

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНИ «БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ, АЛЕРГОЛОГІЇ
ТА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ**

**ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО
МЕНЕДЖМЕНТУ ЕНДОКРИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ
ПРАКТИЦІ**

**Матеріали науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю
8-9 червня 2017 року**



м. Чернівці, Україна, 2017

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології

Матеріали
науково-практичної інтернет-конференції
з міжнародною участю

ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

8-9 червня, 2017
м.Чернівці

м.Чернівці

Персоніфікований підхід до менеджменту ендокринних захворювань у загальноклінічній практиці // Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. – Чернівці: Медуніверситет, 2017. – 76 с.

У збірнику представлено матеріали науково-практичної інтернет-конференції «Персоніфікований підхід до менеджменту ендокринних захворювань у загальноклінічній практиці» (Чернівці, 8-9.06.2017р.) зі стилістикою та орфографією в авторській редакції. Публікації присвячені фундаментальним аспектам епідеміології, патогенезу, імунопатології ендокринних захворювань, питанням коморбідності ендокринопатій та захворювань внутрішніх органів, сучасних можливостей його діагностики та лікування, персоніфікованого підходу до менеджменту захворювань ендокринної системи.

Загальна редакція – доктор медичних наук, професор Пашковська Н.В.
Редактор – кандидат медичних наук, доцент Оленович О.А.

ЗМІСТ:

Паньків І.В.

Взаємозв'язок субклінічних функціональних розладів щитоподібної залози й метаболічного синдрому..... 5

Пашковська Н.В.

Особливості персоніфікованого підходу до ведення хворих на гіпотиреоз..... 11

Пашковський В.М., Пашковська Н.В.

Особливості ведення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету..... 23

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Абрамова Н.О., Кривич В.О.

Особливості експресії судинного ендотеліального фактору росту та інтенсивності десквамації ендотеліальних клітин у пацієнтів із метаболічним синдромом та досвід застосування селеніту натрію для корекції даних показників..... 39

Грицюк М.І.

Зміни інтерстицію нирок дослідних тварин при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті..... 40

Каспрук Н.М.

Особливості алергічного риніту з частими епізодами ГРВІ..... 42

Каспрук Н.М.

Структура алергопатології на Буковині..... 45

Коваль Г.Д.

Зміни цитокінів сироватки крові на тлі метаболічного синдрому у жінок із безпліддям..... 47

Кричун І.І., Пашковський В.М.

Показники вмісту в плазмі крові фактора некрозу пухлин альфа у хворих із загострення дискогенної поперекової радикулопатії з нормальною та надлишковою масою тіла..... 49

Ляшук П.М., Ляшук Р.П.

Патоморфоз основних тиреопатій..... 50

Масляно В.А., Курчак І.І.

Застосування препаратів альфаліпоєвої кислоти у хворих з діабетичною полінейропатією..... 53

Масляно В.А.

Частота розвитку діабетичної нефропатії залежно від тривалості цукрового діабету 2-го типу..... 54

Павлович Л.Б., Дибель О.В.

Ожиріння як чинник розвитку метаболічного синдрому..... 55

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Пашковська Н.В.

*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

Для більшості пацієнтів гіпотиреоз є постійним станом, який вимагає довічної замісної терапії, окремі аспекти якої постійно дискутуються. Зокрема, результати досліджень останніх років розкрили фізіологічне підґрунтя невдоволення деяких пацієнтів від монотерапії левотироксином (L-T₄), що посилило інтерес та дискусію в наукових колах відносно можливих альтернативних методів лікування гіпотиреозу.

На сьогодні монотерапія L-T₄ залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу згідно всіх останніх клінічних настанов [6, 13, 15]. Обґрунтування її засновано на периферичній конверсії екзогенно введеного прогормону тироксину (T₄) в його активний метаболіт трийодтиронін (T₃), а загальне визнання впродовж багатьох років пояснюється підтвердженою високою ефективністю, гарною абсорбцією (70-80%) в кишечнику, тривалим (приблизно 7 днів) періодом напіввиведення, який дозволяє зручне дозування лише один раз на день, а також низьким спектром побічних ефектів.

Замісна терапія L-T₄ має три основні цілі: забезпечення зменшення проявів симптомів гіпотиреозу, в тому числі біологічних та фізіологічних маркерів захворювання, нормалізація сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), а також уникнення передозування, особливо у літніх людей [13].

Існує кілька підходів до ініціювання терапії L-T₄. Згідно одного з них, препарат призначається у повній замісній дозі (приблизно 1,6 мкг/г маси тіла), якщо сироватковий рівень ТТГ помітно підвищений, і у більш низькій дозі (25-50 мкг) – помірно (при ТТГ ≤ 10 мОд/л).

Повна добова доза препарату може одразу призначатися особам молодого і середнього віку без супутніх захворювань, у той час як пацієнтам похилого віку та особам із серцево-судинними захворюваннями терапію починають з низьких доз із повільним підвищенням з метою запобігання виникнення серцево-судинних подій. У якості початкової дози в осіб старше 50-60 років без ІХС рекомендується призначення 50 мкг L-T₄ [6]. У пацієнтів із ІХС лікування завжди повинно починатися з низьких доз L-T₄ (12,5-25 мкг/добу) з поступовим збільшенням із урахуванням клінічних симптомів і рівня сироваткового ТТГ. Корекція дози L-T₄ здійснюється через 4-6 тижнів

(змінюється на 12,5-25 мкг/добу в той чи інший бік залежно від рівня ТТГ до досягнення еутиреозу). Після цього ТТГ слід вимірювати через 4-6 місяців, а потім щорічно для контролю компенсації.

Цільовим параметром компенсації первинного гіпотиреозу є досягнення рівня ТТГ від 0,45 до 4,12 мОд/л [6]. Ступінь прояву клінічних симптомів гіпотиреозу, таких як сухість та огрубіння шкіри, непереносимість холоду, закрепи, збільшення ваги, набряки, брадикардія, когнітивні порушення, а також зниження та подовження часу ахіллового рефлексу відрізняється у різних пацієнтів і не завжди відповідає змінам лабораторних параметрів. Крім того, практично всі вони є неспецифічними і трапляються й при інших захворюваннях, отож не можуть бути надійними самостійними критеріями компенсації гіпотиреозу, а повинні оцінюватися разом із рівнем ТТГ. Це ж стосується й тканинних біомаркерів тиреоїдних гормонів (ТГ), до яких відносять глобулін, що зв'язує статеві гормони, остеокальцин, п-телопептид, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни (а), креатинкіназу, феритин, міоглобін і такі ферменти, як активатор тканинного плазміногену, інгібітор АПФ і глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназу. Зміни цих маркерів при гіпотиреозі нерідко відбуваються в межах референтних значень, характерні для інших захворювань, отож можуть розглядатися тільки у якості додаткових критеріїв для забезпечення оптимізації замісної трапії.

При призначенні стартової дози L-T₄ необхідно враховувати вагу пацієнта, м'язову масу, наявність вагітності, етіологію гіпотиреозу, ступінь підвищення ТТГ, вік, загальний клінічний стан, в тому числі наявність серцево-судинних захворювань. Крім того, слід також з'ясувати цільовий рівень ТТГ відповідно до певної клінічної ситуації [6, 9, 13, 18].

Загальноприйнятим вважаються добові дози L-T₄ із розрахунку 1,6-1,8 мкг/кг фактичної маси тіла, хоча за результатами ряду досліджень вони можуть бути вищими для окремих груп пацієнтів і становити 2,0-2,1 мкг/кг, а у хворих на рак ЩЗ з метою супресії – 2,1-2,7 мкг/кг [12].

Має значення етіологія гіпотиреозу, яка визначає залишкову функціональну тканину ЩЗ. Зокрема, у пацієнтів після тиреоїдектомії *доза L-T₄, як правило, більше, ніж при гіпотиреозі, що виник на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [19].*

Дози L-T₄ повинні бути адекватними для максимальної нормалізації рівня ТТГ, оскільки недостатня компенсація гіпотиреозу небезпечна через негативний вплив на ліпідний профіль крові та прогресування серцево-судинних захворювань [13]. З іншого боку, терапія L-T₄, зважаючи на його

інотропні і хронотропні ефекти на серце, є потенційною причиною стенокардії у хворих з тяжкою ІХС. За цієї причини, як вже зазначалося, терапію гіпотиреозу у таких осіб починають з низьких доз препарату (за деякими рекомендаціями – навіть з 6,25 мкг/добу) із повільним підвищенням. Одночасне використання бета-адреноблокаторів може полегшити процес титрування.

За даними ряду досліджень наявність захворювань ШКТ значно обмежує можливість компенсації гіпотиреозу або супроводжується потребою більших доз L-T₄ (наприклад, при гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori* – 2,05 мкг/кг/добу проти 1,5 мкг/кг/добу в осіб без цього захворювання), а їхнє ефективне лікування, зокрема ерадикаційна терапія, веде до зниження рівня сироваткового ТТГ у хворих із нечутливістю до високих доз L-T₄ [31]. Тому в пацієнтів, у яких адекватна доза L-T₄ виявилася значно вищою, ніж очікувалося, слід враховувати наявність шлунково-кишкових розладів, зокрема таких, як асоційований з *Helicobacter pylori* гастрит, атрофічний гастрит або целиакія. Після лікування рекомендується провести повторну оцінку функції ЩЗ і, за необхідності, корекцію дози L-T₄ [13].

Потреба у дозі L-T₄ також може зростати у разі нефротичного синдрому, що супроводжується значною втратою транспортних білків (тироксинзв'язувального глобуліну, транстиретину і альбуміну).

Проблеми з психічним здоров'ям, такі як депресія, розлади особистості тощо можуть ускладнити лікування гіпотиреозу внаслідок зниження комплаєнтності пацієнтів. Вони також можуть бути причиною соматизації, симуляції або індукованого тиреотоксикозу внаслідок передозування препарату. Такі пацієнти потребують нагляду з боку психіатра (психолога), водночас повинні бути виключені всі інші чинники, які могли би стати причиною подібної симптоматики. Цілі лікування гіпотиреозу для пацієнтів з поведінковими та психічними розладами є такими ж, як і для інших хворих. Потрібно враховувати психічний стан пацієнта, якщо тяжкість симптомів не відповідає ступеню прояву лабораторно підтвердженої тиреоїдної дисфункції або іншого захворювання, або якщо стан психічного здоров'я заважає ефективній замісній терапії L-T₄.

Дослідження останніх років показали, що адекватна доза L-T₄ в окремих індивідуумів залежить від поліморфізму генів дейодиназ, що детермінують різницю у периферичному метаболізмі ТГ [38]. Проте на сьогодні генетичне тестування цих специфічних поліморфізмів дейодиназ є доступним тільки за умов наукових досліджень. Крім того, встановлено

незначний ефект варіантів гену дейодинази типу 2, які впливають на рівні гормонів ЩЗ. Тому на даний час генетичне тестування для визначення поліморфізму дейодинази 2-го типу не рекомендується в якості керівництва для вибору терапії [13].

Згідно сучасних клінічних настанов Американської тиреоїдної асоціації (ATA) рекомендується використання брендового L-T₄ або дженерика в якості альтернативи [13]. Заміна одного препарату на інший потенційно може призвести до зміни дози, тому слід уникати таких заміन. Оскільки використання різних препаратів L-T₄ може бути пов'язане зі зміною рівнів ТТГ в сироватці крові внаслідок відмінностей у засвоєнні препаратів і, відповідно, різним ступенем впливу на показники тиреоїдного гомеостазу, заміна на ідентичну сполуку L-T₄ (інша фірма-виробник або дженерик) повинна супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ в сироватці крові.

Вищезазначені рекомендації ґрунтуються на результатах проспективних, рандомізованих досліджень, згідно яких виявлена різниця у терапевтичній ефективності оригінальних препаратів та дженериків і стосуються переважно пацієнтів, для яких коливання ТТГ з виходом за рівні референтних значень є вкрай небажаними в аспекті декомпенсації гіпотиреозу та/або погіршення перебігу супутнього захворювання (діти, ослаблені пацієнти, хворі із високим ризиком раку ЩЗ, вагітні).

Відповідно до останніх клінічних настанов рекомендується приймати L-T₄ регулярно, або за 60 хв до сніданку, або перед сном (через 3 години або більше після вечірнього прийому їжі) для оптимального, послідовного засвоєння [13]. Існують роботи, якими доведено оптимальне споживання L-T₄ за 60 хв до сніданку або перед сном після щонайменше 3-годинного голодування [29, 33]. Варто зазначити, що у всіх попередніх рекомендаціях та інструкціях до препаратів дозволявся прийом препарату за 30 хв до сніданку. Виконання нової настанови може виявитися проблематичним для багатьох пацієнтів (насамперед для тих, хто навчається або працює), оскільки складно витримати годинний інтервал між пробудженням та прийомом їжі.

До препаратів, що можуть змінити поглинання L-T₄, відносять карбонат кальцію, інгібітори протонної помпи, секвестранти жовчних кислот (холестирамін і колесевелам), фосфатні сполучні речовини, сульфат заліза, алюміній-вмісні антациди, сукральфат та засоби, що нейтралізують кислоти. Тому рекомендується, за можливості, відокремити прийом L-T₄ (щонайменше на 4-години) від інших лікарських препаратів і харчових добавок, які потенційно можуть заважати всмоктуванню [13].

Призначення або відміна естрогенів та андрогенів також повинні супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ в сироватці, оскільки ці препарати можуть змінювати потребу в L-T₄ [13]. Необхідно повторно оцінити рівень ТТГ також у пацієнтів, яким призначено інгібітори тирозинкінази (протипухлинні засоби). Також рекомендується моніторинг рівня ТТГ, якщо пацієнт приймає такі препарати, як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, сертралін. Вплив зазначених препаратів на ефективність лікування L-T₄ може бути пов'язаний із дією на дейодиназну активність і, як наслідок, перетворення T₄ на T₃, на механізми подальшої деградації гормонів, а також зі зміною концентрації тироксин-зв'язувального глобуліну.

Якщо пацієнти щодня приймають однакові дози L-T₄, їх сироваткові рівні ТТГ повинні залишатися у досить вузькому діапазоні. У разі несподіваних коливань або постійно підвищених концентрацій ТТГ, незважаючи на великі дози L-T₄, потрібно з'ясувати можливі чинники, що впливають на поглинання і метаболізм L-T₄. Також слід мати на увазі, що, препарати втрачають свою ефективність по завершенні терміну придатності або при порушенні вимог до зберігання. Якщо в силу певних обставин не вдається дотримуватися режиму регулярного щоденного споживання L-T₄, пропонується варіант із зменшенням частоти прийому L-T₄ два рази на тиждень або щотижня, починаючи з дози, яка дорівнює семиразовій добовій дозі із розрахунку на кг маси тіла [35]. Водночас, незважаючи на результати досліджень, що підтверджують адекватність такої терапії, всі вони не були довгостроковими, отож немає обґрунтованих даних щодо її віддалених наслідків.

У переважної більшості пацієнтів немає побічних ефектів від застосування препаратів L-T₄, оскільки вони ідентичні молекулі, що виробляється організмом. Симптоми, які деякі пацієнти сприймають як побічну реакцію (головний біль, прискорене серцебиття, занепокоєння тощо) можуть виникати у відповідь на збільшення рівня ТГ в крові. У таких випадках рекомендується зменшити дозу L-T₄ і в подальшому титрувати її більш повільно. Іноді погане перенесення може бути пов'язано із дефіцитом заліза в організмі, що потребує адекватного лікування [3].

Як вже зазначалося, метою замісної терапії гіпотиреозу є нормалізація рівнів ТТГ (від 0,45 до 4,12 мОд/л) [6]. Водночас слід враховувати, що цей показник збільшується з віком. Зокрема, встановлено, що у здорових осіб похилого віку без тиреоїдної патології він становить 7,5 мОд/л [30]. Крім того, існують дані, згідно яких збільшення рівня ТТГ у літніх осіб вище

традиційного діапазону асоціюється із зниженням показників смертності та покращанням якості життя [25]. На основі наявних відомостей вважають доцільним підняти цільовий рівень ТТГ в сироватці крові до 4-6 мОд/л для осіб старше 70-80 років [13]. З іншого боку, окремими дослідженнями показано, що лікування препаратами L-T₄ із досягненням субнормальних рівнів сироваткового ТТГ асоціюється із триразовим збільшенням ризику розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів старше 65 років, зниженням щільності кісткової тканини і зростанням частоти переломів у жінок в постменопаузі та зростанням смертності від серцево-судинних захворювань, отож необхідно помірковано підходити до замісної терапії L-T₄ у цієї категорії пацієнтів, уникаючи передозування [16, 24, 28]. Дотримання низьконормальних значень ТТГ теоретично може мати сенс для хворих, у яких після досягнення еутиреозу залишаються такі прояви, як дисліпідемія, ожиріння, депресія або невдоволеність від терапії. Водночас обґрунтованих доказів для цього на сьогодні недостатньо, отож такий підхід не рекомендований [13].

Оскільки *вторинний (центральний) гіпотиреоз* характеризується недостатнім виробленням гіпофізом ТТГ, рівень останнього не може бути маркером компенсації захворювання, а оцінка здійснюється за рівнем вільного Т₄. При цьому метою лікування є підтримання сироваткового рівня Т₄ у верхній половині референтних значень. Водночас у пацієнтів похилого віку або із супутніми захворюваннями, які мають значний ризик ускладнень через передозування, цільове значення Т₄ може бути нижчим.

Останнім часом піднімається питання про доцільність в окремих випадках оцінки компенсації гіпотиреозу також за сироватковим рівнем Т₃. Як відомо, від 60 до 80% загальної кількості ТГ, що виробляються ЩЗ, надходить у кров у формі Т₄, який є відносно малоактивним ТГ («прогормоном»). При цьому значна частина Т₄ безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму – Т₃. Зокрема, 80-90% Т₃ продукується на периферії шляхом дейодування Т₄ за допомогою селеновмісних ензимів – дейодиназ. Вважається, що плазмовий Т₃ є основним, і, можливо, єдиним джерелом Т₃ для тканин, в яких потенційно може бути знижена дейодиназна активність і, як наслідок, розвиватися тканинний гіпотиреоз. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що різні тканини можуть мати різні концентрації Т₃, у т.ч. і за рахунок різної дейодиназної активності, тобто існує своєрідний тканинноспецифічний тиреоїдний статус, а нормалізація рівня ТТГ не забезпечує однакових рівнів Т₃ в різних тканинах [27].

Існує думка, що виявлені рядом авторів низькі рівні T_3 у циркуляторному руслі або в тканинах при нормальних значеннях ТТГ [22, 36] можуть бути причиною неможливості повного усунення симптомів гіпотиреозу. Більше того, було показано, що для досягнення нормальних значень T_3 рівні ТТГ повинні бути нижче за референтні [37]. Водночас, при проведенні досліджень в цьому напрямку не було враховано всі можливі чинники впливу на рівень T_3 , а також ряд біохімічних аспектів, не доведений зв'язок задоволення пацієнтів від лікування із нормалізацією цього показника. Слід також враховувати, що із віком не тільки зростають значення ТТГ, а й зменшуються рівні T_3 , що значно обмежує можливість досягнення нормальних значень останніх без ризику розвитку гіпертиреозу в літніх осіб [25]. Тому вважається, що на сьогодні не вистачає прямих доказів того, що незначні зниження в плазмі T_3 мають клінічно важливі наслідки. Це питання потребує додаткового вивчення [13].

На сьогодні питання коректної оцінки функції ЩЗ під час вагітності є одним з найбільш дискусійних, оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж терміну гестації.

Так, зумовлене гіперестрогенемією посилення синтезу тироксин-зв'язувального глобуліну (ТЗГ) веде до зростання рівня загальних ТГ, які на 6-8 тижні гестації перевищують показники до вагітності майже у 1,5 раза та залишаються підвищеними до пологів. Відповідно до цього відбувається зниження вільних, біологічно активних гормонів із додатковою стимуляцією ЩЗ гіпофізом за принципом зворотного зв'язку. Рівень ТТГ впродовж першого триместру вагітності значно нижчий внаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну (ХГ), який за структурою подібний до ТТГ: альфа-субодиниці цих гормонів повністю гомологічні, бета – специфічні, що дозволяє ХГ зв'язуватися з рецепторами ТТГ. Посилена продукція ХГ спричиняє підвищення рівня вільного T_4 і, як наслідок, супресію ТТГ. Оскільки продукція ХГ є максимальною на 9-11 тижні гестації, а далі поступово зменшується, рівні ТТГ, як правило, низькі у першому триместрі і зростають наприкінці вагітності. Відповідно рівень в T_4 зазвичай найвищий у першому триместрі та знижується на пізніх термінах вагітності. Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодинази 2-го типу, що здійснюють перетворення T_4 на T_3 , забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормону. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, які трансформують T_4 у реверсивний T_3 (рТЗ), а також T_3 у T_2 (дійодтирозин), тобто перетворюють ТГ на біологічно неактивні

метаболіти. При цьому відбувається дейодування ТГ матері, що дозволяє забезпечити плід додатковою кількістю йоду. Зважаючи на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду, материнський організм потребує додаткового надходження цього мікроелементу.

У результаті зазначених природних змін *інтерпретація показників функції ЩЗ у вагітних має певні особливості*. Зокрема, референтні діапазони рівнів ТТГ становлять для першого триместру вагітності 0,1–2,5 мОд/л, другого – 0,2–3,0 мОд/л, третього – 0,3–3,0 мОд/л відповідно [7, 10]. Рекомендаціями Ендокринологічного товариства (ES, 2012) [7] зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності. Так, пропонується визначення рівня загальних Т₄ і Т₃, але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референтних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Також зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину.

Хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно досягти рівня ТТГ у межах $\leq 2,5$ мОд/л. При настанні вагітності потрібно одразу збільшити дозу на 25-30% (за деякими рекомендаціями – до 50%) [14]. Існують пропозиції, згідно яких хворим на гіпотиреоз при настанні вагітності потрібно збільшити поточну дозу на дві додаткові добові дози на тиждень (тобто двічі на тиждень з інтервалом у кілька днів пацієнтка повинна приймати подвійну добову дозу) [32].

При вперше діагностованому гіпотиреозі під час вагітності рекомендується одразу призначати повну замісну дозу L-T₄. Жінкам, які були на замісній терапії L-T₄ до настання вагітності, рівень ТТГ необхідно оцінювати кожні 4 тижні впродовж перших 20 тижнів гестації і принаймні один раз протягом другої половини вагітності (між 26-м і 32-м тижнями). Якщо не було досягнуто компенсації захворювання, визначення ТТГ проводять частіше. Одразу після пологів дозу L-T₄ повертають до такої, що була до вагітності. Дослідження функціонального стану ЩЗ слід проводити приблизно через 6 тижнів після пологів [14].

Незважаючи на те, що монотерапія L-T₄ вважається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу згідно всіх сучасних клінічних настанов, останнім часом активно обговорюється питання доцільності використання комбінованої терапії препаратами Т₃ та Т₄. Справа у тому, що за різними даними частина пацієнтів з гіпотиреозом (5-10%) виявляє невдоволення від лікування навіть за умов нормалізації рівня ТТГ [4, 17]. При цьому збільшення дози L-T₄ не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії. При цьому вважається, що симптоми, які

вказують на наявність гіпотиреозу, насправді не пов'язані із гіпотироїдизмом, а є проявами супутніх патологічних станів.

Водночас, на думку ряду авторів, збереження симптомів гіпотиреозу може бути наслідком порушень тканинноспецифічної дії ТГ, що здійснюється за рахунок складних механізмів, до яких відносяться, окрім секреції гормонів ЩЗ, їх плазмове перенесення, трансмембранний транспорт, процеси активації/інактивації та взаємодії з ізоформами ядерних рецепторів та їх ко-регуляторів [5, 8]. Зниження дейодиназної активності супроводжується тяжким клітинним гіпотиреозом, адже в той час, як сироватковий рівень T_3 знижується до 30-40%, але все ще залишається в межах нормальних референтних значень, зменшення рівня T_3 в тканинах становить понад 70–80% [34]. В таких випадках терапія виключно препаратами L- T_4 ймовірно може бути недостатньо ефективною, оскільки обмежений процес утворення активного T_3 на тканинному рівні. Тому у деяких пацієнтів зберігається симптоматика гіпотиреозу навіть за умов нормалізації лабораторних показників, що може вказувати на необхідність застосування комбінованої терапії препаратами T_3 та T_4 .

Проте даних щодо можливої ролі низьких рівнів T_3 при нормальних значеннях ТТГ у невдоволенні хворих від лікування на сьогодні недостатньо.

До того ж не вистачає кінцевих доказів того, що комбінована терапія L- T_4 +L- T_3 має певні переваги над монотерапією L- T_4 . З іншого боку, у разі адекватного підбору дози L- T_4 близько 90% компенсованих пацієнтів не відчують серйозних життєвих обмежень і істотних змін самопочуття.

Слід зауважити, що з приводу цього питання у 2012 році Європейською тиреоїдною асоціацією (ЕТА, 2012) були видані окремі Рекомендації щодо використання комбінованої терапії L- T_4 +L- T_3 в лікуванні гіпотиреозу [2, 15], в яких зазначено, що такий лікувальний підхід може бути рекомендований експериментально, з наступною оцінкою ефективності впродовж 3-х місяців пацієнтам із гіпотиреозом, у яких на тлі прийому L- T_4 зберігаються скарги незважаючи на нормалізацію ТТГ та за умови виключення інших супутніх захворювань. Терапія L- T_4 +L- T_3 не рекомендована під час вагітності та при наявності аритмій. Згідно цих настанов, комбіновану терапію рекомендується починати виходячи зі співвідношення L- T_4 : L- T_3 між 13:1 і 20:1, яке є найбільш фізіологічним. При цьому рекомендується використовувати окремі таблетки L- T_4 і L- T_3 в комбінації, з урахуванням короткого періоду напіввиведення дозу L- T_3 рекомендується поділити на 2 прийоми. Оцінка адекватності комбінованої терапії L- T_4 +L- T_3 повинна здійснюватися на підставі визначення рівня ТТГ,

вільних T_4 , T_3 та їх співвідношень в крові, взятої до прийому препаратів. Зрозуміло, що виконання цих рекомендацій є вкрай проблематичним, оскільки надзвичайно складно здійснити комбінацію $L-T_4$ і $L-T_3$ у зазначених співвідношеннях (для прикладу, на 100 мкг $L-T_4$ повинно прийтись від 5 до 7,5 мкг $L-T_3$, які ще потрібно поділити на 2 прийоми, що технічно практично неможливо), а для українського пацієнта така терапія, зважаючи на відсутність на нашому фармацевтичному ринку $L-T_3$ -вмісних препаратів, на сьогодні є взагалі недоступною.

У будь-якому випадку, зазначене питання потребує подальших ґрунтовних досліджень, на чому наголошується як в рекомендаціях ЕТА (2012) [15], так і АТА (2014) [13]. Перспективними вважаються дослідження, спрямовані на створення пролонгованих препаратів T_3 з подальшим вивченням їх ефективності.

Науково обґрунтованих даних щодо переваг від застосування висушених тиреоїдних екстрактів недостатньо. Можливість їх використання ґрунтується на гіпотезі про те, що окрім T_3 і T_4 в ЩЗ є інші молекули (зокрема 3,5-дйодтиронін), які можуть бути важливими для людського організму. Водночас сучасні дані свідчать про те, що T_3 і T_4 є єдиними біологічно важливими агентами, що секретуються ЩЗ. Для жодної з альтернативних сигнальних молекул не підтверджено фізіологічну значущість. Крім того, співвідношення T_4 до T_3 у висушених тиреоїдних препаратах становить 4,2:1, тобто є значно нижчим, ніж фізіологічне (14:1), що може призвести до створення супрафізіологічних рівнів T_3 і становить ризик розвитку гіпертиреозу. Тваринні екстракти також потенційно небезпечні в аспекті пріонних захворювань.

Також не рекомендується використання харчових добавок, БАДів та безрецептурних препаратів для лікування осіб з гіпотиреозом або еутиреїдних осіб. Зокрема, висловлюється застереження проти використання фармакологічних доз йоду через ризик тиреотоксикозу і гіпотиреозу навіть при нормальній функції ЩЗ [13]. Мова йде, насамперед, про йодовмісні та тирозиновмісні речовини. Ефективність їх не доведена, а необґрунтоване призначення, зокрема, фармакологічних доз йоду може мати серйозні клінічні наслідки, а саме спровокувати дисфункцію ЩЗ, особливо у пацієнтів із автономією ЩЗ, АІТ або багатовузловим зобом. Слід зазначити, що йодовмісні харчові добавки заборонено використовувати для йодної профілактики під час вагітності [6].

Таким чином, особливості замісної терапії гіпотиреозу залежать від багатьох аспектів, що вимагає персоніфікованого підходу до кожного окремого пацієнта.

Список літератури:

1. Абрамова Н.О. Особенности обмена тиреоидных гормонов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO 1 у пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения / Н.О.Абрамова, Н.В.Пашковська // Журн. Гродненского гос. мед. университета. – 2013. – №4(44). – С.29–31.
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии LT4 + LT3 в лечении гипотиреоза / В.В.Фадеев // Клини. и эксперим. тиреолог. – 2012. – Т.8, №2. – С.14–18.
3. Anemia: a cause of intolerance to thyroxine sodium / K.M.Shakir, D.Turton, B.S.Aprill [et al.] // Mayo Clin.Proc. – 2000. – Vol.75. – P.189–92.
4. Associations of thyroidstimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults / S.I.Eskelinen, T.J.Vahlberg, R.E.Isoaho [et al.] // Endocr.Pract. – 2007. – Vol.13. – P.451–57.
5. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action / G.A.Brent // J Clin Invest. – 2012. – Vol.122. – P.3035–43.
6. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J.R.Garber, R.H.Cobin, H.Gharib [et al.] // Endocr. Pract. – 2012. – Vol.11 – P.1–207.
7. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L.De Groot // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol.97, №8. – P.2543–65.
8. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management / W.E.Visser, A.A. van Mullem, T.J.Visser [et al.] // Clin.Endocrinol. – 2013. – Vol.79. – P.595–605.
9. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review / A.Monzani, F.Prodam, A.Rapa [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2013. – Vol.168. – P.R1–R11.
10. European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children / John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Daumerie // A.Hubalewska-Dydejczyk, R.Negro, B.Vaidya [et al.] // Eur Thyroid J. – 2014. – Vol.3. –P.76–94.
11. Farwell A.P. Nonthyroidal illness syndrome / A.P.Farwell // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2013. – Vol.20, №5. – P.478–84.
12. Gordon M.B. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism / M.B.Gordon, M.S.Gordon //Endocr. Pract. – 1999. – Vol.5. – P.233–38.
13. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement / J.Jonklaas, A.C.Bianco, A.J.Bauer [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol.24, №12. – P.1670–1751.
14. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / A.Stagnaro-Green, M.Abalovich, E.Alexander [et al.] // Thyroid. – 2011. – Vol.21, №10. – P.1081–1125.
15. Guidelines: the use of L–T₄ + L–T₃ in the treatment of hypothyroidism / W.M.Wiersinga, L.Duntas, V.Fadeyev [et al.] // Eur Thyroid J. – 2012. – Vol.1. – P.55–71.
16. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over / L.L.Somwaru, A.M.Arnold, N.Joshi [et al.] // J Clin.Endocrinol.Metab – 2009. – Vol.4. – P.1342–45.
17. Is there a relationship between fatigue perception and the serum levels of thyrotropin and free thyroxine in euthyroid subjects? / A.C. van de Ven, R.T.Netea-Maier, F. de Vegt [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol.22. – P.1236–43.
18. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement / J.Jonklaas // Endocr.Pract. – 2010. – Vol.16. – P.71–9.
19. Kabadi U.M. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism: a reliable and accurate predictor of optimal daily levothyroxine dose / U.M.Kabadi, M.M.Kabadi // Endocr. Pract. – 2001. – Vol.7. – P.16–8.
20. Kaptein E.M. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review / E.M.Kaptein, E.Beale, L.S.Chan // J Clin.Endocrinol.Metab. – 2009. – Vol.94. – P.3663–75.
21. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases / F.Santini, A.Pinchera, A.Marsili [et al.] // J Clin.Endocrinol.Metab. – 2006. – Vol.90. – P.124–7.
22. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients / D.Gullo, A.Latina, F.Frasca [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol.6(8). – Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148220/>
23. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age / M.Devdhar, R.Drooger, M.Pehlivanova [et al.] // Thyroid. – 2011. – Vol.21. – P.821–27.

24. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / S.Razvi, J.U.Weaver, T.J.Butler [et al.] // *Arch.Intern Med.* – 2012. – Vol.172. – P.811–17.
25. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all–stars study / A.C.Waring, A.M.Arnold, A.B.Newman [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol.97. – P.3944–50.
26. Magen E. The effect of L–thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis / E.Magen, J.Mishal // *Int J Dermatol.* – 2012. – Vol.51. – P.94–7.
27. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats / H.F.Escobar–Morreale, M.J.Obregon, F.Escobar del Rey // *J Clin Invest.* – 1995. – Vol.96. – P.2828–38.
28. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroidstimulating hormone / D.C.Bauer, B.Ettinger, M.C.Nevitt [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol.134. – P.561–68.
29. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast / C.L.Perez, F.S.Araki, H.Graf [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol.23. – P.779–84.
30. Surks M.I. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism / M.I.Surks, J.G.Hollowell // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol.92. – P.575–82.
31. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis / M.Centanni, L.Gargano, G.Canettieri [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol.354. – P.1787–95.
32. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism / E.K.Alexander, E.Marqusee, J.Lawrence [et al.] // *N Engl J Med.* – Vol.351. – P.241–49.
33. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration / T.G.Bach–Huynh, B.Nayak, J.Loh [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol.94. – P.3905–12.
34. Tissue thyroid hormone levels in critical illness / R.P.Peeters, S.V.Geyten, P.J.Wouters [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №12. – P.6498–6507.
35. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine / S.K.Grebe, R.R.Cooke, H.C.Ford [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol.82. – P.870–5.
36. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy / M.Alevizaki, E.Mantzou, A.T.Cimponeriu [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2005. – Vol.117. – P.636–40.
37. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy / M.Ito, A.Miyauchi, S.Morita [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol.167. – P.373–78.
38. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L–thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomy / M.Torlontano, C.Durante, I.Torrente [et al.] // *J Clin.Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol.93(3). – P.910–13.