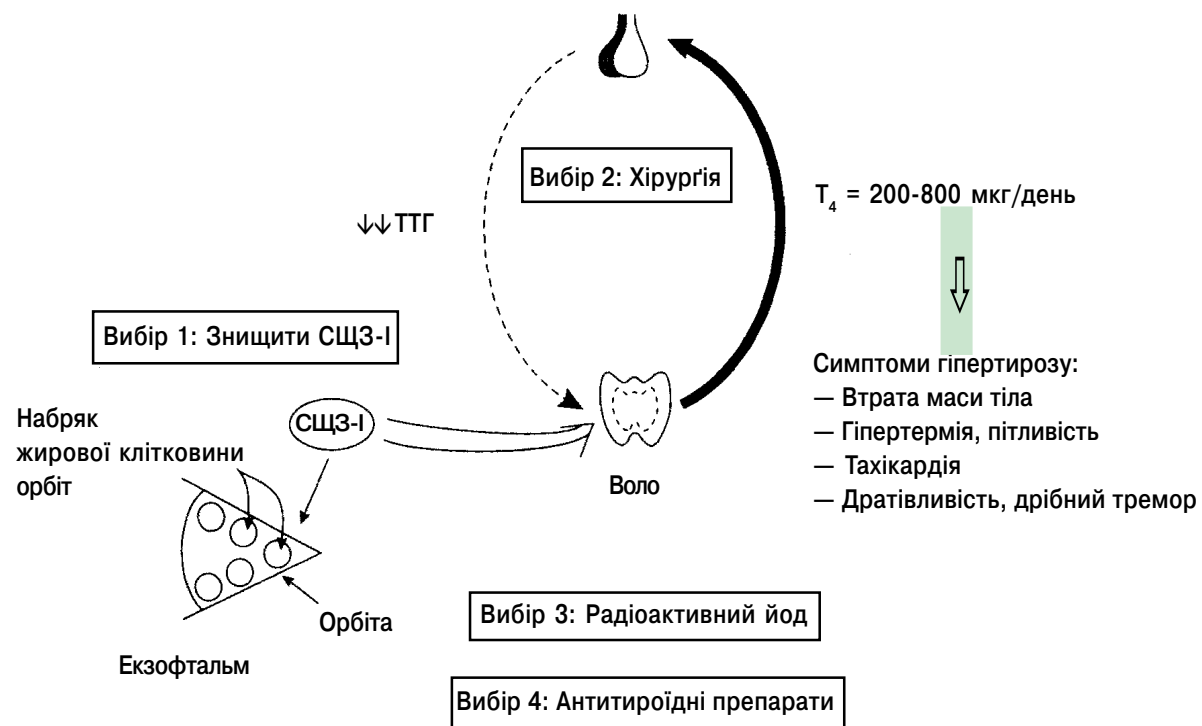


Рисунок 3.

Динаміка хвороби Грейвса та варіанти вибору терапії. Т₄ — тироксин; ТТГ — тиротропний гормон; СЩЗ-І — стимулюючі щитовидну залозу імуноглобуліни.

Лікування субклінічного гіпертирозу, зумовленого надмірною дозою тироїдних препаратів

У США багато людей отримують ГЗТ тироїдними препаратами. У частини з них доза може бути надмірною, що призводить до суттєвих віддалених ускладнень, подібних до тих, що описані в цьому клінічному випадку. Нормальні рівні T_4 та T_3RU свідчать про адекватне заміщення гормонів щитовидної залози у цієї пацієнтки. Однак ці показники не відображають рівня T_3 , а екстракт щитовидної залози містить комбінацію T_3 і T_4 . Є радіонуклідні набори реактивів для визначення T_3 (у нормі загальний рівень T_3 в сироватці — 1,0-2,7 нмоль/л). Однак у цієї пацієнтки ключове діагностичне значення має низький рівень ТТГ сироватки, що свідчить про надмірну супресію виділення ТТГ гіпофізом, викликану, очевидно, надмірною дозою ГЗТ.

Надмір тироїдних гормонів призводить до посилення резорбції кістки, зниження її щільності і, зрештою, до остеопорозу. Відповідно до критеріїв ВООЗ, ця пацієнтка має клініку остеопорозу, що частково зумовлено прийомом тироїдних препаратів. Надмірна тироїдна ГЗТ має також і кардіотоксичний ефект. Характерним симптомом гіпертирозу є миготлива аритмія.

Якщо встановлено, що доза ГЗТ є надто високою, її слід знизити так, щоб рівень ТТГ повернувся до меж норми. *ААКЕ не рекомендує застосовувати комбіновані тироїдні препарати для ГЗТ, обстоюючи застосування якісних препаратів L-тироксину.* Дозу гормону добирають так, щоб рівень ТТГ був у межах норми.

Правила проведення тироїдної ГЗТ у випадках “ймовірного” гіпотирозу

Цей клінічний випадок ставить низку нелегких запитань стосовно ГЗТ тироїдними препаратами. Як звичайно, коли пацієнт говорить лікарю, що він отримує ГЗТ тироїдними препаратами з приводу “гіпотирозу, діагностованого в минулому”, виникає питання: чи справді у нього був гіпотироз? Як слід обстежувати цих пацієнтів, щоб визначитись стосовно подальшої терапії?

Відповідно до рекомендацій ААКЕ, не слід припиняти тироїдну ГЗТ та призначати радіоізотопні методи обстеження. Очевидно, слід вважати, що попередній лікар мав рацію, і продовжувати ГЗТ тироїдними препаратами. Правильність цього припущення може бути підтверджена дослідженням титру антитироїдних антитіл, котрі свідчать про існування хронічного тироїдиту. Якщо пацієнт отримував ГЗТ понад 1 рік і постало питання про припинення терапії, важливо знати, що відновлення пригніченої осі гіпофіз—щитовидна залоза може тривати від 6 тижнів до 3 місяців. Тому в пацієнта, що отримує ГЗТ і є в стані еутирозу, при відміні тироїдної ГЗТ може розвинутихся транзиторний гострий гіпотироз.

Продовження — в наступному числі журналу

Переклад *Ігоря Грицюка*

Reprinted with kind permission of “Hospital Physician”