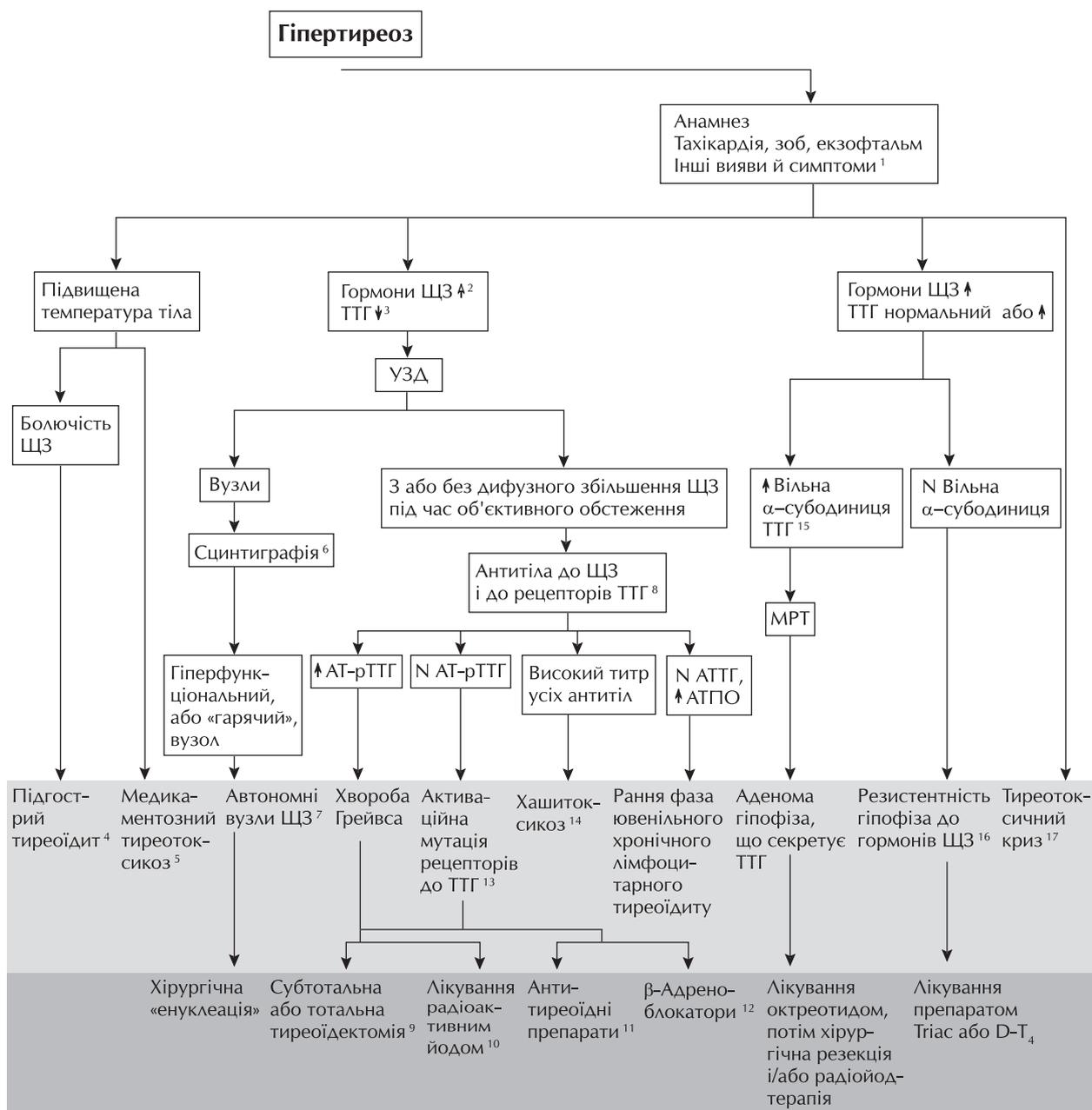


# Практичні алгоритми в дитячій ендокринології\*

## Гіпертиреоз



\* Продовження.  
Початок у № 2—4, 2012; № 1, 3, 4, 2013; № 1—4, 2014; № 1, 2015.

Стаття надійшла до редакції 4 червня 2015 р.

**Примітки**

1 — випадки в сімейному анамнезі, зміна поведінки (нервовість), тремор, втрата маси тіла, незважаючи на підвищений апетит, погіршення шкільної успішності, некоординовані рухи, непереносимість тепла, неспокійний сон, ніктурія, підвищений пульсовий тиск, вітиліго, алопеція. З класичної тріади (тахікардія, зоб, екзофтальм), описаної як хвороба Грейвса, найменш часта офтальмопатія. Навіть за її наявності вона зазвичай слабо виражена, і тяжкі форми трапляються надзвичайно рідко. Для таких дітей з яскраво вираженими клінічними виявами і тяжкою офтальмопатією лікування не визначене.

2 — інформативними можуть бути співвідношення  $T_3/fT_3$  і  $T_4/fT_4$ . Спочатку підвищується рівень  $T_3/fT_3$ , але деякі лабораторні набори для визначення  $fT_3$  можуть давати хибно-високий рівень, і співвідношення  $T_3/T_4$  може перевищувати 20. Показник  $T_4/fT_4$  також підвищений.

3 — ТТГ пригнічений (знижений у разі високочутливого методу визначення). Якщо ні, то під час тесту з тиреотропін-релізінг-гормоном (ТРГ) рівень ТТГ не підвищується.

4 — підгострий тиреїдит рідко трапляється в дитячому віці (гіпертермія, чутливість або біль у ділянці щитоподібної залози (ЩЗ), нездужання). Можуть бути підвищеними ШОЕ, кількість лейкоцитів, рівні  $\alpha 2$ - і  $\gamma$ -глобулінів. Незважаючи на результати обстежень, які свідчать про підвищення функції ЩЗ, поглинання радіоактивного йоду ЩЗ — низьке. Лікування — див. алгоритм «Зоб». Тиреїдит може маніфестувати тиреотоксичною фазою з подальшим розвитком еутиреозу і фазою легкого гіпотиреозу. Кінцевий прогноз сприятливий.

5 — гостре або хронічне передозування/прийом препаратів тиреїдних гормонів спричиняють зазвичай легкі симптоми тиреотоксикозу з лихоманкою, тахікардією, гіперактивністю, дратівливістю, блюванням, проносом. Очні симптоми відсутні. Рівень  $fT_4$  підвищений,  $fT_3$  помірно підвищений або нормальний, рівень тиреоглобуліну знижений, на скінтиграфії поглинання  $^{99m}Tc$  або  $^{123}I$  ЩЗ також знижене, особливо в разі тривалого прийому препаратів. У таких випадках необхідно припинити прийом надлишкової дози тиреїдних гормонів. Також цей вид тиреотоксикозу може бути виявом синдрому Мюнхаузена.

6 — для скінтиграфії ЩЗ в дітей застосовують  $^{99m}Tc$  або  $^{123}I$ .

7 — автономний вузол ЩЗ — досить рідкісне явище (менше ніж 10 % випадків серед дітей та підлітків з тиреотоксикозом), іноді клінічні ознаки еутиреозу. Може поєднуватися з іншими захворюваннями з автономною гіперфункцією ендокринних залоз (наприклад, синдромами МакКьюна—Олбрайта, Кушинга), а також бути одним з ознак, або вузлів може бути кілька (див. алгоритм «Вузли щитоподібної залози»).

8 — антитіла до тиреоглобуліну (ТГ) і тиреопероксидази (ТПО) свідчать про пошкодження тканини ЩЗ; імуноглобулін або антитіла, що стимулюють тиреїд, відіграють центральну роль у патогенезі хвороби Грейвса. Тести для визначення антитіл до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ) найчастіше вимірюють антитіла, що стимулюють, і ті, які блокують.

9 — у випадках поганої переносності ліків (токсичності), резистентності до лікування, якщо зоб дуже великий (обструкція дихальних шляхів, утруднення ковтання), або в разі появи в ЩЗ вузла (вузлів), за поганої комплаєнтності до лікування може бути обрано один із радикальних лікувальних підходів. Після субтотальної або тотальної тиреїдектомії у хворого зазвичай розвивається гіпотиреоз. Частота рецидиву хвороби низька.

10 — серед радикальних лікувальних підходів найперший, найдешевший і найбільш прийнятний — лікування радіоактивним йодом, яке більше використовують у США, ніж в Європі. Темою для обговорення залишається теоретичний ризик опромінення. Слід застосовувати відносно високі (абляційні) дози радіоактивного йоду. Після цього лікування у хворих також розвивається гіпотиреоз. Частота рецидивів хвороби дещо вища, ніж після оперативного лікування.

11 — метимазол, карбімазол, тіамазол, пропілтіоурацил — найчастіше вживані анти тиреїдні засоби (перші три — практично взаємозамінні). Пропілтіоурацил пригнічує перетворення  $T_4$  на  $T_3$ , але його період напіввиведення набагато коротший від інших (приблизно на 1/4). Побічні ефекти використання цих лікарських засобів аналогічні (висип, артралгія, лихоманка, агранулоцитоз тощо), і перехресна чутливість відносно двох типів тіонамідів досягає 50 %. Анти тиреїдні препарати можуть застосовуватися у вигляді монотерапії або в поєднанні з ліво тироксином ( $LT_4$ ). Важливо прагнути недопущення розвитку гіпотиреозу під час анти тиреїдної терапії (на початку лікування контролюють  $T_3$  і  $T_4$ , після їх нормалізації — ТТГ).

12 —  $\beta$ -Адреноблокатори ефективні за будь-якого походження тиреотоксикозу: пропранолол також може зменшити 5'-монодейодування.

13 — автосомно-домінантний або спорадичний неавтоімунний тиреотоксикоз унаслідок мутації зародкової лінії рецептора ТТГ. Може виявлятися позитивний сімейний анамнез, симптоми тиреотоксикозу без офтальмопатії. Інформативний у таких випадках аналіз ДНК для виявлення мутацій зародкової лінії (див. алгоритм «Неонатальний гіпертиреоз»). Лікування: за легкої форми — анти тиреїдні препарати, але більшою мірою — радикальні лікувальні підходи (незалежно від віку — операція або радіоактивний йод).

14 — існує кілька визначень терміна «хашитоксикоз», наприклад, поєднання хронічного лімфоцитарного тиреїдиту і хвороби Грейвса (позитив-

ні як антитиреоїдні антитіла, так і АТ-рТТГ). Ці хворі потребують низьких доз антитиреоїдних препаратів і не вимагають радикального лікування, оскільки тиреоїдит як компонент цього захворювання самообмежується.

15 — розраховують молярне співвідношення  $\alpha$ -субодиниці і ТТГ (глікопротеїдний гормон). Пухлини гіпофіза характеризуються автономною секрецією ТТГ, що не реагує ні на гальмування тиреоїдними гормонами, ні на стимуляцію ТРГ. Прикметна ознака таких пухлин — надлишкова продукція  $\alpha$ -субодиниці глікопротеїдних гормонів (ТТГ-альфа), причому молярне відношення  $\alpha$ -субодиниці до інтактного ТТГ в сироватці перевищує 1 : 1. Такі пухлини можуть продукувати не лише ТТГ, а й інші гіпофізарні гормони, найчастіше соматотропний гормон.

16 — резистентність гіпофіза до тиреоїдних гормонів. У цій ситуації тиреоїдні гормони не пригнічують секрецію ТТГ достатньою мірою, незважаючи на відсутність аденоми гіпофіза. Оскільки секреція ТТГ пригнічується, його рівень зростає і стимулює гіперпродукцію тиреоїдних гормонів. У периферичних тканинах резистентності до тиреоїдних гормонів немає, унаслідок чого розвивається клінічна картина гіпертиреозу. Гіпофіз неповністю втрачає чутливість до тиреоїдних гормонів, оскільки надфізіологічні їх дози можуть пригнічувати секрецію ТТГ, а її реакція на стимуляційну дію ТРГ зберігається. Резистентність гіпофіза до тиреоїдних гормонів може бути селективною або бути частиною генералізованої резистентності (див. алгоритм «Гіпертироксинемія»). При селективній формі тиреотропна активність

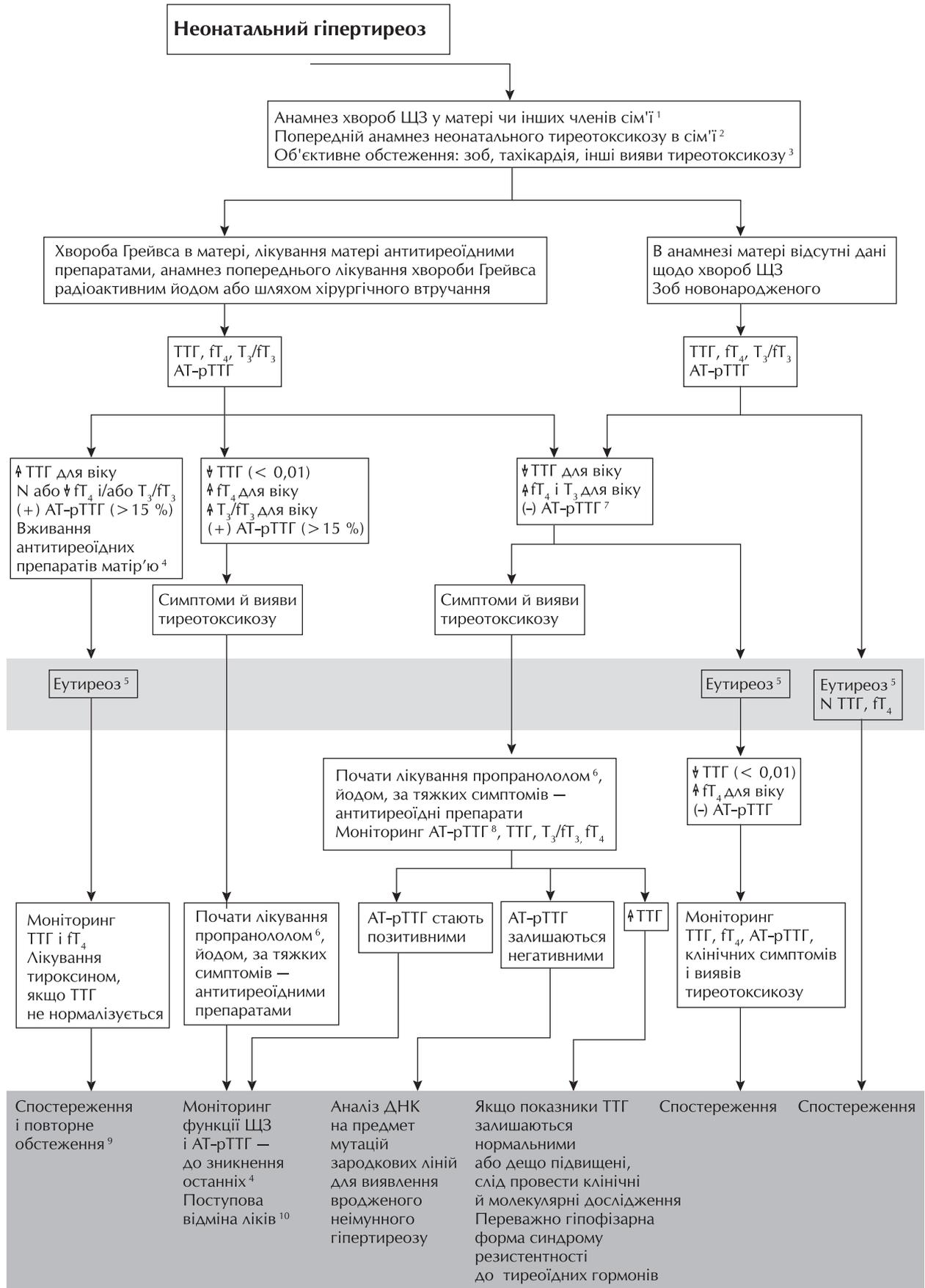
резистентна до тиреоїдних гормонів, але може бути пригнічена глюкокортикоїдами та дофамінергічними засобами. Це єдина форма тиреотоксикозу без супресії ТТГ. У лікуванні можуть бути ефективними  $\beta$ -блокатори і препарати, хімічно подібні до тиреоїдних гормонів (D-Т<sub>4</sub>, трийодтирооцтова кислота — Т<sub>3</sub>Іас).

17 — тиреотоксичний криз (гіперпірексія, значна тахікардія, застійна серцева недостатність, тяжка нудота, пронос, збудження, марення тощо) надзвичайно рідко виникає в дітей. Лікування:  $\beta$ -блокатори (пропранолол внутрішньовенно), ацетамінофен — краще, ніж ацетилсаліцилова кислота (яка може підвищити рівень вільного гормону), пропілтіоурацил (почасти блокує перетворення Т<sub>4</sub> на Т<sub>3</sub>) або метимазол + йод (йодовмісний контрастний засіб або розчин Люголя), можливо, стероїди.

### Скорочення

- АТПО — антитіла до тиреопероксидази
- АТТГ — антитіла до тиреоглобуліну
- АТ-рТТГ — антитіла до рецепторів ТТГ
- Т<sub>3</sub> — трийодтиронін
- Т<sub>4</sub> — тироксин
- ТГ — тиреоглобулін
- ТРГ — (тиреотропін-рилізінг гормон) тиреоліберин
- ТТГ — тиреотропний гормон
- D-Т<sub>4</sub> — декстратироксин
- LT<sub>4</sub> — лівотироксин
- Т<sub>3</sub>І — тироксин-зв'язувальний глобулін
- ЩЗ — щитоподібна залоза

# Неонатальний гіпертиреоз



### Примітки

1 — материнський і сімейний анамнез, найімовірніше, надасть цінну інформацію про причину зоба з неонатальним гіпертиреозом. Найвірогідніша етіологія — це неонатальна хвороба Грейвса, зумовлена трансплацентарним перенесенням від матері до плода материнських тиреостимуляційних антитіл до рецепторів ТТГ. У матері можуть бути наявними або відсутніми клінічні вияви тиреотоксикозу, але в анамнезі є згадка про аутоімунне захворювання ЩЗ, і під час обстеження в ній зазвичай виявляють зміни. Жінки з анамнезом хвороби Грейвса, яким була виконана абляція ЩЗ із застосуванням радіоактивного йоду чи субтотальної тиреоїдектомії, зазвичай отримують лікування лівотироксином. За адекватного лікування в них підтримується клінічний еутиреоз, за неадекватного — гіпотиреоз. Однак у цих хворих може зберегтися утворення тиреостимуляційних антитіл, що призводить до неонатальної хвороби Грейвса.

Інша причина неонатального гіпертиреозу — неімуноопосередкований тиреотоксикоз, викликаний мутацією гена зародкової лінії, який кодує рецептор ТТГ, що зумовлює відповідну активацію рецепторів у ЩЗ й розвиток зоба, гіпертиреозу й тиреотоксикозу. У сімейному анамнезі зазвичай не згадується про подібні захворювання у членів сім'ї.

У членів сім'ї із синдромом резистентності до гормонів ЩЗ, переважно гіпофізарної, що спричиняє гіпертиреоз і тиреотоксикоз, нечасто відзначається неонатальний гіпертиреоз. Оскільки захворювання зазвичай має автосомно-домінантний тип успадкування, сімейний анамнез може дати корисну інформацію для встановлення діагнозу.

2 — анамнез попередніх випадків неонатального тиреотоксикозу в сім'ї надає достатньо інформації для диференціювання між транзиторною неонатальною хворобою Грейвса, стійким неімунним неонатальним тиреотоксикозом і резистентністю до гормонів ЩЗ.

3 — клінічні вияви неонатального гіпертиреозу можуть імітувати синдром відміни наркотиків у залежного новонародженого й матері або різні види вроджених серцевих аритмій із тахікардією. У дітей раннього віку з неонатальним гіпертиреозом ЩЗ майже завжди збільшена в розмірі й легко виявляється під час пальпації. Очні вияви тиреотоксикозу — витріщені очі й пильний погляд — зазвичай відзначають у новонароджених із хворобою Грейвса, але екзофтальм може бути зумовлений і іншими причинами. До інших виявів у новонароджених належить виснаження, маленькі для гестаційного віку параметри тіла, генералізоване збільшення ретикулоендотеліальної системи (генералізована лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія), збудження, гіперкінези, гіпертермія, зрідка — синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

4 — лікування хвороби Грейвса в матері анти-тиреоїдними засобами, зазвичай із застосуванням пропілтіоурацилу, призводить до пригнічення ЩЗ плода, за винятком випадків, коли ефективний контроль над захворюванням досягається при його дозі 50–100 мг/добу. Пригнічення функції ЩЗ плода призводить до розвитку зоба у плода та новонародженого й підвищення рівня ТТГ в сироватці в перших 3 дні життя. Оскільки пропілтіоурацил у новонародженого швидко метаболізується, пригнічення функції ЩЗ зникає, і вона нормалізується. Однак після народження дітей з високими титрами АТ-рТТГ метаболізм пропілтіоурацилу призведе до пригнічення синтезу тиреоїдних гормонів протягом перших 2-х днів життя, і неонатальний гіпертиреоз може почати прогресувати вже з 2–3-го дня життя. У подальшому в новонародженого виявляться неонатальний гіпертиреоз і тиреотоксикоз, що вимагатимуть лікування.

5 — у хворих із ризиком неонатального гіпертиреозу спочатку може бути клінічний еутиреоз. Їх не слід лікувати до появи клінічних симптомів тиреотоксикозу й лабораторного його підтвердження. До того ж в окремих випадках симптоми можуть з'явитися через 4–6 тижнів після народження. Зазвичай клінічний тиреотоксикоз виявляється при народженні, а в дітей, народжених матерями, які одержували анти-тиреоїдні засоби, — на 3–7-й день після народження, коли анти-тиреоїдний засіб метаболізується. Важливо пам'ятати, що перенесене матір'ю аутоімунне захворювання — тиреоїдит Хашимото або хвороба Грейвса — може зумовлювати в новонародженого зоб із транзиторною тиреоїдною дисфункцією — гіпотиреозом, еутиреозом або гіпертиреозом.

6 — найважливіше початкове лікування новонародженого з помірним або тяжким тиреотоксикозом незалежно від його етіології — використання  $\beta$ -адреноблокаторів (пропранололу) для блокування надлишкової відповіді адренергічних рецепторів, а також введення розчину йодиду натрію або калію для пригнічення вивільнення попередньо утворених тиреоїдних гормонів. ЩЗ новонародженого дуже чутлива до блокувальної дії йоду, і його застосування дуже ефективно в дітей раннього віку з неонатальною хворобою Грейвса, тому що вона має транзиторний характер і піддається корекції пропранололом і йодом. Оскільки ефект дії йоду настає швидко, необхідний частий моніторинг функції ЩЗ для своєчасного виявлення нормалізації рівнів  $fT_4$  і  $fT_3$ , яка передуює подальшому підвищенню ТТГ в сироватці.

7 — вимірювання концентрацій АТ-рТТГ, ТТГ,  $fT_4$  і  $T_3$  дає достатньо інформації для диференціювання причин неонатального гіпертиреозу. За неонатальної хвороби Грейвса концентрація ТТГ буде дуже низькою (невизначуваною), рівень загальних і вільних  $T_4$  і  $T_3$  підвищеним, виявляють АТ-рТТГ. У разі неімуноопосередкованого неона-

тального тиреотоксикозу АТ-рТТГ негативні, ТТГ невизначуваний, концентрація  $T_4$  і  $T_3$  підвищена. У немовлят із синдромом резистентності до гормонів ЩЗ з тиреотоксикозом концентрація загальних і вільних  $T_4$  і  $T_3$  підвищена, АТ-рТТГ негативні, концентрація ТТГ в сироватці — у нормальних межах або іноді дещо підвищена.

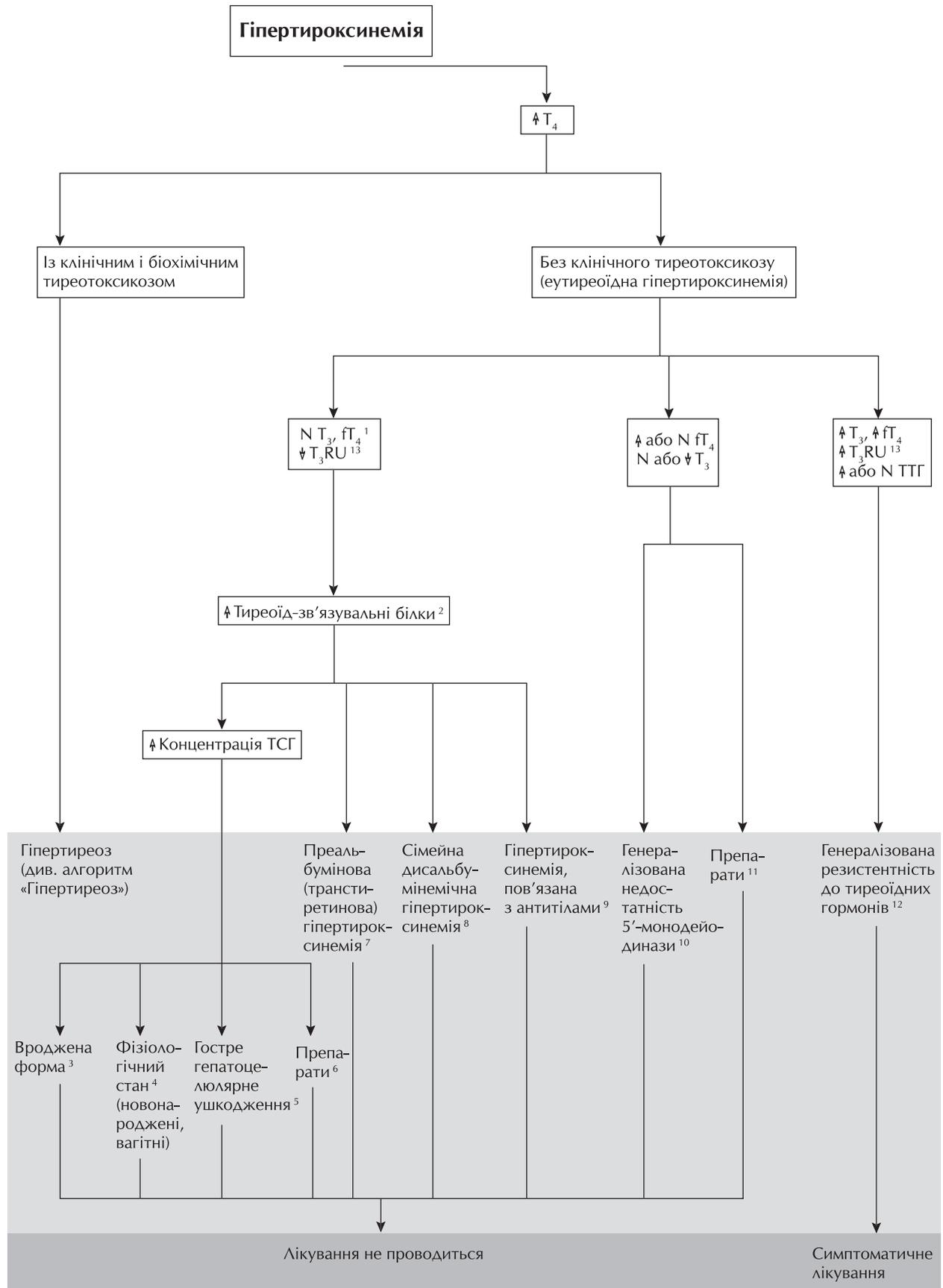
8 — переважний метод вимірювання АТ-рТТГ — метод ТВІІ. Його застосування вимагає найменшої кількості сироватки, найменше часу, і він точно відображає активність показника у сироватці. Для цього тесту не важливо, чи антитіла до рецепторів ТТГ стимуляційні чи блокувальні, однак наявність певних клінічних виявів і дослідження функціональних характеристик ЩЗ дають встановити, чи є в новонародженого хвороба Грейвса з низьким (невизначуваним) рівнем ТТГ і високими концентраціями  $T_4$

і  $T_3$  або первинний гіпотиреоз із підвищеним рівнем ТТГ і нормальними або низькими концентраціями  $T_4$  і  $T_3$ . Саме ці дані дають змогу визначити, якими є антитіла до рецепторів ТТГ — стимуляційними чи блокувальними. У рідкісних випадках захворювання може бути поліклональним — із наявністю як стимуляційних, так і блокувальних антитіл. Вияви хвороби залежатимуть від спорідненості відповідних антитіл до рецепторів ТТГ і концентрації або кількості АТ-рТТГ, що проникли через плаценту в організм плода.

9 — ТТГ і  $fT_4$  — для оцінки розвитку клінічного тиреотоксикозу та/або зоба.

10 — поступове зниження дози лікарських засобів після зменшення тяжкості клінічних виявів із подальшим підтриманням нормальних показників функції ЩЗ.

# Гіпертироксинемія



**Примітки**

1 — рівень  $fT_4$ , виміряний «аналоговим» методом, може давати помилково високі результати у випадках підвищеного зв'язування  $T_4$  білками плазми. Рівноважний діаліз або двоетапний метод покритих пробірок видається більш точним. За наявності вільних ділянок для зв'язування  $T_3$  поглинання  $T_3$  смолою ( $T_3$  RU) (див. п. 13) може бути знижене.

2 — гормони ЩЗ циркулюють у зв'язаному з тиреоїд-зв'язувальними білками стані  $T_3G$ , тироксин-зв'язувальним преальбуміном, або транстиретинном, і альбуміном. Зв'язувальна спорідненість  $T_3G$  до  $T_4$  вища, ніж до  $T_3$ ; спорідненість до  $T_4$  значно вища в тироксин-зв'язувального преальбуміну, ніж в альбуміну. Зв'язувальна здатність альбуміну найбільша, але оскільки альбумін має й інші транспортні функції, найважливіші транспортери гормонів ЩЗ — це  $T_3G$  і тироксин-зв'язувальний преальбумін.

3 — підвищені рівні  $T_3G$  (його нормальні величини залежать від віку пацієнта й методів визначення) можуть бути вродженими і трапляються з частотою 1 : 5400 — 1 : 40000.

4 — ендogenous естрогени підвищують концентрацію  $T_3G$  також завдяки сіліліруванню і продовженому періоду метаболічного напіввиведення (вагітність, неонатальний період).

5 — при інфекційному та хронічному активному гепатитах (а також при всіх формах гострого гепатоцелюлярного ушкодження)  $T_3G$  може зрости внаслідок сілілірування.

6 — препарати II — екogenous естрогени, оральні контрацептиви, що підвищують рівень  $T_4$ , збільшуючи концентрацію  $T_3G$ .

7 — до зростання рівня  $T_4$  (але не  $T_3$ ) може призвести підвищена зв'язувальна здатність (концентрація в сироватці) або зв'язувальна спорідненість транстиретину (білка, що забезпечує транспортування тироксину й ретинолу).

8 — сімейна дисальбумінемічна гіпертироксинемія зумовлена незвично високою спорідненістю альбуміну сироватки до  $T_4$  (але не до  $T_3$ ).

9 — ендogenous антитіла до  $T_4$  можуть викликати підвищення рівня  $T_4$  (при імунологічних методах може бути помилковим!).

10 — призводити до підвищення рівня  $T_4$  може також недостатність 5'-дейодування при дуже рідкісному клінічному синдромі недостатності йодотиронін-дейодинази 1 типу.

11 — препарати I: деякі лікарські засоби, що застосовуються переважно в дорослих (аміодарон, амфетаміни, гепарин, йодовмісні контрасти, пропранолол), можуть підвищувати рівень  $T_4$ , порушуючи 5'-монодейодування і знижуючи перетворення  $T_4$  на  $T_3$ .

12 — генералізована резистентність до гормонів ЩЗ (унаслідок мутації генів рецепторів тиреоїдних гормонів) може зачіпати не всі тканини, і клінічні симптоми можуть виявлятися залежно від ступеня резистентності з можливістю клінічного еутиреозу. Результати лабораторних тестів — такі, як при гіпертиреозі, за винятком нормального або підвищеного базального рівня ТТГ і подібної відповіді ТТГ в тесті з тиреотропін-рилізинг гормоном.

13 —  $T_3RU$  ( $T_3$  ResinUptake) тест поглинання  $T_3$  смолою, або коефіцієнт зв'язування тиреоїдних гормонів. Він не залежить від змін рівня тироксин-зв'язувального глобуліну ( $T_3G$ ) у сироватці і відображає частку незайнятих тиреоїдними гормонами місць зв'язування на  $T_3G$ . Цей показник не є мірою вмісту  $T_3$  в сироватці. У здорових людей тиреоїдні гормони займають 25–35 % місць зв'язування. При додаванні *in vitro* до сироватки крові слідів міченого йодом  $T_3$  ( $^{125}I$ - $T_3$ ) частина його займає вільні місця зв'язування на  $T_3G$ , а частина залишається в розчині. Якщо після врівноваження додати до сироватки смола, то  $^{125}I$ - $T_3$ , що залишився вільним, зв'яжеться з нею. Результати, отримані після відповідних розрахунків, виражають у вигляді відношення величин або відсотків. При цьому одні лабораторії вказують відсоток вільного  $^{125}I$ - $T_3$ , інші — відсоток того, що зв'язався.

Підготувала Н.Б. Зелінська  
за матеріалами книги R.L. Hints та M. Ritzen  
«Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology»