

სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი

Bernadette Biondi, M.D. და David S. Cooper, M.D.
რედაქტორი Caren G. Solomon, M.D., M.P.H.

From the Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples, Italy (B.B.); and the Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore (D.S.C.). Address reprint requests to Dr. Cooper at the Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, Johns Hopkins School of Medicine, 1830 E. Monument St., Suite 333, Baltimore, MD 21287, or at dscooper@jhmi.edu.

ჟურნალის ეს სტატია იწყება შემთხვევის აღწერით, რომელიც აშუქებს ხშირ კლინიკურ პრობლემას. შემდგომში წარმოდგენილია სხვადასხვა სტრატეგიების მხარდაჭერი მტკიცებულებები, რასაც მოსდევს ოფიციალური გზამკვლევის (ასეთის არსებობის შემთხვევაში) მიმოხილვა. სტატია დასასრულს მოწოდებულია ავტორების კლინიკური რეკომენდაციები.

65 წლის ქალი გამოცხადდა გეგმიურ ამბულატორიულ ვიზიტზე. მას ანამნეზში აღენიშნება პაროქსიზმული წინაგულთა ფიბრილაცია და ოსტეოპოროზი, რომელსაც მკურნალობს ბისფოსფონატებით. არ აღენიშნება ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება და არ წარმოადგენს ჰიპერთირეოზის სიმპტომებს. პულსი არის 80 დარტყმა წუთში. ფიზიკალური გასინჯვით გამოვლინდა მხოლოდ ფარისებრი ჯირკვლის მარცხენა წილის გადიდება. ელექტროკარდიოგრაფიის შედეგები ნორმალურია. შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე 0,2 მსე/ლ-ია (რეფერენსული საზღვრები 0,5-4,5) და თავისუფალი თიროქსინის (T4) დონე 1,2 ნგ/დლ-ია (რეფერენსული საზღვრები 0,8-1,8). როგორ უნდა მოხდეს ამ პაციენტის შეფასება და მკურნალობა?

კლინიკური პრობლემა

ამკარა ჰიპერთირეოზის დროს მომატებულია შრატის თავისუფალი T4-ისა და ტრიოდთირონინის (T3), ან მხოლოდ T3-ის დონე, ხოლო შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე სუპრესირებულია. სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დროს თირეოტროპული ჰორმონი სუპრესირებულია, თავისუფალი T4-ისა და T3-ის დონე ნორმალურია, როგორც წესი, ნორმის შუა-ზედა დიაპაზონში [1,2]. ამკარა ჰიპერთირეოზის გავრცელება იოდიტ უზრუნველყოფილ პოპულაციებში შეადგენს 0,7-1,8%-ს, ხოლო მსუბუქი იოდდეფიციტის დროს – 2-15%-ს. სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პირთა 65-78%-ში შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე 0,1-0,4 მსე/ლ-ის ფარგლებშია (მოიხსენიება როგორც მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი), ხოლო დანარჩენს თირეოტროპული ჰორმონის დონე აღენიშნება <0,1 მსე/ლ-ზე (ძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი) [3-5].

მიზეზები

სუბკლინიკური და ამკარა ჰიპერთირეოზის გამომწვევი მიზეზები ერთი და იგივეა (ცხრილი S1, დამატებით დანართში). ენდოგენური ჰიპერთირეოზის ხშირი მიზეზებია: გრეივისის დაავადება, ტოქსიკური მრავალკვანძოვანი ჩიყვი, ან ტოქსიკური ადენომა [3-5]. გრეივისის დაავადება, იოდიტ უზრუნველყოფილ პოპულაციებში, შეადგენს შემთხვევათა 40%-ს [2,5]. ეგზოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი გამოწვეულია ლევოთიროქსინის, ლიოთირონინის, ან გამომშრალი ფარისებრი ჯირკვლის (ღორის, ან ძროხის ფარისებრი ჯირკ-

ვლის ექსტრაქტი, რედ. შენიშვნა) ჭარბი მიღებით. ის შეიძლება დაკავშირებული იყოს უნებლიე ჭარბ დოზირებასთან, პაციენტის მიერ მიზანმიმართულ მიღებასთან (ხშირად ფარულად), ან თირეოტროპული ჰორმონის პროდუქციის სუპრესიის მიზნით გააზრებულ გამოყენებას [6]. ეგზოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი ბევრად უფრო ხშირია, ვიდრე ენდოგენური. ენდოგენური ჰიპერთირეოზის შემთხვევაში, შრატის T3-ის დონე, როგორც წესი, ნორმალურია, ან ნორმის ზედა ზღვარზეა, მაშინ, როდესაც ლევოთიროქსინზე მყოფ პაციენტებში T3-ის დონე ნორმის შუა-ქვედა დიაპაზონშია [5,7]. უცნობია, აღნიშნული განსხვავება თირეოიდული ჰორმონების მაჩვენებლებს შორის, ენდოგენური და ეგზოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დროს, განაპირობებს თუ არა გულ-სისხლძარღვთა და ძვლოვან სისტემებზე განსხვავებულ ეფექტებს.

ძირითადი კლინიკური საკითხები
სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი

- სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი, რომლის დროსაც შრატის თირეოიდული ჰორმონების დონე ნორმის ფარგლებშია, მაგრამ შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე სუბნორმულია ($\leq 0,4$ მსე/ლ), შეიძლება გამოწვეული იყოს ენდოგენური თირეოიდული ჰორმონის ჭარბი პროდუქციით, ან ეგზოგენური თირეოიდული ჰორმონის ჭარბი პერორალური მიღებით.
- შესაძლოა, რომ პროგრესირდეს ამკარა ჰიპერთირეოზად, განსაკუთრებით, მაშინ, როცა შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე $< 0,1$ მსე/ლ.
- ამკარა ჰიპერთირეოზად პროგრესირების გარეშე, სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი შეიძლება ასოცირდეს არასასურველ გამოსავლებთან, განსაკუთრებით, დაავადების მძიმე ფორმის მქონე > 65 წლის ასაკის პირებში. ეს გამოსავლები მოიცავს: კარდიოვასკულარული დაავადება (მაგ. წინაგულთა ფიბრილაცია, გულის უკმარისობა და გულის კორონარული დაავადება), ძვლოვანი მასის კარგვა, მოტეხილობები და დემენცია.
- არ არსებობს რანდომიზებული კლინიკური კვლევების შედეგად მიღებული მონაცემები, რომლებიც გზამკვლევი იქნებოდა მკურნალობასთან დაკავშირებული გადანყვეტილებების მიღების პროცესში. მიუხედავად ამისა, პროფესიული ორგანიზაციები რეკომენდაციას უწევენ სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მკურნალობას > 65 წლის ასაკის პირებსა და პოსტმენოპაუზურ ქალებში, განსაკუთრებით, მაშინ, როცა შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე $< 0,1$ მსე/ლ-ია.

პოტენციური კლინიკური შედეგები

სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის პოტენციური კლინიკური შედეგებია: პროგრესირება ამკარა ჰიპერთირეოზში, კარდიოვასკულარული მდგომარეობები, ძვლოვანი მასის კარგვა, მოტეხილობები და დემენცია. თითოეული განხილულია ქვემოთ (ასევე, იხ. ცხრილი 1).

პროგრესირება ამკარა ჰიპერთირეოზში

სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზიდან ამკარა ჰიპერთირეოზად პროგრესირების საუკეთესო

პრედიქტორია შრატის თირეოტროპული ჰორმონის სანყისი დონე [20,21] და არა დაავადების გამომწვევი მიზეზი [22]. მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებში შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე, ხშირად, ნორმალზეა მომდევნო ვიზიტების დროს (follow-up), ხოლო პაციენტებს, თირეოტროპული ჰორმონის დონით $< 0,1$ მსე/ლ, როგორც წესი, აქვთ პერსისტენტული დაავადება, ან უვითარდებათ ამკარა ჰიპერთირეოზი [20,21,23]. ფარისებრი ჯირკვლის კვანძოვანი დაავადებისა და სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებს, დიდი რაოდენობით იოდით დატვირთვის შემდეგ, აქვთ ამკარა ჰიპერთირეოზად პროგრესირების გაზრდილი რისკი [24]. მეთიმაზოლით წინასწარმა მკურნალობამ შეიძლება შეამციროს ეს რისკი, მაგრამ მისი ეფექტიანობა გაურკვეველია [25].

კარდიოვასკულარული მდგომარეობები

სინუსური ტაქიკარდია, წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლები და დიასტოლური დისფუნქცია ასოცირდება მძიმე სუბკლინიკურ ჰიპერთირეოზთან [26,27]. პოპულაციურმა კვლევებმა [9-11], პროსპექტულმა ობსერვაციულმა კვლევებმა [12] და მეტა-ანალიზებმა [13,14,28] აჩვენა: წინაგულთა ფიბრილაციის [9,10,12,13], გულის უკმარისობის [11,14], გულის კორონარული დაავადებით გამოწვეული ლეტალობის [13], ნებისმიერი მიზეზით გამოწვეული ლეტალობისა [11,13,28] და მნიშვნელოვანი არასასურველი კარდიოვასკულარული მოვლენების [11] განვითარების რისკი ბევრად უფრო მაღალია მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებში, აღნიშნული მდგომარეობის არმქონე პაციენტებთან შედარებით. ზოგიერთი კვლევა მიუთითებს, რომ კარდიოვასკულარული დაავადების განვითარების რისკი, განსაკუთრებით, წინაგულთა ფიბრილაციისა, იზრდება თირეოტროპული ჰორმონის სუპრესიის ზრდასთან ერთად [13,14], ხოლო აბსოლუტური, და არა შედარებით, რისკები - ასაკთან ერთად [11,13,14]. კარდიოვასკულარული დაავადების, არითმიისა [29] და კარდიოვასკულარული ლეტალობის [30] ზრდა, ასევე, ასოცირდება თირეოქსინის ისეთ დოზებთან, რომელიც ახდენს თირეოტროპული ჰორმონის დონის სუპრესიას $< 0,1$ მსე/ლ-მდე.

ძვლოვანი მასის კარგვა და მოტეხილობები

ოსტეოპოროზული მოტეხილობების რისკი მნიშვნელოვნად მაღალია მძიმე ენდოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტებში [15-17]; ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა მოტეხილობის გაზრდილი რისკი დაავადების მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებს შორისაც. ეგზოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი, როდესაც შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე $< 0,03$ მსე/ლ, ასევე, ასოცირდება მოტეხილობებისა და მოტეხილობასთან დაკავშირებული ლეტალობის გაზრდილ რისკთან [29]. სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი > 65

ცხრილი 1. მსუბუქი და მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის კლინიკური გამოსავალები და მკურნალობის შესაძლო სარგებელი

სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გამოსავალი		ასოციაციის ძალა†	მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი‡	მკურნალობის სარგებელი
სიმპტომები	მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი‡	არასაკმარისი მონაცემები	შესაძლოა ახალგაზრდა პაციენტებში; როგორც წესი, არ არის >65 წლის ასაკის პაციენტებში	არარანდომიზებული კვლევები, მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე ახალგაზრდა ზრდასრულების მონაწილეობით
პროგრესირების რისკი	არასაკმარისი მონაცემები	შეიძლება პროგრესირდეს, მაგრამ უფრო ნაკლები სიმძიმით, ვიდრე დაავადების მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში; რისკი იზრდება დიდი რაოდენობით იოდით დატვირთვისას	დადასტურებული, პროსპექტული კვლევებზე დაყრდნობით	ადრულ მკურნალობას შეუძლია ამკარა ჰიპერთირეოზის ცნობილი გვერდითი მოვლენების განვითარების პრევენცია
კარდიოვასკულარული მანიფესტაციები, ან ექსტრაორინული რითმის	არასაკმარისი მონაცემები	შესაძლო	შესაძლო	არარანდომიზებული კვლევები მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პაციენტების მონაწილეობით, გვთავაზობს სარგებელს
წინაგულთა ფიბრილაცია	დადასტურებული, განსაკუთრებით, წინაგულთა ფიბრილაციის რისკის ფაქტორების მქონე შუა ხნის და ასაკოვან პაციენტებში	დადასტურებული	დადასტურებული	არასაკმარისი მონაცემები
გულის უკმარისობა	შესაძლო, განსაკუთრებით, ასაკოვნებში და გულის უკმარისობის რისკის ფაქტორების მქონე პაციენტებში	შესაძლო, განსაკუთრებით, ასაკოვნებში და გულის უკმარისობის რისკის ფაქტორების მქონე პაციენტებში	დადასტურებული	არასაკმარისი მონაცემები
გულის კორონარული დაავადებით დამონვეული ლეტალობა	შესაძლო, განსაკუთრებით, კარდიოვასკულარული რისკის ფაქტორების მქონე ზრდასრულებში	შესაძლო, განსაკუთრებით, კარდიოვასკულარული რისკის ფაქტორების მქონე ზრდასრულებში	დადასტურებული	არასაკმარისი მონაცემები
ინსულტი [8]	ხელმისაწვდომი მონაცემები არ ავლენს რისკის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან ზრდას, მაგრამ მონაცემები მწირი და კონფლიქტურია	ხელმისაწვდომი მონაცემები არ ავლენს რისკის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან ზრდას, მაგრამ მონაცემები მწირი და კონფლიქტურია	არასაკმარისი მონაცემები	არასაკმარისი მონაცემები
კოგნიტიური დისფუნქცია, ან დემენცია	პროსპექტული კვლევების მონაცემები მწირი და კონფლიქტურია	პროსპექტული კვლევების მონაცემები მწირი და კონფლიქტურია	დადასტურებული, მეტა-ანალიზის მიხედვით	არასაკმარისი მონაცემები
ოსტეოპოროზი	შესაძლოა ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების მქონე პაციენტებში; ნაკლებად მოსალოდენელია ახალგაზრდა ზრდასრულებში, ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების გარეშე	შესაძლოა ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების მქონე პაციენტებში; ნაკლებად მოსალოდენელია ახალგაზრდა ზრდასრულებში, ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების გარეშე	დადასტურებული	არარანდომიზებული კვლევები მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე პოსტმენოპაუზური ქალების მონაწილეობით, ავლენს ძვლის სიმკვრივის გაუმჯობესებას. ასაკოვან მამაკაცებში სარგებლის არსებობის შესახებ მონაცემები არასაკმარისია
მოტბილობები	შესაძლოა, განსაკუთრებით პაციენტებში ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორებით; ნაკლებად მოსალოდენელია ახალგაზრდა ზრდასრულებში, ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების გარეშე	შესაძლოა, განსაკუთრებით პაციენტებში ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორებით; ნაკლებად მოსალოდენელია ახალგაზრდა ზრდასრულებში, ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების გარეშე	დადასტურებული პოსტმენოპაუზურ ქალებში, ასაკოვან მამაკაცებსა და ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორების მქონე პაციენტებში	არასაკმარისი მონაცემები

* მონაცემები ინსულტზე მიღებულია Chaker et al [8], ყველა სხვა მონაცემი მიღებულია Cooper and Biondi [1], Vadiveloo et al. [9], Selmer et al. [10,11], Cappola et al. [12], Collet et al. [13], Gencer et al. [14], Yan et al. [15], Blum et al. [16], Yang et al. [17], Rieben et al. [18], and Aubert et al [19].
 † ასოციაციები მიჩნეულია: დადასტურებულია, თუ საფუძვლად უდევს მეტა-ანალიზის შედეგები; შესაძლოა, როცა არსებობს გარკვეული, მაგრამ წინააღმდეგობრივი მონაცემები (რომელიც მოიცავს მეტა-ანალიზის ჰეტეროგენულ შედეგებს); არასაკმარისად, როდესაც მონაცემები მწირია.
 ‡ მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი განმარტებულია როგორც თირეოტროპული ჰორმონის დონე 0.1-0.4 მსე/ლ, ხოლო მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი – როგორც თირეოტროპული ჰორმონის დონე <0.1 მსე/ლ.
 § კარდიოვასკულარული მანიფესტაციები: სინუსური ტაქიკარდია მოსვენებულ მდგომარეობაში, წინაგულთა და პარაკუტანული ექსტრასისტოლები, გულის რითმის ვარიანტების დაქვეითება, მარცხენა პარაკუტის მოცულობის გაზრდა (ჰიპერტროფია), დიასტოლური დისფუნქცია და ვარჯიშის დროს ტოლერანტობის დაქვეითება.

ცხრილი 2. პირველადი აშკარა ჰიპერთირეოზი, სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი და შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დაბალი მაჩვენებლის სხვა მიზეზები

პირველადი აშკარა ჰიპერთირეოზი
თირეოტროპული ჰორმონის დონე სუპრესირებული, ხოლო თავისუფალი თიროქსინი (T4) და თავისუფალი ტრიოდთირონი (T3), ან მხოლოდ ტრიოდთირონი (T3) მომატებული.
სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი
მსუბუქი ფორმა – შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე (0,1-0,4 მსე/ლ) დაბალი, მაგრამ განსაზღვრადი, და თავისუფალი T4-ისა და T3-ის დონეები ნორმის ფარგლებში. მძიმე ფორმა – შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე (<0,1 მსე/ლ) არაგანსაზღვრადი და თავისუფალი T4-ისა და T3-ის დონეები ნორმის ფარგლებში.
შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დაბალი მაჩვენებლის გამომწვევი სხვა მიზეზები
სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დიაგნოზის დადგენამდე, უნდა გამოირიცხოს თირეოტროპული ჰორმონის დაბალი მაჩვენებლის გამომწვევი შემდეგი მიზეზები: მძიმე არათიროიდული დაავადება; ისეთი მედიკამენტების მიღება, რომელიც თრგუნავს შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონეს (მაგ: დოფამინი, მაღალი დოზებით გლუკოკორტიკოიდები, დობუტამინი, სომატოსტატინის ანალოგები, ამფეტამინები, ბრომოკრიპტინი და ბექსაროტენი); ჰიპოფიზის, ან ჰიპოთალამუსის დაავადება, რომელიც იწვევს თიროიდული ჰორმონების, ან თირეოტროპული ჰორმონის დეფიციტს; ფსიქიატრიული ავადმყოფობა; ორსულობის პირველი ტრიმესტრის მოგვიანებითი პერიოდი; ორსულთა პირღებინება (Hyperemesis gravidarum) ; ხანდაზმული ასაკი (იგლისხმება იოდდეფიციტურ რეგიონებში, ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-ფარისებრი ჯირკვლის ღერძის ასაკთან ასოცირებული ცვლილებები); აფრიკული წარმომავლობა (პაციენტების 3–4%-ში თირეოტროპული ჰორმონის დონე რეფერენსულ საზღვრებზე დაბალია).

წლის ასაკის მამაკაცებში ასოცირდება დაუძლეურების მაღალ რისკთან [31].

დემენცია

არსებობს მონაცემები სუბკლინიკურ ჰიპერთირეოზის კავშირზე კოგნიტურ დარღვევებსა თუ დემენციასთან [18,32]. პროსპექტულმა კოჰორტულმა კვლევამ, რომელშიც ჩართულნი იყვნენ >70 წლის ასაკის პირები, აჩვენა მძიმე სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის (და არა მსუბუქი ჰიპერთირეოზის) მქონე პირებში დემენციის უფრო მაღალი რისკი, ვიდრე ნორმალური თიროიდული ფუნქციის მქონე პირებში [19].

სტრატეგიები და მთავარი შედეგები

შეფასება

სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე ასაკოვან პაციენტებში დაავადების მიმდინარეობა, როგორც წესი, ასიმპტომურია [33], მაგრამ შედარებით ახალგაზრდა პაციენტებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ მსუბუქი ადრენერგული სიმპტომები [26]. ფიზიკალური გამოკვლევით შესაძლოა გამოვლინდეს: დიფუზური, ან კვანძოვანი ჩიყვი, ან გრეივისის ოფთალმოპათია. მაგრამ ტაქიკარდია, ტრემორი და სხვა ადრენერგული სიმპტომები

შეიძლება არ იყოს გამოხატული. სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დიაგნოზი ეფუძნება ლაბორატორიული კვლევების შედეგებს, თუმცა, მსგავს შედეგებთან ასოცირებულია ზოგიერთი სხვა კლინიკური მდგომარეობები (იხ. ცხრილი 2). პაციენტები, შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონით <0,1 მსე/ლ, დაუყოვნებლივ საჭიროებენ თავისუფალი T4-ისა და T3-ის დონის განსაზღვრას, რათა გამოირიცხოს აშკარა ჰიპერთირეოზი. აშკარა ჰიპერთირეოზის არარსებობის შემთხვევაში, მიზანშეწონილია, განმეორებითი კვლევა ჩატარდეს 2-3 თვეში. პაციენტების ~50%-ში [34], თირეოტროპული ჰორმონის სუბნორმული დონე ტრანზიტორულია, უხშირესად, დაავადების მსუბუქი ფორმის დროს [20,21,23]. თუ თირეოტროპული ჰორმონის სუბნორმული დონე ნარჩუნდება, მიზეზის დასადგენად საჭიროა ჩატარდეს შემდგომი კვლევები [3,4]. ცხრილი 3 – მოცემულია კვლევები, რომლებიც გამოიყენება სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დიაგნოსტიკისა და შესაძლო გართულებების შეფასებისთვის.

მკურნალობა

სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მქონე არანამკურნალებ პაციენტებში სიმპტომებისა და გვერდითი მოვლენების მკურნალობის ეფექტიანობის შესახებ რანდომიზებული კვლევების მონაცე-

ცხრილი 3. მიზნის დადგენისა და სუბკლინიკურ ჰიპერთირეოზთან ასოცირებული რისკების შეფასების საშუალებები

მიზანი	პაციენტების პოპულაცია	რაციონალურობა და ინტერპრეტაცია
მიზნის დადგენა		
თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორების სანინალმდეგო ანტიხეულების შეფასება (თირეოიდ-მასტიმულირებელი ანტიხეულები, ან თირეოიდ-მასტიმულირებელი იმუნოგლობულინი)	პაციენტები, რომლებსაც ფარისებრი ჯირკვლის გამოკვლევისას აქვთ ნორმალური შედეგები, ან რომლებთანაც ეჭვია გრეივისის დაავადების არსებობაზე (მაგ.: ფარისებრი ჯირკვლის დიფუზური გადიდება, გრეივისის ოფთალმოპათია)	თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორების სანინალმდეგო ანტიხეულების დადებითი ტიტრი პრაქტიკულად ადასტურებს გრეივისის დაავადების დიაგნოზს, თუმცა, ეს გამოკვლევა ნაკლებად მგრძობიარეა გრეივისის დაავადების მსუბუქი ფორმის (მაგ.: სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი) დროს
ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა ფერადი დოპლეროგრაფიით, ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების და ჩიყვის არსებობის დადასტურებისა და დახასიათების მიზნით	პაციენტები, რომლებთანაც ფიზიკალური გამოკვლევით სავარაუდოა კვანძოვანი, ან დიფუზური ჩიყვის არსებობა	ულტრასონოგრაფიულად ≥ 1 კვანძის არსებობის დროს, განსაკუთრებით, თუ კვანძის დიამეტრი > 2 სმ, საფიქრებელია, რომ სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის გამომწვევია ფარისებრი ჯირკვლის ერთი, ან მეტი ავტონომიური კვანძი
ფარისებრი ჯირკვლის სცინტიგრაფია და რადიოაქტიური იოდის ჩართვის 24-საათიანი მონიტორინგი, ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის ავტონომიის გამოვლენის მიზნით	პაციენტები, რომლებსაც ულტრასონოგრაფიულად დაუდგინდათ ერთი, ან მეტი კვანძი, ან ჩიყვი	ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციურად აქტიური კვანძების არსებობის დადასტურება გამოავლენს სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის შესაძლო გამომწვევ მიზნებს (უპირატესობა ენიჭება რადიოაქტიური იოდით თერაპიას). დაქვეითებული ჩართვის შემთხვევაში, საფიქრებელია თირეოიდიტის არსებობა, ან დიდი რაოდენობით იოდის ზემოქმედება
24-საათიან მარდში იოდის ექსკრეციის შეფასება	პაციენტები, რომლებთანაც ეჭვია, ან ცნობილია, რომ იმყოფებიან ჭარბი რაოდენობით იოდის ზემოქმედების ქვეშ, როგორც წესი, იოდის შემცველი საკონტრასტო საშუალებების გამოყენების შედეგად	კვანძოვანი ჩიყვის მქონე პაციენტები უფრო მიდრეკილნი არიან იოდ-ინდუცირებული თირეოტოქსიკოზის (იოდ-ბაზედოვის ფენომენი) განვითარებისკენ, განსაკუთრებით, იოდდეფიციტურ რეგიონებში
რისკების შეფასება		
კარდიოვასკულარული რისკის ფაქტორების, კარდიოვასკულარული დაავადებების, ან ორივეს ერთდროული შეფასება	ყველა პაციენტი, განსაკუთრებით, > 65 წლის ასაკის	> 65 წლის ასაკის პაციენტებს შესაძლოა ჰქონდეთ ქრონიკული სუბკლინიკური თირეოტოქსიკოზის კარდიალური გართულებების უფრო მაღალი რისკი, განსაკუთრებით, უკვე არსებული კარდიოვასკულარული დაავადების შემთხვევაში.
ელექტროკარდიოგრაფია	კარდიოვასკულარული დაავადების სიმპტომების მქონე პაციენტები (მაგ.: გულისცემის გახშირება)	გულისცემის სიხშირის შეფასება და არითმიის გამოვლენა
ჰოლტერის მონიტორინგი	პაციენტები კარდიოვასკულარული დაავადების სიმპტომებით და პაციენტები უკვე არსებული გულის დაავადებებით, ან ახლად გამოვლენილი წინაგულთა ფიბრილაციით, გულის უკმარისობით, ან გულის კორონარული დაავადებით	გულისცემის სიხშირის შეფასება და არითმიის გამოვლენა
ექოკარდიოგრაფია	პაციენტები კარდიოვასკულარული დაავადების სიმპტომებით და პაციენტები უკვე არსებული გულის დაავადებით, გულის უკმარისობით, წინაგულთა ფიბრილაციით, ან გულის კორონარული დაავადებით	გულის სტრუქტურისა და პარაკუჭების ფუნქციის შეფასება
ინსულტის რისკის ფაქტორების შეფასება	პაციენტები წინაგულთა ფიბრილაციით	არტერიული ჰიპერტენზია, მაქრიანი დიაბეტი, ანამნეზში გულის შეგუბებითი უკმარისობა, ხანზადმული ასაკი (≥ 65 წელი), ანამნეზში გადატანილი ინსულტი, ან ტრანზიტორული იშემიური შეტევა ასოცირებულია ინსულტის განვითარების გაზრდილ რისკთან
ორმაგ-ენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია (ძვლების მინერალური სიმკვრივის განსაზღვრა)	პოსტმენოპაუზური ქალები, > 65 წლის ასაკის მამაკაცები და პაციენტები ძვლების დაბალი მინერალური სიმკვრივის სხვა რისკის ფაქტორებით	თუ ძვლების მინერალური სიმკვრივე დაბალია, კალციუმისა და D ვიტამინის მიღება უნდა გაიზარდოს. ოსტეოპოროზის მქონე პაციენტებში, თერაპიის რისკებისა და სარგებლის შეფასების შემდეგ, უნდა განიხილებოდეს ანტირეზორბციული მკურნალობა

მები არასაკმარისია. არაკონტროლირებულმა კვლევებმა აჩვენა გულის ფუნქციის მაჩვენებლების გაუმჯობესება (მაგ.: ანტითიროიდული მედიკამენტებით [27], რადიოაქტიური იოდით [35-37], ან ბეტა-ბლოკერებით [38] მკურნალობის ეფექტები ექსტრასისტოლებსა და ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობაზე). ბეტა-ბლოკერებით მკურნალობა შეიძლება განიხილებოდეს ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე სიმპტომურ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ლევოთიროქსინით სუპრესიულ თერაპიაზე [38]. რამდენიმე არარანდომიზებული კვლევის შედეგებით, სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის გამო მკურნალობაზე მყოფ პოსტმენოპაუზურ ქალებს აღენიშნებოდათ ძვლის უფრო სტაბილური მინერალური სიმკვრივე, არანამკურნალებ ქალებთან შედარებით [39,40]. მსგავსი შედეგები არ იყო ნანახი პრემენოპაუზურ ქალებში [41].

საწყის ეტაპზე, სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მკურნალობის მიზანია შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონის ნორმალიზება. ხანდაზმულ პაციენტებში, პერსისტული სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის გვერდით ეფექტების გამო, პროფესიული ორგანიზაციები რეკომენდაციას უწევენ მძიმე და, შესაძლოა, მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მკურნალობას >65 წლის ასაკის პაციენტებში, სარგებლის დამადასტურებელი მყარი მტკიცებულებების არარსებობის მიუხედავად [3,4] (ცხრილი 1). ჰიპოთირეოზის, ან ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დაბალი რისკის მქონე პაციენტებს, რომელთაც არ აღენიშნებათ დაავადების ლაბორატორიული და სტრუქტურული ნიშნები, უნდა შეუმცირდეთ ლევოთიროქსინის დოზა. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ლაბორატორიული და სტრუქტურული ნიშნების არსებობის შემთხვევაში, უნდა შეფასდეს სუპრესიული თერაპიის სარგებელი იატროგენული თირეოტოქსიკოზის განვითარების რისკებთან მიმართებაში [6].

ენდოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მკურნალობა შესაძლებელია მეთიმამოლით (პროპილთიოურაცილი ალარ არის პირველი რიგის პრეპარატი, მასთან ასოცირებული იშვიათი გართულების, ჰეპატოტოქსიკურობის, გამო), რადიოაქტიური იოდით, ან ქირურგიულად (სურათი 2). მეთიმამოლით მკურნალობა ნაჩვენებია ≤65 წლის ასაკის გრეივისის დაავადების მქონე პაციენტებში. მკურნალობიდან 12-18 თვის შემდეგ შესაძლოა განვითარდეს დაავადების რემისია, რომლის ალბათობა მაღალია მსუბუქი ფორმის დროს, დაავადების უფრო მძიმე ფორმებთან შედარებით [42,43] (სურათი 2). ზოგიერთი ექსპერტი, გრეივისის დაავადების მქონე >65 წლის ასაკის პაციენტებში, რეკომენდაციას უწევს რადიკალურ თერაპიას, რადგანაც რემისია არ არის ყოველთვის მუდმივი და დაავადების რეციდივი შეიძლება იყოს ასიმპტომური და, აქედან გამომდინარე, შეუმჩნეველი [3,4] (სურათი 2). რადიოაქტიური იოდით მკურნალობას ენიჭება უპირატესობა იმ

პაციენტებში, რომელთაც აქვთ მრავალკვანძოვანი ტოქსიკური ჩიყვით ან ტოქსიკური ადენომით გამონვეული სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი [3,4] (სურათი 2). ქირურგიული მკურნალობა განიხილება იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ დიდი ზომის ჩიყვი და კომპრესიული სიმპტომები, თანმხლები ჰიპერპარათირეოზი, ან ფარისებრი ჯირკვლის კიბოზე ეჭვი [3,4] (სურათი 2).

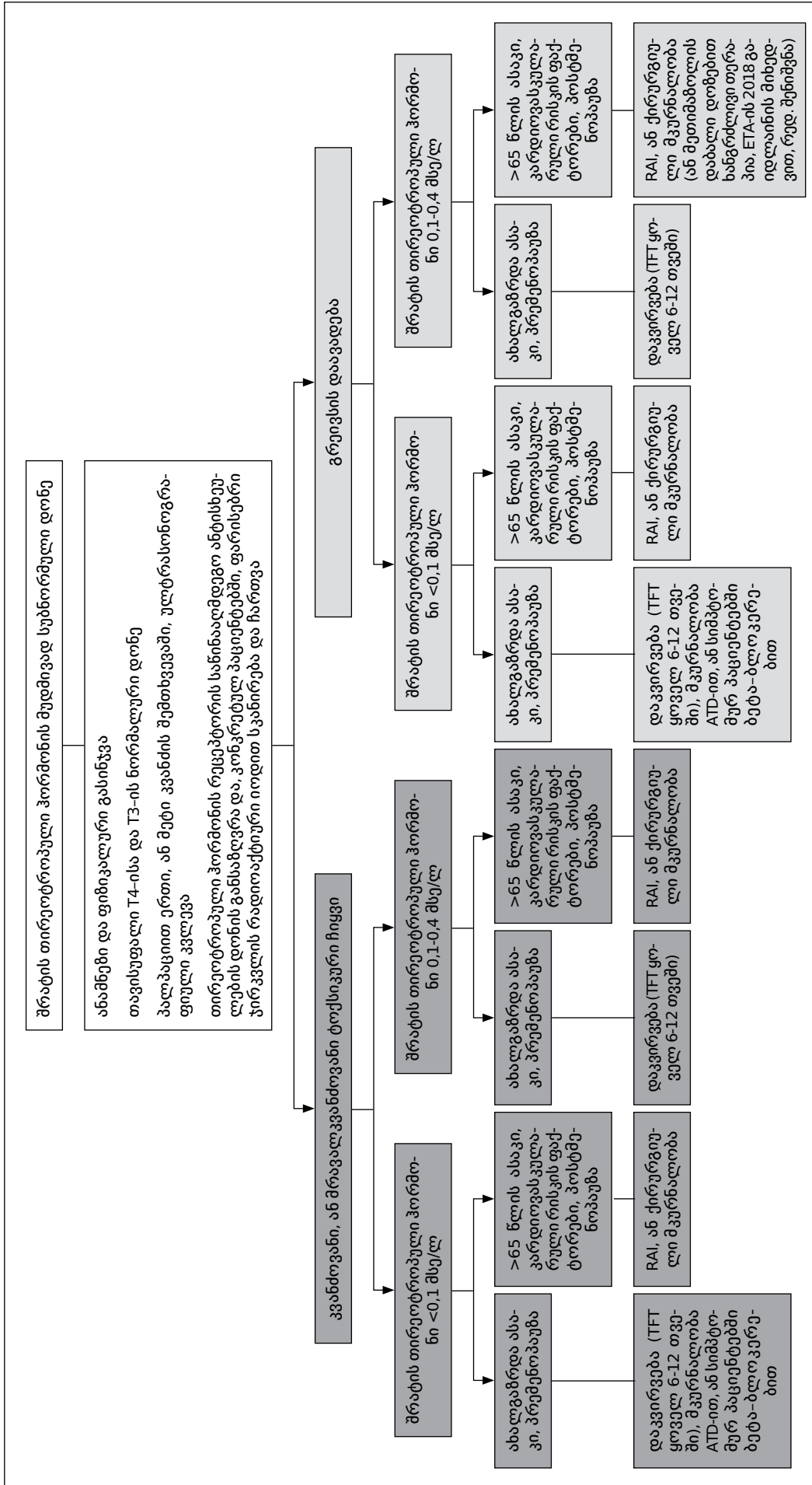
მეთიმამოლის გვერდით ეფექტებს მიეკუთვნება აგრანულოციტოზი (პაციენტების <0,5%) და მედიკამენტით ინდუცირებული ღვიძლის დაავადება (პაციენტების <0,1%) [43,44]. თუმცა, სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დროს, როგორც წესი, იღებენ პრეპარატებს მცირე დოზებით (მაგ.: 5-10 მგ დღეში), რაც ნაკლებად იწვევს გვერდითი ეფექტების განვითარებას [43,44]. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა გრეივისის დაავადების მქონე პაციენტებში იწვევს ჰიპოთირეოზის განვითარებას, რაც კვანძოვანი ჩიყვის მქონე პაციენტებში იშვიათია. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობამ შესაძლოა გამოიწვიოს თირეოტოქსიკოზის ტრანზიტორული გაუარესება [3,4]; ანტითიროიდული პრეპარატებით პრემედიკაცია შესაძლებელია განხილული იყოს >65 წლის ასაკის პაციენტებში [3]. გრეივისის დაავადების მქონე პაციენტებში, რადიოაქტიური იოდით მკურნალობამ შესაძლოა გააუარესოს ოფთალმოპათია და, როგორც წესი, წინააღმდეგნაჩვენებია გრეივისის ორბიტოპათიის აქტიური ფორმის დროს [3,4]. ქირურგიული მკურნალობის შედეგია ჰიპოთირეოზი და შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპოპარათირეოზი (პაციენტების <2%), ან ხორხის შეზღუდული ნერვის დაზიანება (პაციენტების <1%) [3,4]; თუმცა, გართულებების რისკი დაბალია, თუ ოპერაციას ატარებს გამოცდილი ქირურგი.

ბუნდოვანი საკითხები

სუბკლინიკურ ჰიპერთირეოზთან ასოცირებული არასასურველი გამოსავლების რისკების შესამცირებლად მკურნალობის ეფექტიანობის შესახებ მონაცემები მწირია (ცხრილი 3). უცნობია, მკურნალობის ეფექტები განსხვავდება თუ არა სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის გამომწვევი მიზეზის, პაციენტის ასაკისა და თირეოტროპული ჰორმონის დონის მიხედვით.

გაილდაინები

აშშ-ის პრევენციული სამსახურის სამუშაო ჯგუფის (U.S. Preventive Services Task Force) დასკვნით, არასაკმარისია მტკიცებულებები იმისთვის, რომ რეკომენდაცია გაენიოს ფარისებრი ჯირკვლის სუბკლინიკური დაავადების სკრინინგს, ან მკურნალობას [44]. ამერიკის თირეოიდულმა ასოციაციამ [4] (American Thyroid Association) და ევროპის თირეოიდულმა ასოციაციამ [3] (European Thyroid Association) გამოაქვეყნა აღნიშნული მდგომარეობის შეფასებისა და მართვის გაილდაინები. ამ



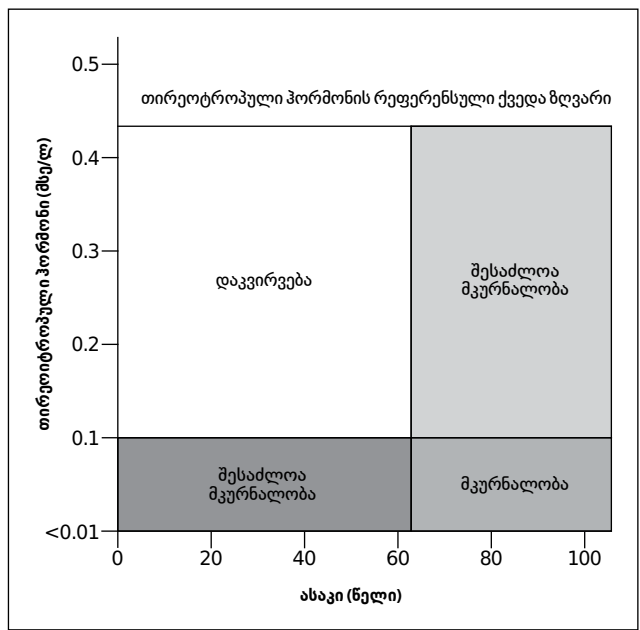
სურათი 2. ენდოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მართვა

მკურნალობა უნდა ჩატარდეთ პოსტმენოპაუზურ და >65 წლის ასაკის პაციენტებს, თუ თირეოტროპული ჰორმონის დონე მუდმივად <0.1 მსე/ლ. მკურნალობა უნდა განიხილოდეს ასაკოვან პაციენტებში, თუ თირეოტროპული ჰორმონის დონე 0.1-0.4 მსე/ლ-ის ფარგლებში. მკურნალობა უნდა განიხილებოდეს პრემენოპაუზურ და ახალგაზრდა პაციენტებში, თუ შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე <0.1 მსე/ლ და გამოხატულია ჰიპერთირეოზის სიმპტომები, ან თანხმდები დაავადებები, როგორცაა: ოსტეოპენია, ოსტეოპოროზი, ან კარდიოვასკულარული დაავადება. ახალგაზრდა პაციენტებში, თანხმდები დაავადებების არარსებობისას, შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე >0.1 მსე/ლ არ ნარმოადგენს მკურნალობის ჩვენებას. სურათზე არსებული კვადრანტებს შორის არსებული არამკაფიო სამღვრების არსებობა ასახავს იმ ფაქტს, რომ მკურნალობის საჭიროების განსაზღვრის მიზნით ასაკისა და თირეოტროპული ჰორმონის დონის მღვრები არ არის მესტად დადგენილი. TFT – თირეოიდული ფუნქციური ტესტები; RAI – რადიოაქტიური იოდით თერაპია.

სტატიაში მოცემული რეკომენდაციები შესაბამისობაშია აღნიშნულ გაიდლაინებთან (სურათები 1 და 2).

დასკვნები და რეკომენდაციები

სტატიის შესავალში აღწერილი კლინიკური შემთხვევა აკმაყოფილებს მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის კრიტერიუმებს – შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე 0,1–0,5 მსე/ლ-ის ფარგლებში, ხოლო თავისუფალი T4-ის დონე – ნორმალური. პაციენტს ანამნეზში აღნიშნება პაროქსიზმული წინაგულთა ფიბრილაცია და ოსტეოპოროზი. ორივე მდგომარეობა ასაკოვან პაციენტებში შეიძლება გამომწვეული, ან გამწვავებული იყოს მსუბუქი სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზით. პაციენტი უნდა გამოიკითხოს, იღებდა თუ არა ლევოთიროქსინს, ან ჩაუტარდა თუ არა კვლევა იოდის შემცველი რომელიმე საკონტრასტო ნივთიერებით უახლოეს წარსულში.



სურათი 1. ზოგადი თერაპიული მიდგომა ენდოკრინული სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის დროს.

მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ პოსტმენოპაუზურ და >65 წლის ასაკის პაციენტებს, თუ თირეოტროპული ჰორმონის დონე მუდმივად $<0,1$ მსე/ლ. მკურნალობა უნდა განიხილებოდეს ასაკოვან პაციენტებში, თუ თირეოტროპული ჰორმონის დონე 0,1–0,4 მსე/ლ-ის ფარგლებშია. მკურნალობა უნდა განიხილებოდეს პრემენოპაუზურ და ახალგაზრდა პაციენტებში, თუ შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე $<0,1$ მსე/ლ და გამოხატულია ჰიპერთირეოზის სიმპტომები, ან თანმხლები დაავადებები, როგორცაა: ოსტეოპენია, ოსტეოპოროზი, ან კარდიოვასკულარული დაავადება. ახალგაზრდა პაციენტებში, თანმხლები დაავადებების არარსებობისას, შრატის თირეოტროპული ჰორმონის დონე $\geq 0,1$ მსე/ლ არ წარმოადგენს მკურნალობის ჩვენებას. სურათზე არსებულ კვადრანტებს შორის არსებული არამკაფიო საზღვრების არსებობა ასახავს იმ ფაქტს, რომ მკურნალობის საჭიროების განსაზღვრის მიზნით ასაკისა და თირეოტროპული ჰორმონის დონის ზღვრები არ არის ზუსტად დადგენილი.

რამდენადაც თირეოტროპული ჰორმონის დონე მსუბუქი სუპრესიის დროს, ხშირად, თვითნებურად ნორმალიზდება, პაციენტს განმეორებით უნდა ჩაუტარდეს თირეოტროპული ჰორმონის კვლევა 2–3 თვეში. თუ თირეოტროპული ჰორმონის დონე რჩება დაბალი, ავტორები რეკომენდაციას უწევენ ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევის ჩატარებას, რათა განისაზღვროს კვანძის არსებობა ფარისებრი ჯირკვლის მარცხენა წილში. კვანძის არსებობის შემთხვევაში, უნდა ჩატარდეს სცინტიგრაფია, რათა დადგინდეს კვანძის ფუნქციური აქტიურობა. კვანძის არარსებობის შემთხვევაში, უფრო სავარაუდოა გრეივისის დაავადება.

მიუხედავად თირეოტროპული ჰორმონის მხოლოდ მსუბუქი დაქვეითებისა, სტატიის ავტორები, პაციენტის ასაკის, ანამნეზში წინაგულთა ფიბრილაციისა და ოსტეოპოროზის არსებობის გათვალისწინებით, უპირატესობას ანიჭებენ მკურნალობის დაწყებას [3,4]. მკურნალობის საჭიროება უფრო აშკარაა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის გაუარესებისა და თირეოტროპული ჰორმონის დონის $<0,1$ მსე/ლ დაქვეითების შემთხვევაში. თუ გამოვლინდა ავტონომიურად მოფუნქციონირე კვანძი, ავტორები, პაციენტთან ერთად, განიხილავენ რადიოაქტიური იოდით თერაპიის სარგებელსა და რისკებს. გრეივისის დაავადების დიაგნოსტიკის შემთხვევაში, რეკომენდებული იქნებოდა მეთიმაზოლის დაბალი დოზებით, ან რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა.

ინტერესთა კონფლიქტი: არავითარი.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012; 379: 1142-54.
2. Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. Management of endocrine disease — subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. Eur J Endocrinol 2017; 176: R325-R337.
3. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2015; 4: 149-63.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343-421.
5. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76-131.
6. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid 2010; 20: 135-46.
7. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008; 299: 769-77.
8. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2181-91.
9. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1344-51.

დამატებითი ცხრილი

ამკარა და სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მიზეზები

ხშირი მიზეზები

ენდოგენური მიზეზები

TSH-ის რეცეპტორების მასტიმულირებელი ანტისხეულებით (Anti-TSH-R) გამონვეული

გრეივისის დაავადება (სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზი, როგორც წესი, დროებითია და ვითარდება რემისია, ან პროგრესირებს ამკარა ჰიპერთირეოზად დროთა განმავლობაში);

ფარისებრი ჯირკვლის ავტონომია, გამონვეული TSH-R, ან G-ცილის გამააქტივებელი მუტაციებით და ფუნქციურად ავტონომიური კეთილთვისებიანი ნეოპლაზიით;

ტოქსიკური ადენომა და ტოქსიკური მრავალკვანძოვანი ჩიყვი (ხასიათდება გარკვეული პერიოდის განმავლობაში პერსისტული ფარისებრი ჯირკვლის ავტონომიით, შესაძლო პროგრესირებით ამკარა დაავადებამდე, განსაკუთრებით, იოდის ჭარბი ზემოქმედების შემდგომ);

ეგზოგენური მიზეზები

უყურადღებობით გამონვეული, ან წინასწარგანზრახული L-T4-ის გადაჭარბებული დოზით მიღება;

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში TSH-ის მიზანმიმართული სუპრესია, L-T4-ით თერაპიის ფონზე;

ნაკლებად ხშირი მიზეზები

ანთებითი დაავადებები TSH-ის ტრანზიტორული სუპრესიით, რაც გამონვეულია დამარაგებული ჰორმონების გამოთავისუფლებით;

ქვემწვავე თირეოიდიტი (დიდი ალბათობით, გამონვეული ვირუსული ინფექციით);

ჩუმი (უმტკივნეულო თირეოიდიტი) და მშობიარობის შემდგომი თირეოიდიტი (აუტოიმუნური);

პარათირეოიდული ქირურგიის შემდგომ განვითარებული პალპაციური თირეოიდიტი;

მწვავე თირეოიდიტი (მწვავე ბაქტერიული, ან სოკოვანი ინფექცია);

რადიაციული თირეოიდიტი;

მედიკამენტებით გამონვეული თირეოიდიტი (ტიპი 2 ამიოდარონ- ინდუცირებული დესტრუქციული თირეოიდიტი, ალფა-ინტერფერონი, ლითიუმი, თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორები, იმუნოთერაპია (immune checkpoint inhibitors));

ფარისებრი ჯირკვლის ადენომის ჰემორაგიული ინფარქტი;

იოდის შემცველი მედიკამენტების ზემოქმედება (მაგ. რადიოგრაფიული საკონტრასტო საშუალებები), რომელიც იწვევს არააუტოიმუნურ ჰიპერთირეოზს;

იშვიათი მიზეზები

ფარისებრი ჯირკვლის მეტასტაზური ფოლიკულური კარცინომა;

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის ჭარბი სეკრეცია (ტროფობლასტური სიმსივნეები, როგორცაა ქორიოკარცინომა, ან ბუშტანაქერი).

- Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.
- Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2372-82.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-41.
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 799-809.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1040-9.
- Yan Z, Huang H, Li J, Wang J. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a metaanalysis of prospective

cohort studies. *Osteoporos Int* 2016; 27: 115-25.

- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055-65.
- Yang R, Yao L, Fang Y, et al. The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Bone Miner Metab* 2018; 36: 209-20.
- Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4945-54.
- Aubert CE, Bauer DC, da Costa BR, et al. The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: the Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 617-26.
- Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 146-51.

21. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009; 337: 225-32.
22. Díez JJ, Iglesias P. Predictors of outcome in patients with endogenous subclinical thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 142-3.
23. Vadiveelo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): E1-8.
24. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012; 172: 153-9.
25. Nolte MR, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hufner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 337-41.
26. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middleaged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-5.
27. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672-7.
28. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 75-84.
29. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, Mac-Donald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on longterm thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186-93.
30. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4046-53.
31. Virgini VS, Rodondi N, Cawthon PM, et al. Subclinical thyroid dysfunction and frailty among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4524-32.
32. Gan EH, Pearce SH. Clinical review — the thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3438-49.
33. Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. Symptoms of thyrotoxicosis, bone metabolism and occult atrial fibrillation in older women with mild endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 132-6.
34. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1533-8.
35. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 501-7.
36. Kaminski G, Dziuk M, Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Ruchala M. Electrocardiographic and scintigraphic evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism during workout. *Endocrine* 2016; 53: 512-9.
37. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391-6.
38. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by betablockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1028-33.
39. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 421-4.
40. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radiiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 285-90.
41. Yönem O, Dökmeta HS, Aslan SM, Erselcan T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocr J* 2002; 49: 307-14.
42. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
43. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA* 2015; 314: 2544-54.
44. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 35-45.