

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 15, № 8, 2019

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 8, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

*З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:*

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975*

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою Вищого державного навчального за-
кладу ІV рівня акредитації «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України від 28.11.2019 р., протокол № 4*

Українською, російською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 19313-9/113 ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 06.09.2012 р.*

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,46
Тираж 3000 прим. Зам. 2019-iej-104.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»
<http://iej.zaslavsky.com.ua>*

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Лучицький Є.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Мітченко О.І. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Н.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Поворознюк В.В. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Полторак В.В. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко В.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Редакційна рада

Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Республіка Узбекистан)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)	Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)	Prof. Tatoń J. (Варшава, Польща)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Holick M. (Бостон, США)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

*Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович*

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2019
© Заславський О.Ю., 2019



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 15, № 8, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (28.11.2019, Protocol № 4)

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,46
Circulation 3000. Order 2019-iej-104.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board

of the International Journal of Endocrinology)

http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Poligrafservice PJSC,

Chervoni Riady Str., 14, Kharkiv, 61012

Editor-in-Chief

Volodymyr Ivanovych Pankiv

Science Editor

Taras Mykolaiovych Boychuk

Editorial Board

Bobyriova L. Ye. (Poltava)	Luchytskyi Ye. V. (Kyiv)
Bolshova O. V. (Kyiv)	Mankovsky B. M. (Kyiv)
Bondarenko V. O. (Kharkiv)	Mitchenko O. I. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V. S. (Vinnytsia)	Pasiechko N. V. (Ternopil)
Veselovska Z. F. (Kyiv)	Pashkovska N. V. (Chernivtsi)
Vlasenko M. V. (Vinnytsia)	Pertseva T. O. (Dnipro)
Gendeleka H. F. (Odesa)	Povorozniuk V. V. (Kyiv)
Goncharova O. A. (Kharkiv)	Poltorak V. V. (Kharkiv)
Didushko O. M. (Ivano-Frankivsk)	Reznikov O. H. (Kyiv)
Zelinska N. B. (Kyiv)	Sergienko V. O. (Lviv)
Ivashchuk O. I. (Chernivtsi)	Sergienko O. O. (Lviv)
Karachentsev Yu. I. (Kharkiv)	Sirenko Yu. M. (Kyiv)
Kyryliuk M. L. (Kyiv)	Skrypnyk N. V. (Ivano-Frankivsk)
Kozakov O. V. (Kharkiv)	Sokolova L. K. (Kyiv)
Komisarenko Yu. I. (Kyiv)	Tronko M. D. (Kyiv)
Korpachev V. V. (Kyiv)	Urbanovych A. M. (Lviv)
Kravchenko V. I. (Kyiv)	Khyzhniak O. O. (Kharkiv)
Kravchun N. O. (Kharkiv)	Yuzvenko T. Yu. (Kyiv)

Editorial Council

Ismailov S. I. (Tashkent, Uzbekistan)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Melnichenko G. A. (Moscow, Russia)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Mokhort T. V. (Minsk, Belarus)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Sviridenko N. Yu. (Moscow, Russia)	Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Shestakova M. V. (Moscow, Russia)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Prof. Agaçi F. (Tirana, Albania)	Prof. Szabolcs I. (Budapest, Hungary)
Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)	Prof. Tatoń J. (Warsaw, Poland)
Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Prof. Holick M. (Boston, USA)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
	Prof. Zimmet P. (Melbourne, Australia)

Executive secretaries

*Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2019
© Zaslavsky O. Yu., 2019

УДК 616.441-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191690

Маслянюк В.А. 

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Особливості діагностики та лікування вторинного гіпотиреозу

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(8):649-656. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191690

Резюме. Огляд літератури присвячений вторинному гіпотиреозу — рідкісній патології, при діагностиці та лікуванні якої виникає низка питань і труднощів. Основними причинами вторинного гіпотиреозу у дорослих є пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, а також стан після оперативного і променевого впливу на цю ділянку. Гормонально активні та неактивні макроаденоми гіпофіза є причиною розвитку набутого вторинного гіпотиреозу в більше ніж 50 % випадків. При променевої терапії пухлин головного мозку розвиток вторинного гіпотиреозу можливий через декілька років після проведеного лікування. Як і при первинному гіпотиреозі, клінічні прояви вторинного гіпотиреозу неспецифічні. Діагностика та лікування цього захворювання найчастіше ускладнюються його поєднанням з недостатністю інших тропних гормонів. Основу діагностики вторинного гіпотиреозу становлять анамнестичні дані і лабораторні показники — одночасне визначення концентрації тиреотропного гормона і вільного тироксину. Вміст вільного тироксину також використовують як основний маркер адекватності дози левотироксину при лікуванні вторинного гіпотиреозу. Результати нещодавно опублікованих праць дозволяють оптимізувати замісну терапію при вторинному гіпотиреозі, однак дотепер залишається невивченим питання використання додаткових біохімічних маркерів для оцінки адекватності замісної терапії.

Ключові слова: вторинний гіпотиреоз; діагностика; левотироксин; замісна терапія; огляд

Вторинний гіпотиреоз — клінічний синдром, який розвивається внаслідок недостатньої продукції тиреотропного гормона (ТТГ) за відсутності первинної патології самої щитоподібної залози (ЩЗ), що могла б призвести до зниження її функції. На відміну від первинного гіпотиреозу вторинний гіпотиреоз однаково часто діагностується як у чоловіків, так і в жінок; його поширеність у популяції, за різними даними, перебуває в межах від 1 : 16 000 до 1 : 100 000 населення залежно від віку та етіології [1, 2]. Виділяють вроджену і набуту форми вторинного гіпотиреозу.

Вроджений вторинний гіпотиреоз трапляється у виняткових випадках, його причиною, зазвичай, є генетичні порушення в таких генах, як TRHR, POU1F1, PROP1, HESX1, SOX3, LHX3, LHX4 і

TSHB [3]. Поширеність цієї патології, за даними неонатального скринінгу, в Нідерландах становить 1 : 16 000, в Японії та Індії (США) — 1 : 160 000 новонароджених [4–6]. Таку значну різницю можна пояснити тим, що в Японії і США програма скринінгу містить визначення концентрації ТТГ і тироксину (T_4), в той час як у Нідерландах інтерпретація співвідношення ТТГ/ T_4 проводилася з урахуванням вмісту тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ).

Набутий вторинний гіпотиреоз у дітей найчастіше розвивається при краніофарингіомі та внаслідок її хірургічного та променевого лікування [2]. За даними [7], вторинний гіпотиреоз відзначається у 75 % пацієнтів. При цьому дефіцит гормона росту спостерігається в 100 % випадків, а дефіцит гонадотропних гормонів — у 80 % випадків.

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Маслянюк Віталій Антонович, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: endocr@i.ua

For correspondence: Vitaliy Maslyanko, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

У дорослих за вкрай рідкісними винятками трапляється набутий вторинний гіпотиреоз, основними причинами якого є пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, а також стан після оперативного і променевого впливу на гіпоталамо-гіпофізарну ділянку [8]. Так, у більше ніж половині випадків причиною набутого вторинного гіпотиреозу є гормонально активні та неактивні макроаденоми гіпофіза [11]. Після променевої терапії пухлин головного мозку вторинний гіпотиреоз розвивається в 65 % випадків, причому процес іноді діагностується через значний проміжок часу після проведеного лікування [9, 10]. Такий відтермінований розвиток недостатності ТТГ є однією з причин недооцінки поширеності цієї патології.

Не менше значення має відсутність чітких і загальноприйнятих діагностичних критеріїв вторинного гіпотиреозу. Недостатність тропних гормонів, зазвичай, розвивається після променевого впливу на аденогіпофіз у сумарній дозі 20 Гр і більше. При цьому ураження тиреотрофів має дозозалежний характер. Так, упродовж п'яти років вторинний гіпотиреоз розвинувся у 9 % пацієнтів, які отримували променеву терапію в сумарній дозі 20 Гр, і у 52 % пацієнтів, які отримували променеву терапію в дозі понад 40 Гр [12].

При краніоспінальному опроміненні можливий розвиток так званого змішаного гіпотиреозу. Цей термін передбачає поєднане радіаційне ураження як гіпоталамуса, так і ЩЗ. Іншою причиною розвитку вторинного гіпотиреозу у дорослих може бути тяжка травма головного мозку. Поширеність гіпотиреозу у таких пацієнтів становить, за даними різних авторів, від 5 до 29 %, що визначається тяжкістю травми, а також часом від її моменту [13–15]. Причиною розвитку вторинного гіпотиреозу у дорослих може бути краніофарингіома: поширеність гіпотиреозу у таких пацієнтів становить близько 40 %, дефіцит гормону росту — 80–90 %, дефіцит гонадотропних гормонів — 70 % і адренкортикотропного гормону — 40 %. Оперативне лікування цих пацієнтів призводить в більшості випадків до розвитку гіпопітуїтаризму, при цьому вторинний гіпотиреоз розвивається у 78–95 % пацієнтів [8].

Нещодавно в літературі повідомлено про розвиток недостатності аденогіпофіза на тлі терапії протипухлинними препаратами з групи інгібіторів цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого антигена-4 (CTLA-4). У пацієнтів, які отримували терапію цими моноклональними антитілами, частота розвитку гіпофізиту сягає 10 % [8]. Так, гіпофізит, який розвинувся на тлі терапії іпілімумабом, характеризується множинною недостатністю тропних гормонів. У цих пацієнтів найчастіше розвивається вторинний гіпотиреоз (до 90 % випадків), рідше — вторинна недостатність надниркових залоз і вторинний гіпогонадізм [16].

Як і при первинному гіпотиреозі, клінічні прояви вторинного гіпотиреозу неспецифічні. Їх вираженість і характер залежать від етіології, тяж-

кості ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, наявності дефіциту інших тропних гормонів, а також віку пацієнта в дебюті захворювання. Найчастіше пацієнти скаржаться на загальну слабкість, біль голови, пригнічений настрій, непереносимість холоду, сухість шкіри, репродуктивні або сексуальні розлади. Вираженість симптомів при вторинному гіпотиреозі зазвичай менша, ніж при первинному [8, 17].

На думку багатьох авторів, менш виражені клінічні прояви при вторинному гіпотиреозі обумовлені наявною залишковою секрецією ТТГ, незміненою ЩЗ, а також базальною фізіологічною активністю рецептора до ТТГ [18, 19].

Ізольований вторинний гіпотиреоз трапляється вкрай рідко. В більшості випадків він супроводжується недостатністю інших тропних гормонів, що найчастіше і визначає клінічну картину [20, 21]. Послідовність розвитку дефіциту аденогіпофізарних функцій описана ще в другій половині ХХ століття і відображала відповідний на той час рівень лабораторної діагностики. Насправді ця послідовність може бути абсолютно будь-якою і залежить від використаних критеріїв у стимуляційних тестах.

Діагностика вторинного гіпотиреозу на підставі клінічної картини становить значні труднощі. Тому основну роль відіграють лабораторні методи. Зазвичай початковою точкою для обстеження пацієнта на предмет вторинного гіпотиреозу є анамнез хірургічного втручання на гіпоталамо-гіпофізарній ділянці або виявлення великої аденоми чи краніофарингіоми, які потенційно можуть призводити до гіпопітуїтаризму.

Класичним лабораторним критерієм діагностики вторинного гіпотиреозу є поєднання низької концентрації ТТГ і низького вмісту T_4 в сироватці крові. Однак зазначена ситуація, як з'ясувалося наприкінці минулого століття, далеко не єдиний можливий варіант. Концентрація ТТГ при вторинному гіпотиреозі може бути як низькою, так і нормальною і навіть дещо підвищеною. В останньому випадку визначений імунометричним методом ТТГ не має біологічної активності, оскільки перебуває в глікозилізованому стані [17, 22]. До складу ТТГ входять три N-кінцеві ланцюги (2 — на α -субодиниці та 1 — на β -субодиниці), які в процесі трансляції глікозилюються за допомогою спеціальних трансфераз. Отримано дані про те, що механізм негативного зворотного зв'язку в системі «гіпофіз — ЩЗ» реалізується, зокрема, шляхом зміни активності цих трансфераз. Тобто тиреоліберин (тиреотропін-рилізінг-гормон — ТРГ), регулюючи біосинтез ТТГ, впливає на вивільнення ТТГ і посттрансляційний процесинг його олігосахаридних ланцюгів. Таким чином знижується як кількість синтезованого ТТГ, так і його біоактивність.

При вторинному гіпотиреозі за умов зниженої біологічної активності ТТГ (низьконормальна або низька концентрація вільного T_4 при нормальному

або високому вмісту ТТГ) тривале призначення ТРГ може призводити до відновлення біологічної активності ТТГ. Присутність ТРГ необхідна для біосинтезу ТТГ, комплементарного рецептора на тиреоциті [23, 24]. Отже, висококонормальний ТТГ або навіть високий вміст ТТГ при низькій концентрації вільного T_4 притаманні для ураження на рівні гіпоталамуса [22, 25].

Основним критерієм діагностики вторинного гіпотиреозу є вміст вільного T_4 . Дослідження концентрації в крові загального T_4 недоцільне, оскільки вона залежить від умісту ТЗГ, який, в свою чергу, доволі мінливий. Так, концентрація ТЗГ знижується з віком, при призначенні андрогенів чи естрогенів, збільшується під час вагітності, при прийомі оральних контрацептивів і тамоксифену. Крім того, зміна концентрації ТЗГ спостерігається при порушенні функції печінки, недостатньому харчуванні й інших захворюваннях [26].

З появою синтетичного тиреоліберину (1969) в діагностиці вторинного гіпотиреозу використовується стимуляційний тест із ТРГ. Попри існування різних препаратів ТРГ (підшкірних, внутрішньом'язових, ректальних, для прийому всередину), при проведенні стимуляційного тесту застосовується розчин для внутрішньовенного введення, оскільки в цьому разі може бути отримана найшвидша відповідь на стимуляцію. У сучасній версії тесту концентрацію ТТГ визначають через 20–30 і 60 хв після введення 200–500 мг ТРГ. Вважають, що концентрація ТТГ близько 10 мкОД/мл на 20–30-й хвилині тесту та її поступове зниження приблизно на 8 мкОД/мл протягом подальших 30 хв може розцінюватися як адекватна реакція. При цьому підвищення концентрації ТТГ понад 5,5 мкОД/мл також рекомендується трактувати як адекватну відповідь. У разі гіпофізарної недостатності підвищення концентрації ТТГ не відбувається або воно незначне і згладжене. При гіпоталамічній недостатності пік концентрації ТТГ відтермінований і припадає на 60-ту хвилину [27–29].

Дослідники використовують стимуляційний тест із тиреоліберином для диференційної діагностики первинного і вторинного гіпотиреозу при обстеженні пацієнтів, які отримали краніоспінальне опромінення. При цьому добовий ритм секреції ТТГ є більш значущим при діагностиці вторинного гіпотиреозу, ніж тест із тиреоліберином. Це пов'язано з тим, що навіть адекватне підвищення концентрації ТТГ на тлі тесту з тиреоліберином не дозволяє виключити наявність прихованого вторинного гіпотиреозу, пов'язаного з порушенням добового ритму ТРГ і ТТГ і відсутністю нічних піків секреції ТТГ. Автори пропонують такі критерії діагностики вторинного гіпотиреозу: порушення добового ритму секреції ТТГ; недостатній або відтермінований пік секреції ТТГ після введення ТРГ; відтерміноване зниження концентрації ТТГ після введення ТРГ. Присутність принаймні однієї з вищевказаних ознак розцінюється як критерій наявності вторин-

ного гіпотиреозу [13]. Оскільки використовувані в рутинній практиці лабораторні методи дозволяють досить точно визначити концентрацію ТТГ і вільного T_4 , то необхідність проведення стимуляційного тесту з ТРГ істотно знизилася — по суті, він є додатковим кроком у підтвердженні діагнозу вторинного гіпотиреозу.

Крім того, введення ТРГ, особливо у дітей, пов'язане з ризиком виникнення низки небажаних явищ (нудоти, гіперемії та ін.) [30]. Також слід зважати на між- і внутрішньоіндивідуальні відмінності відповіді ТТГ на введення ТРГ, відповідь також може залежати від статі, віку, адекватності синтезу інших гормонів гіпофіза, що ще більше ускладнює інтерпретацію тесту з ТРГ [31]. Отже, в основі діагностики вторинного гіпотиреозу лежить одночасне визначення концентрації вільного T_4 і ТТГ.

Як і при первинному гіпотиреозі, для лікування вторинного гіпотиреозу використовується монотерапія левотироксином, корекція дози якого традиційно здійснюється під контролем умісту вільного T_4 в сироватці крові. Визначення концентрації загального T_4 для оцінки адекватності замісної терапії в більшості рекомендацій вважається недоцільним, оскільки вміст загального T_4 більшою мірою, ніж вільного T_4 , спотворюється додатковими чинниками. Відомо, що у пацієнтів із компенсованим (за вмістом ТТГ) первинним гіпотиреозом концентрація вільного T_4 вища, ніж у здорових людей [33].

Тому можна припустити, що для підтримання реального еутиреозу пацієнтам із вторинним гіпотиреозом також потрібне досягнення більш високого вмісту вільного T_4 , ніж у референсному діапазоні. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА), метою замісної терапії при вторинному гіпотиреозі є підтримання концентрації вільного T_4 у верхній половині референсного діапазону. Гіпотетично цільовий показник концентрації вільного T_4 може бути нижчим для пацієнтів похилого віку і людей із важкими супутніми захворюваннями. Разом з тим ці рекомендації мають емпіричний характер і не підкріплюються будь-якими даними проспективних досліджень. Вони ґрунтуються на невеликих ретроспективних працях і одному нетривалому рандомізованому дослідженні, де було продемонстровано зниження маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), вмісту холестерину і креатинінази, а також зменшення вираженості симптомів гіпотиреозу у пацієнтів, які отримували відносно великі дози левотироксину і мали вищу концентрацію вільного T_4 [32].

Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА), що вийшли в 2018 році, загалом співзвучні з рекомендаціями АТА. Згідно з рекомендаціями ЕТА, при замісній терапії вторинного гіпотиреозу доза левотироксину становить близько 1,21–1,6 мкг/кг/добу для пацієнтів молодше 60 років і 1,0–1,2 мкг/кг/добу для осіб старше 60 років. При

цьому як мета терапії пропонується підтримання концентрації вільного T_4 вище від медіани референсного діапазону.

Однак для осіб віком 75 років і старше як цільовий може розглядатися нижчий (низьконормальний) рівень вільного T_4 [34]. У реальній клінічній практиці висококонормальна концентрація вільного T_4 досягається далеко не в усіх пацієнтів. За даними низки досліджень, у пацієнтів із вторинним гіпотиреозом, які отримують замісну терапію левотироксином, концентрація вільного T_4 виявилася нижче, ніж у пацієнтів із компенсованим первинним гіпотиреозом. Так, за даними [35], у пацієнтів із вторинним гіпотиреозом концентрація вільного T_4 на 2–3 пмоль/л нижча порівняно з аналогічною групою пацієнтів із компенсованим первинним гіпотиреозом. При цьому вміст вільного T_4 в групі пацієнтів із вторинним гіпотиреозом не завжди перебував у верхній половині референсного діапазону, а у 20 % пацієнтів концентрація вільного T_4 була нижче 10-го перцентилля. Відповідно постає питання про можливу надмірність дози левотироксину у пацієнтів із вторинним гіпотиреозом при підтриманні вільного T_4 у верхній третині референсного діапазону, адже вміст вільного T_4 понад 15–16 пмоль/л перевищує аналогічний показник у 30–50 % пацієнтів із первинним гіпотиреозом, компенсованим за даними ТТГ [35].

Така невизначеність закономірно призводить до питання і про вміст вільного трийодтироніну (T_3), загального T_4 та загального T_3 на тлі замісної терапії левотироксином при вторинному гіпотиреозі. Цікаві дані були отримані в невеликому проспективному дослідженні [22]. У нього були включені 37 пацієнтів із підтвердженим вторинним гіпотиреозом, які отримували замісну терапію левотироксином. Усім пацієнтам препарати левотироксину були повністю відмінені з подальшим відновленням приймання через 2 місяці. Після відміни левотироксину концентрація вільного T_4 впала нижче референсного діапазону в усіх пацієнтів, водночас як концентрація вільного T_3 , загального T_4 і загального T_3 виявилася низькою лише в 73, 57 і 19 % випадків відповідно. Концентрація ТТГ була нижче 0,2 мкОД/мл у 19 % пацієнтів, у межах референсного діапазону — у 70 % і дещо підвищена — в 11 % пацієнтів. Як зазначалося, при вторинному гіпотиреозі вміст ТТГ початково може бути зниженим, дещо підвищеним або перебувати в межах референсного діапазону. Якщо на момент діагностики вторинного гіпотиреозу концентрація ТТГ перебуває в межах референсного діапазону або підвищена, то призначення навіть малих доз левотироксину може призвести до його повної супресії [22].

Імовірно, це пов'язано з тим, що утворені при вторинному гіпотиреозі біологічно неактивні форми ТТГ пригнічуються набагато швидше, ніж нативний ТТГ [25]. У зв'язку з цим автори роблять висновки про те, що на тлі адекватної

замісної терапії вторинного гіпотиреозу вміст ТТГ повинен бути знижений у більшості пацієнтів. Повертаючись до попереднього дослідження, при поновленні в ньому прийому левотироксину в дозі 50 мкг/добу закономірно відзначалося підвищення концентрації тиреоїдних гормонів, при цьому концентрація вільного T_4 залишалася нижчою від референсного діапазону у 73 % пацієнтів, а концентрація загального T_4 , загального T_3 та вільного T_3 нормалізувалася в 75 % випадків. При призначенні повної розрахункової замісної дози левотироксину відзначалася нормалізація як загальних, так і вільних форм тиреоїдних гормонів, але у значної частини пацієнтів (8 із 37) концентрація загального T_4 перевищувала референс при нормальних значеннях вільного T_4 , вільного T_3 і загального T_3 . Отримані в цьому дослідженні дані, ймовірно, підтверджують той факт, що концентрація вільного T_4 є найчутливішим показником для оцінки адекватності замісної терапії при вторинному гіпотиреозі [36].

Неоднозначним залишається питання про розрахункову дозу левотироксину пацієнтам із вторинним гіпотиреозом. На думку деяких авторів, однак без експериментальних підтверджень, для пацієнтів молодого віку розрахункова доза левотироксину становить близько 1,3–1,6 мкг/кг маси тіла і приблизно 1,0 мкг/кг для пацієнтів старшої вікової групи [36, 37]. Оскільки ізольований вторинний гіпотиреоз у дорослих практично не спостерігається, цілком закономірно, що доза левотироксину буде залежати від наявності та ступеня недостатності інших тропних гормонів, а також проведеної замісної терапії. При призначенні замісної терапії естрогенами зазвичай слід збільшити дозу левотироксину, оскільки зростає вміст ТЗГ. Крім того, як відомо, при призначенні замісної терапії препаратами гормону росту може вперше проявитися вторинний гіпотиреоз або виникає потреба у збільшенні дози левотироксину [38]. Вважають, що гормон росту може пригнічувати периферичне перетворення T_4 в T_3 , а також справляти інгібуєчий вплив на вивільнення ТТГ.

У ретроспективному дослідженні оцінювали компенсацію вторинного гіпотиреозу і недостатність інших тропних гормонів, а також дозу левотироксину залежно від паралельно проведеної замісної терапії гіпогонадизму, гіпокортицизму і недостатності гормону росту. У дослідження було включено 108 дорослих пацієнтів, у 28 із них діагноз вторинного гіпотиреозу був встановлений у дитячому віці. В середньому доза левотироксину становила 1,6 мкг/кг на добу, не залежала від статі пацієнта, але перебувала в зворотній залежності від віку. Також було виявлено, що пацієнти з тривалим перебігом вторинного гіпотиреозу (з дитинства) потребували призначення більшої дози левотироксину порівняно з пацієнтами, в яких маніфестація хвороби відбулась в дорослому віці ($1,98 \pm 0,56$ мкг/кг

vs $1,48 \pm 0,41$ мкг/кг; $p < 0,001$). Пацієнти, які отримували замісну терапію з приводу множинної гіпофізарної недостатності, потребували призначення більшої дози левотироксину [17, 39].

Протягом останніх років були опубліковані роботи з вивчення доцільності призначення комбінованої терапії левотироксином і трийодтироніном пацієнтам із гіпотиреозом. Добре відомо, що T_4 — основний гормон, що продукується ЩЗ, і лише 10–15 мкг на добу синтезується T_3 . Однак T_3 біологічно більш активний гормон, ніж T_4 , і основним його джерелом є периферичне дейодування, здебільшого в печінці та нирках. Підґрунтям для проведення досліджень щодо застосування комбінованої терапії левотироксином і T_3 була гіпотеза про недостатнє дейодування T_4 в T_3 на тлі монотерапії левотироксином і, як наслідок, можливі переваги комбінації порівняно з монотерапією левотироксином. У більшість подібних праць включали пацієнтів із первинним гіпотиреозом, проте в дослідження [37] були включені пацієнти із вторинним гіпотиреозом. Загалом у дослідженні взяли участь 29 чоловік із гіпопітуїтаризмом, вік пацієнтів становив 52 ± 2 роки. Вони були розподілені на три групи: монотерапія левотироксином в дозі 1,0 мкг/кг маси тіла; 1,6 мкг/кг і комбінована терапія левотироксином і T_3 . Автори оцінювали показники ліпідного спектра, ІМТ, швидкість колінного рефлексу, вираженість симптомів гіпотиреозу, когнітивні функції й якість життя. Кращі результати відзначалися в групі, яка отримувала монотерапію левотироксином в дозі 1,6 мкг/кг маси тіла. При цьому концентрація вільного T_4 перебувала в них у верхній третині референсного діапазону [37]. На сьогодні недостатньо даних, які б дозволили зробити однозначний висновок про віддалені наслідки застосування різних доз левотироксину [32].

Відомо, що моделлю замісної терапії є призначення левотироксину при первинному гіпотиреозі, оскільки, визначаючи концентрацію ТТГ як контрольний параметр, фактично оцінюємо реакцію клітин-мішеней на вміст циркулюючих тиреоїдних гормонів. Цілком закономірно постає питання про оцінку (навіть при первинному гіпотиреозі) реакції на вміст тиреоїдних гормонів (тобто адекватність замісної дози) й інших клітин або тканин (наприклад, головного мозку, м'язів, жирової тканини). Звідси виникла концепція так званих периферичних маркерів ефектів тиреоїдних гормонів, до яких були віднесені такі неспецифічні параметри, як ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), глобулін, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), та інші.

При вторинному гіпотиреозі це питання набуває ще більшої актуальності, оскільки визначення концентрації ТТГ з метою оцінки адекватності терапії в цьому разі неможливе, а оцінка концентрації вільного T_4 на тлі терапії левотироксином фактично оцінює не реакцію на вміст тиреоїдних гормонів органів-мішеней, а фармакокінетику препарату левотироксину.

Тому при вторинному гіпотиреозі біохімічні (ліпідний спектр, ГЗСГ, маркери кісткового метаболізму, креатинкінази) і клінічні параметри (симптоми гіпотиреозу, якість життя, маса тіла) можна потенційно розглядати як додаткові критерії щодо оцінки адекватності терапії левотироксином. Однак слід брати до уваги те, що на концентрацію більшості з них впливають не тільки тиреоїдні гормони, але і статеві гормони, гормон росту, кортизол, — тобто вони неспецифічні та складні для інтерпретації, особливо при проведенні комбінованої терапії пангіпопітуїтаризму. Ймовірно, за винятком холестерину, інші маркери швидше будуть корисні для виявлення передозування левотироксину, ніж для підтвердження недостатньої дози.

У роботі E. Ferretti і співавт. [36] як периферичні маркери ефектів тиреоїдних гормонів використовували ліпідний профіль (загальний холестерин, ЛПНЩ, тригліцериди), активність креатинкінази, АЛТ, АСТ, АПФ, термінальної телопептидази колагену 1-го типу, вміст феритину, ГЗСГ, остеокальцину, розчинного рецептора інтерлейкіну-2 (sIL-2R). У всіх пацієнтів визначали зазначені параметри на тлі замісної терапії левотироксином, після відміни препарату і відновлення його прийому. При дослідженні біохімічних показників зміни були відзначені у вмісті вільного холестерину, холестерину ЛПНЩ, активності креатинкінази і АСТ — після припинення прийому левотироксину їх вміст і активність були вище від нормальних значень в 95, 89, 54 і 33 % випадків відповідно. При цьому збільшення активності креатинкінази є найбільш значущим ($p < 0,0001$). Концентрації ГЗСГ і маркерів кісткового метаболізму значною мірою залежали від статі та наявності/відсутності гіпогонадізму. Відповідно до отриманих даних, ці показники можна розцінювати як маркери периферичних ефектів тиреоїдних гормонів лише у чоловіків без гіпогонадізму. Крім того, концентрація остеокальцину була значно нижчою у пацієнтів, які отримували замісну терапію гідрокортизоном ($p < 0,05$). При поновленні прийому левотироксину і подальшому збільшенні дози препарату значуща кореляція спостерігалася між вмістом вільного T_3 і sIL-2R ($p < 0,0001$). Зважаючи на той факт, що вміст sIL-2R не залежить від наявності гіпогонадізму і прийому глюкокортикоїдів, автори стверджують, що він може розглядатися як маркер передозування левотироксину.

Серед додаткових інструментальних методів дослідження в літературі обговорюється можливість проведення ехокардіографії. J. Abucham і співавт. провели дослідження, метою якого було виявлення ехокардіографічних показників, які свідчать про компенсацію вторинного гіпотиреозу. У дослідження було включено 35 пацієнтів з гіпоталамо-гіпофізарними захворюваннями і 30 пацієнтів із первинним гіпотиреозом (маніфестним і субклінічним). До групи пацієнтів із гіпоталамо-гіпофізарними захворюваннями були

включені хворі як зі зниженим, так і з нормальним умістом вільного T_4 . Потім останні на підставі даних ехокардіографії були розподілені на пацієнтів у стані еутиреозу і пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Ехокардіографічні ознаки гіпотиреозу (зниження систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення скоротливої активності міокарда) були виявлені у 9 з 10 пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і у 14 з 25 пацієнтів (56 %) із гіпоталамо-гіпофізарними захворюваннями і нормальною концентрацією вільного T_4 . Далі всім пацієнтам з діагностованим гіпотиреозом (маніфестним і субклінічним) був призначений левотироксин. Після досягнення цільових показників (ТТГ у межах референсного діапазону при первинному гіпотиреозі, вільний T_4 у верхній половині референсного діапазону і нормальний вільний T_3 при вторинному гіпотиреозі) повторно проводилося ехокардіографічне дослідження. В результаті було виявлено значне поліпшення ехокардіографічних показників як у пацієнтів з первинним, так і з вторинним гіпотиреозом. Автори дійшли висновку, що ехокардіографія може використовуватися як додатковий метод контролю вторинного гіпотиреозу у пацієнтів із гіпоталамо-гіпофізарними захворюваннями [40].

Отже, попри те, що за останні роки були опубліковані результати досліджень, присвячених вторинному гіпотиреозу, потрібне подальше вивчення аспектів його діагностики та лікування. Результати проведених робіт дозволяють оптимізувати замісну терапію при вторинному гіпотиреозі, однак залишається невивченим питання використання додаткових біохімічних маркерів для оцінки адекватності замісної терапії. Слід відзначити, що залишається актуальним виділення вторинного гіпотиреозу в окреме захворювання та обговорення його замісної терапії, але в реальній клінічній практиці це доволі складно, оскільки насправді перед нами майже завжди постають пацієнти з недостатністю відразу декількох аденогіпофізарних функцій. Це проявляється у взаємному впливі дефіциту тропних гормонів на показники лабораторної діагностики, а також різноспрямованому впливі на них замісної терапії відразу декількома гормональними препаратами. На сьогодні замісна терапія недостатності тропних гормонів проводиться майже винятково емпірично: призначають фіксовані дози статевих гормонів при вторинному гіпогонадизмі, емпіричну дозу гідрокортизону — при вторинному гіпокортицизмі та визначену фармакокінетично дозу левотироксину — при вторинному гіпотиреозі. Замісна терапія дефіциту гормона росту в дорослих у реальній клінічній практиці здійснюється нечасто, але як її відсутність, так і призначення може змінити лабораторні параметри, що використовуються одночасно як для діагностики, так і для лікування. Отже, в реальній клінічній практиці діагностика і лікування гіпопитуїтаризму, невід'ємною частиною

якого є вторинний гіпотиреоз, становить багатовимірну модель з численним взаємним впливом її компонентів [39]. Нині проблема замісної терапії вторинного гіпотиреозу здебільшого все ще вирішується емпірично, і ми перебуваємо лише на початку шляху в своїх спробах її об'єктивізації.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерело фінансування. Пошуково-аналітична робота і підготовка цієї публікації здійснена на особисті кошти автора.

References

1. Diaz A, Lipman Diaz EG. *Pediatr Rev.* 2014 Aug;35(8):336-47; quiz 348-9. doi: 10.1542/pir.35-8-336.
2. Feldt-Rasmussen U, Kloze M. *Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. Endocrine.* 2016 Oct;54(1):15-23. doi: 10.1007/s12020-016-1047-x.
3. Yamada M, Mori M. *Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Dec;4(12):683-94. doi: 10.1038/ncpendmet0995.
4. Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, Suwa S, Yamagami Y. *Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid-stimulating hormone and thyroxine. Acta Paediatr.* 2002;91(2):172-7. doi: 10.1080/080352502317285171.
5. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. *Newborn screening results in children with central hypothyroidism. J Pediatr.* 2010 Jun;156(6):990-993. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.011.
6. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, et al. *Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3370-6. doi: 10.1210/jc.2006-0058.
7. Gonc EN, Yordam N, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. *Endocrinological outcome of different treatment options in children with craniopharyngioma: a retrospective analysis of 66 cases. Pediatr Neurosurg.* 2004 May-Jun;40(3):112-9. doi: 10.1159/000079852.
8. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. *Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. Nat Rev Endocrinol.* 2017 Oct;13(10):588-598. doi: 10.1038/nrendo.2017.47.
9. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. *Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med.* 1993 Jan 14;328(2):87-94. doi: 10.1056/NEJM199301143280203.
10. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA. *Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. Am J Med.* 1986 Sep;81(3):457-62. doi: 10.1016/0002-9343(86)90299-8.
11. Grunenwald S, Caron P. *Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. Pituitary.* 2015

Feb;18(1):169-75. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.

12. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989 Sep;31(3):363-73. doi: 10.1111/j.1365-2265.1989.tb01260.x.

13. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Dec;84(12):4472-9. doi: 10.1210/jcem.84.12.6097.

14. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Casanueva FF. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):151-9. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.012.

15. Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, et al. Neuroendocrine Disturbances One to Five or More Years after Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data from the German Database on Hypopituitarism. *J Neurotrauma*. 2016 Aug 15;33(16):1544-53. doi: 10.1089/neu.2015.4109.

16. Faje A. Hypophysitis: Evaluation and Management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016 Sep 6;2:15. doi: 10.1186/s40842-016-0034-8.

17. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jan;150(1):1-8. doi: 10.1530/eje.0.1500001.

18. Neumann S, Raaka BM, Gershengorn MC. Constitutively active thyrotropin and thyrotropin-releasing hormone receptors and their inverse agonists. *Methods Enzymol*. 2010;485:147-60. doi: 10.1016/B978-0-12-381296-4.00009-9.

19. Barbesino G, Sluss PM, Caturegli P. Central hypothyroidism in a patient with pituitary autoimmunity: evidence for TSH-independent thyroid hormone synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):345-50. doi: 10.1210/jc.2011-1591.

20. Hashimoto K. The etiology of isolated thyroid stimulating hormone deficiency. *Intern Med*. 1998 Mar;37(3):231-2. doi: 10.2169/internalmedicine.37.231.

21. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3068-78. doi: 10.1210/jc.2012-1616.

22. Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroidstimulating hormone. *Eur J Endocrinol*. 1994 Oct;131(4):331-40. doi: 10.1530/eje.0.1310331.

23. Persani L. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. *Thyroid*. 1998 Oct;8(10):941-6. doi: 10.1089/thy.1998.8.941.

24. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1985 Apr 25;312(17):1085-90. doi: 10.1056/NEJM198504253121703.

25. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3631-5. doi: 10.1210/jcem.85.10.6895.

26. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med*. 1994 Jul 21;331(3):174-80. doi: 10.1056/NEJM199407213310307.

27. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, Kelestimur F. Do we still need the TRH stimulation test? *Thyroid*. 2007 Jun;17(6):529-33. doi: 10.1089/thy.2006.0311.

28. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(Suppl 2):S99-S106. doi: 10.4103/2230-8210.83337.

29. Ormston BJ, Cryer RJ, Garry R, Besser GM, Hall R. Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. *Lancet*. 1971 Jul 3;2(7714):10-4. doi: 10.1016/s0140-6736(71)90005-5.

30. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Precece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5696-703. doi: 10.1210/jc.2003-030943.

31. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK, Scherer S, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. *Horm Res*. 2004;61(2):53-7. doi: 10.1159/000075239.

32. 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.

33. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):R231-R244. doi: 10.1530/EJE-17-0947.

34. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Oct;7(5):225-237. doi: 10.1159/000491388.

35. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jun;74(6):744-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03984.x.

36. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):924-9. doi: 10.1210/jcem.84.3.5553.

37. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4115-22. doi: 10.1210/jc.2007-0297.

38. Agha A, Walker D, Perry L, et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):72-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02688.x.

39. Gavrilova TA, Morgunova TB, Fadeev VV. Secondary hypothyroidism: current approaches to diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2017;(3):64-67. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-64-67. (in Russian).

40. Doin FC, Rosa-Borges M, Martins MR, Moisés VA, Abucham J. Diagnosis of subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic-pituitary disease by Doppler echocardiography. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):631-40. doi: 10.1530/EJE-11-0907.

Отримано/Received 20.09.2019

Рецензовано/Revised 05.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 28.10.2019 ■

Information about author

Vitaliy Maslyanko, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-5773-9525>.

Маслянюк В.А.

ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

**Особенности диагностики и лечения
вторичного гипотиреоза**

Резюме. Обзор литературы посвящен вторичному гипотиреозу — редкой патологии, при диагностике и лечении которой возникает ряд вопросов и трудностей. Основными причинами вторичного гипотиреоза у взрослых являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также состояние после оперативного и лучевого воздействия на эту область. Гормонально активные и неактивные макроаденомы гипофиза служат причиной развития приобретенного вторичного гипотиреоза в более чем 50 % случаев. При лучевой терапии опухолей головного мозга развитие вторичного гипотиреоза возможно спустя годы после проведенного лечения. Как и при первичном гипотиреозе, клинические проявления вторичного гипотиреоза неспецифичны. Диагностика и лечение данного заболевания зачастую осложняются его сочетанием с недоста-

точностью других тропных гормонов. Основу диагностики вторичного гипотиреоза составляют анамнестические данные и лабораторные показатели — одновременное определение концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина. Содержание свободного тироксина также используют как основной маркер адекватности дозы левотироксина при лечении вторичного гипотиреоза. Результаты недавно опубликованных работ позволяют оптимизировать заместительную терапию при вторичном гипотиреозе, однако до настоящего времени остается неизученным вопрос использования дополнительных биохимических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии.

Ключевые слова: вторичный гипотиреоз; диагностика; левотироксин; заместительная терапия; обзор

V.A. Maslyanko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Features of diagnosis and treatment
of central hypothyroidism**

Abstract. Review of literature is devoted to central (secondary) hypothyroidism, a rare disease. There is a number of questions and difficulties in diagnosis and management of this condition. The main causes of central hypothyroidism in adults are tumors of the hypothalamic-pituitary region and the state after surgical and radiation effects on this area. Hormonally active and inactive pituitary macroadenomas cause acquired central hypothyroidism in more than 50 % of cases. The development of secondary hypothyroidism is possible years after the radiotherapy for brain tumors. As with primary hypothyroidism, the clinical manifestations of secondary hypothyroidism are non-specific. Diagnosis and management of this pathology is often complicated by

its combination with the deficiency of other tropic hormones. The diagnosis of secondary hypothyroidism is based on anamnestic data and laboratory tests — the simultaneous determination of the levels of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone. The level of free thyroxine is also used as the main marker for the adequacy of levothyroxine dose in the treatment of central hypothyroidism. The results of recent studies help us to optimize replacement therapy in secondary hypothyroidism. However, the use of additional biochemical markers to assess the adequacy of replacement therapy remains unexplored.

Keywords: central hypothyroidism; diagnosis; levothyroxine; replacement therapy; review