ZU_2015_Endo_1.qxd 02.04.2015 16:18 Page 29

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Сердечно-сосудистые нарушения при субклинических изменениях функции щитовидной железы

В общей структуре клинических проявлений дисфункций щитовидной железы (ЩЖ) патология сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место и составляет 80%. Изменение функционального состояния ЩЖ сопровождается нарушением метаболического и энергетического обмена, нейрогормональной и гемодинамической дисрегуляцией, на фоне которых формируются сердечно-сосудистые заболевания: кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), аритмии, мультифокальный атеросклероз. Так как более высокий уровень смертности у этой категории больных связан именно с кардиоваскулярными нарушениями, раннее их выявление и лечение еще на субклинических стадиях заболевания является важной задачей современной тиреоидологии, в основе которой лежит определение маркеров и факторов риска сердечно-сосудистых нарушений и их своевременная коррекция.

С.Т. Зубкова

В последние годы эндокринологами и кардиологами активно изучается роль тиреоидной дисфункции различной степени выраженности (при субклинических и манифестных стадиях гипер- и гипотиреоза) в развитии и прогрессировании процессов атерогенеза, АГ, нарушений сердечного ритма, СН. Метаболические нарушения и сердечно-сосудистые изменения выявляются независимо от типа гипотиреоза (субклинического или манифестного) и его тяжести. Установлено, что субклинический гипотиреоз (СГТ) выявляется у каждого 6-го больного с метаболическим синдромом среди лиц пожилого возраста и способствует развитию или прогрессированию ИБС.

Субклиническая тиреоидная дисфункция (СТД) определяется как состояние, при котором нормальные уровни свободного тироксина и/или трийодтиронина сочетаются с измененным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ).

Термин «субклиническая тиреоидная дисфункция» подразумевает отсутствие клинических проявлений, однако в ряде случаев при тщательном осмотре и опросе можно определить симптомы гипо- или гипертиреоза различной степени выраженности.

Верификация СТД основывается на обнаружении изменений концентрации ТТГ: ее повышение или снижение в сыворотке крови пациентов по отношению к установленным и рекомендуемым референсным значениям 0,45-4,5 мЕД/л. Однако следует отметить, что в последнее время ведутся дискуссии по поводу признания верхней границей референсного значения ТТГ уровень 2,5 мЕД/л (а не 4,5 мЕД/л). В связи с тем что уровень ТТГ является наиболее чувствительным показателем, характеризующим функциональное состояние ЩЖ, американские эндокринологические организации рекомендуют его использовать в качестве универсального скринингового показателя в диагностике как субклинических, так и клинических нарушений функции ЩЖ.

Распространенность СТД варьирует в широких пределах и встречается у 0,5-10% пациентов в общей популяции, причем чаще у лиц пожилого возраста (в 7-26% случаях). Большинство исследователей для подтверждения гипофункционального состояния ЩЖ на субклинической стадии используют диапазон уровня ТТГ в пределах 5-10 мЕД/л. Диагностика гиперфункционального состояния ЩЖ основывается на выявлении низких значений ТТГ (0,1-0,4 мЕД/л) или неопределяемых (<0,1 мЕД/л) в сочетании с нормальными уровнями свободных T_3 и T_4.

Важность своевременной диагностики СТД связана с высокой вероятностью прогрессирования заболевания до клинически выраженных состояний. Установлено, что СТД прогрессирует в течение года в клинически выраженную стадию у 13-18% пациентов. Исследование, включившее наблюдение за 154 больными СГТ на протяжении 10 лет, установило у 57% пациентов стабильность заболевания, у 34% – переход в манифестную стадию и у 9% больных функция ЩЖ нормализовалась. Переход в манифестную стадию составил 2-5% в год. Установлено, что наиболее важными предикторами прогрессирования являются увеличенные значения антител (АТРО, АТТГ, АТ к рецепторам ТТГ). Авторы Роттердамского исследования, в котором участвовали 1149 женщин, установили, что при комбинации увеличения уровня ТТГ с антителами остается высоким риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Субклинический гипотиреоз. По данным различных исследований (Викгемское, Колорадское, Роттердамское, Фрамингемское), СГТ регистрируется у 9,5-17,4% лиц в общей популяции, и частота его выявления зависит от пола и возраста (табл. 1) – чаще СГТ развивается у женщин в возрасте старше 65 лет. Возраст и сопутствующая патология нередко маскируют симптомы СТД. Исследованием было показано, что гипо-СТД зачастую протекает бессимптомно, однако у 30% больных при прицельном осмотре и опросе выявляются следующие симптомы: сухость кожи (в 28% случаев), плохая память (в 24% случаев), повышенная утомляемость (в 18% случаев), мышечные судороги (в 17% случаев), непереносимость холода (в 15% случаев), одутловатость век (в 12% случаев), запоры (в 8% случаев), осиплость голоса (в 7% случаев), нейромышечные нарушения, депрессия, снижение рефлексов, эпизоды сердцебиения, колебание артериального давления.

Установлено, что СТД ассоциируется с увеличением развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По результатам исследований, проведенных в Норвегии, которые основаны на анализе данных 17 311 женщин и 8002 мужчин, выявлена связь уровня ТТГ (при его референсных значениях 0,5-3,5 мЕД/л) с сердечно-сосудистой смертностью. В частности, риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает при уровне ТТГ >2,5 мЕД/л и ассоциируется с увеличением холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, нарушением функции миокарда и эндотелиальной дисфункцией. Скрининговая оценка функционального состояния ЩЖ у пациентов с повышенным уровнем общего ХС выявила у 10,3% субклинический гипотиреоз. Установлено, что увеличение уровня ТТГ на 1 мкЕД/мл сопровождается ростом уровня общего ХС на 0,09 ммоль/мл. Изменение липидного профиля наблюдается у 50% больных СГТ. Как показало Базельское исследование, проведенное у 66 женщин с уровнем ТТГ 11,7±0,8 мМЕ/л, назначение L-тироксина в течение 48 мес сопровождалось снижением показателей общего ХС, ХС ЛПНП, аполипопротеина В100. Более выраженная динамика отмечалась при уровне ТТГ >12 мМЕ/л. Ученые пришли к выводу, что заместительная терапия при СГТ позволяет уменьшить риск смерти от сердечно-сосудистой патологии на 9-13%.

Таблица 1. Распространенность СГТ в общей популяции в зависимости от возраста и пола

Исследование	Частота, %	Возраст обследованных
Фрамингемское (n=2139)	10,3	>60 лет
Колорадское (n=25 862)	9,5	
Викгемское (20 лет)	5,0 8-10 17,4 1-3 6,2	18-64 лет среди женщин 45-74 лет среди женщин 75 лет среди женщин 18-65 лет среди мужчин <65 лет среди мужчин
NHANES (n=17 352)	4,7 2,0 12,0	>12 лет 30-39 лет 70-79 лет
Роттердамское (n=1149)	10,8	<60 лет

Сегодня активно внедряются новые способы идентификации больных с высоким сердечно-сосудистым риском среди бессимптомных пациентов с возможными субклиническими признаками атеросклероза – это ультразвуковая диагностика сонных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), выявление атеросклеротических бляшек, оценка сосудистой реактивности и артериальной скорости распространения пульсовой волны.

По результатам Роттердамского и Базельского исследований установлено наличие признаков атеросклероза аорты и изменений липидного обмена у женщин с СГТ, а также выявлена зависимость нарушений эндотелиальной вазодилатации (ЭВ) от уровня ТТГ и сделан вывод, что СГТ – фактор риска атеросклероза аорты и инфаркта миокарда (ИМ) у лиц пожилого возраста. Выявлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации (5,2±1,2%) в 2 раза при уровне ТТГ в пределах 4,0-10,0 мЕд/л в сравнении с таковым в диапазоне 0,4-2,0 мЕд/л (ЭВ 11,8±2,7%), что указывает на уменьшение сосудистой реактивности.

В ряде исследований у больных СГТ продемонстрировано увеличение ТКИМ общей сонной артерии (>0,9 мм) по сравнению с таковым показателем у пациентов с эутиреозом. Этот показатель является фактором риска и ранним маркером субклинического поражения органов. По данным исследования ARIC, увеличение ТКИМ – предиктор развития ишемического инсульта даже у пациентов без гемодинамически значимого стеноза.

Продолжение на стр. 31.

ZU_2015_Endo_1.qxd 02.04.2015 16:18 Page 30

34
Se
78,96

Важливий компонент антиоксидантної системи організму

Нормалізує роботу щитоподібної залози

Чинить протизапальну дію

Впливає на метаболізм ракових клітин

Стимулює механізм відновлення ДНК

Сприяє виведенню з організму важких металів

Має імуномодулюючу дію

Цефасель

Джерело життєвих сил

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад лікарського засобу: діюча речовина: натрію селеніт; 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніту пентагідрату (відповідає 100 мкг селену); 1 таблетка Цефасель 300 мкг містить 0,999 мг натрію селеніту пентагідрату (відповідає 300 мкг селену); допоміжні речовини: повідон, маніт (Е 421), сахароза, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Інші мінеральні добавки. Селен, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Селен є одним із найважливіших мікроелементів. У плазмі крові людини селен зв'язується з глутатіонпероксидазою і селен-транспортуючим протеїном, відомим як селенопротеїн Р, у формі амінокислоти – селеноцистеїну. Селенвмісна глутатіонпероксидаза є компонентом антиоксидантної захисної системи клітин. Відома зворотна залежність між рівнем селену в крові та імовірністю виявлення серцево-судинних захворювань (серцевої міопатії, артеріосклерозу, інфаркту міокарда), а також онкологічних захворювань. У пацієнтів із нирковою недостатністю і шлунково-кишковими захворюваннями відзначається знижений рівень селену у плазмі крові. При прийомі внутрішньо селеніт натрію всмоктується переважно у дванадцятипалій кишці. У крові селен поглинається еритроцитами і відновлюється ферментами до селеноводню. Селеноводень є центральним накопичувачем селену для виведення з організму і для вступу до специфічного зв'язку з селенопротеїнами. Надлишковий селеноводень метаболізується через метилселенол і диметилселенід в іони триметилселену – основного продукту екскреції. Загальна кількість селену в організмі людини – від 4 до 20 мг. Виведення селену з організму людини залежить від вживаної дози та від його рівня в організмі. Селен виводиться з калом, сечею, а також через легені у формі іонів триметилселену та інших метаболітів. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що виникає у випадках порушень травлення/мальабсорбції та недостатнього харчування (наприклад, загальне парентеральне харчування) та не може бути компенсований за допомогою їжі. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Особливі застереження. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози, цукрозо-ізомальтазна недостатність, не слід приймати цей препарат. Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу, необхідно продовжувати прийом відповідно до рекомендацій і не слід приймати подвійну дозу для компенсації пропущеної. Навіть після тривалого застосування препарату не розвивається звикання та синдром відміни. Застосування у період вагітності або годування груддю. Якщо препарат приймати відповідно до рекомендацій, немає обмежень щодо його застосування у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не впливає. Діти. Селен не протипоказаний дітям, але у даній лікарській формі не слід застосовувати дітям. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Якщо не призначено інакше, доза становить 100 мкг селену на добу. Ця доза може бути збільшена на короткий термін до 300 мкг селену. Лікування необхідно продовжувати до нормалізації рівня селену у плазмі крові 80-120 нг/мл, у крові – 100 140 нг/кг. Передозування. Симптомами гострого передозування можуть бути запах часнику з рота, втомлюваність, нудота, діарея і біль в абдомінальній ділянці. У разі хронічного передозування відзначаються порушення росту нігтів і волосся, а також периферичні полінейропатії. У випадках гострого передозування слід промити шлунок та провести симптоматичну терапію. У випадках хронічного передозування слід зменшити дозу препарату. Побічні ефекти. Можливі реакції підвищеної чутливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Слід уникати прийому препарату Цефасель з аскорбіновою кислотою, оскільки це призводить до зменшення біодоступності селену.

Р.п.: №UA/8891/01/02 від 28.10.13 до 28.10.18.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ZU_2015_Endo_1.qxd 02.04.2015 16:18 Page 31

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор,
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Сердечно-сосудистые нарушения при субклинических изменениях функции щитовидной железы

Продолжение. Начало на стр. 29.

При оценке состояния структуры и гемодинамики экстракраниальных отделов сонных артерий методом дуплексного сканирования у больных СГТ (средний возраст – 60,0±2,52 года), как и у пациентов с манифестной стадией заболевания, было обнаружено ремоделирование сосудов, проявляющееся их деформацией, увеличением ТКИМ (>0,9 мм). Также наблюдалось формирование атеросклеротических бляшек в интиме внутренней сонной артерии на разных стадиях их развития (стеноз соответствовал 30-75%) у 40% больных.

Метаанализ 10 когортных исследований (n=55 287) показал, что при ТТГ >10 мЕД/л значительно увеличивается риск развития ИБС и смерти в результате этого заболевания.

Установлено, что даже минимальное снижение функциональной активности ЩЖ может способствовать развитию и прогрессированию ИБС. В ходе исследования у больных ИБС (n=489), у которых проводили коронарографию для определения характера и тяжести поражения коронарного русла в сопоставлении с уровнем ТТГ, выявлено наличие СГТ у 15,8% женщин и у 6,7% мужчин. Уровень ТТГ у них был >4,0 мЕД/л. Авторы исследования установили у 38% больных поражение ствола левой коронарной артерии, которое относится к тяжелым и выраженным поражениям, определяющим плохой прогноз (при нормальном уровне ТТГ встречается в 2 раза реже – у 19,3% больных). Частота развития этого поражения увеличивалась по мере возрастания уровня ТТГ. Другими исследователями было выявлено более частое многососудистое поражение венечных артерий. Такие данные указывают на важность изучения этой сочетанной проблемы у больных ИБС, а также необходимость проведения коронарографии в комплексе с определением функции ЩЖ и выработки последующей тактики лечения. У данной когорты пациентов тактика терапии до сих пор остается дискуссионной, в связи с тем что при лечении тиреоидными гормонами возможна быстрая передозировка, что обусловливает обострение коронарной недостаточности и даже развитие некрозов и ИМ у больных без ИБС в анамнезе и с нормальными коронарограммами. Многие специалисты не рекомендуют добиваться полной компенсации гипотиреоза, а контроль эффективности лечения по уровню ТТГ проводить чаще (через 4-6 нед).

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с СГТ установлено, что использование заместительной терапии улучшает работу сердечно-сосудистой системы при наличии факторов риска, что регламентирует ее применение у всех пациентов с СГТ при уровне ТТГ >10,0 мЕд/л для предотвращения развития СН и ИБС.

Субклинический тиреотоксикоз. По данным различных исследований, распространенность субклинического тиреотоксикоза (СТТ) в общей популяции варьирует в пределах 0,6-12,4% (табл. 2), манифестного тиреотоксикоза – 0,2-5%. Чаще гипертиреоз диагностируется у лиц пожилого возраста, представителей негроидной расы, а также женщин в постменопаузальный период (26,2%). Низкий уровень ТТГ (>0,05 мЕД/л) ассоциируется с повышенной смертностью от разных причин, но особенно от сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2. Распространенность СГТ в общей популяции в зависимости от возраста обследованных пациентов

Исследование	Частота, %	Возраст, лет
Фрамингемское (n=2007)	3,9	>60
Колорадское	2,1	>20
NHANES	0,8	12-80

Причины развития СТТ могут быть экзогенные – в результате приема йодсодержащих препаратов (супрессивных доз L-тироксина, амиодарона, альфа-интерферона, контрастных веществ и др.) и эндогенные (болезнь Грейвса, многоузловой зоб, токсическая аденома ЩЖ, аутоиммунный тиреоидит).

Наиболее часто СТТ встречается при использовании L-тироксина в качестве заместительной терапии при гипотиреозе (в 10-30% случаях) или при супрессивной терапии у пациентов, получающих лечение по поводу рака ЩЖ. По данным Колорадского исследования, 20% больных с верифицированным СТТ ранее лечились препаратами L-тироксина.

У пациентов молодого возраста (28,6±4,5 года) с раком ЩЖ, получавших супрессивную терапию L-тироксином в дозе 150-225 мкг на протяжении 3-18 мес в послеоперационном периоде (уровень ТТГ в пределах 0,001-0,1 ммоль/мл), нами изучалось состояние электрической активности сердца и его вегетативной регуляции методом проведения суточного холтеровского мониторирования ЭКГ с помощью системы DIACARD. Пациенты жаловались на частые эпизоды сердцебиения, кардиалгию, одышку при физической нагрузке, колебания артериального давления, повышенную потливость и возбудимость. Анализ результатов холтеровского мониторирования ЭКГ выявил увеличение показателей среднесуточной и средней ночной частоты сердечных сокращений, появление множественных эпизодов тахиаритмии (100-140 уд/мин) на протяжении суточной регистрации, повышение частоты предсердных экстрасистол (в 2-3 раза) в сравнении с таковыми значениями в дооперационный период и у лиц аналогичной возрастной группы, что указывает на электрическую нестабильность миокарда. Установлена связь этих нарушений с длительностью приема супрессивной терапии. Нарушения ритма сердца ассоциировались с признаками нарушения вегетативной регуляции ритма, что у части обследованных пациентов выражалось в появлении десинхроноза суточной вегетативной регуляции ритма сердца, который характеризовался увеличением симпатического влияния на сердечную деятельность в ночное время. Такое нарушение может быть предиктором развития или признаком уже развившейся систолической дисфункции левого желудочка и формирования АГ. Эти характеристики могут быть использованы для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений при данном заболевании как пример экзогенного СТТ и способствовать своевременному назначению адекватной терапии для ликвидации или снижения неблагоприятного влияния супрессивной терапии супрафизиологической дозой L-тироксина. Рядом исследователей, и нами в частности, установлено, что применение β-адреноблокаторов у пациентов с подавленным ТТГ на протяжении 2-4 мес приводит к регрессу указанных нарушений.

При длительном течении СТТ возможно формирование метаболических и биохимических изменений как при манифестной стадии заболевания: увеличение основного обмена, снижение общего холестерина и ЛПНП, изменение маркеров костного метаболизма.

Авторами III Национального исследования в США (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES), проведенного в 1988-1994 гг., обнаружена манифестация тиреотоксикоза в 5% случаев в год. Ретроспективный анализ исходов заболевания за 6-летний период наблюдения, проведенный в 2011 г. у 96 больных в возрасте от 16 до 91 года, установил переход СТТ в манифестный тиреотоксикоз через 1 год у 8% пациентов, через 2 года – у 16%, через 3 года – у 21% и через 5 лет – у 26% больных. Полученные данные указывают на целесообразность ранней диагностики СТТ для проведения последующей профилактики прогрессирования тяжести тиреотоксикоза.

К основным клиническим проявлениям сердечно-сосудистых нарушений при гиперфункции ЩЖ относятся: тахикардия, мерцательная аритмия, СН и метаболические формы стенокардии. Установлено, что в группе больных со сниженным уровнем ТТГ через 10 лет после начала заболевания достоверно чаще встречается мерцательная аритмия и выше смертность.

Среди указанных осложнений при СТТ чаще встречаются тахикардия и наджелудочковая аритмия, при которых уменьшается время диастолической коронарной перфузии, что приводит к развитию миокардиосклероза и СН. Признаки СН выявляются у 4,5% больных СТТ.

По результатам Фрамингемского исследования, включившего анализ данных 2007 пациентов в возрасте >60 лет, которых наблюдали на протяжении 10 лет, выявлено развитие мерцательной аритмии у 21% больных с уровнем ТТГ <0,1 мЕД/л, у 12% – при незначительном снижении ТТГ (в пределах 0,1-0,4 мЕД/л) и у 8% – при нормальном уровне ТТГ (0,4-5,0 мЕД/л).

Установлено, что как манифестный, так и СТТ сопровождается увеличением риска смерти из-за развития предсердной аритмии или СН. Распространенность тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, развившейся вследствие тиреотоксикоза, может достичь 15%. У таких больных выявляют пролапс митрального клапана или других клапанов сердца, различные блокады.

Метаанализ, проведенный на основе многолетнего наблюдения (10,4 года) 648 пациентов и включивший 6 проспективных когортных исследований, выявил увеличение риска развития СН до 1,46 с поправками на возраст и пол по сравнению с таковым у пациентов с нормальным уровнем ТТГ в плазме крови.

По мнению большинства исследователей, наиболее типичным проявлением кардиомиопатии при гиперфункции ЩЖ, независимо от ее выраженности, является дилатация левого предсердия, нередко осложняющаяся фибрилляцией предсердий, реже, в основном у пожилых больных, развиваются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и дилатация других полостей сердца с формированием дилатационной кардиомиопатии и СН. Характерно возникновение легочной гипертензии, которую верифицируют при СТТ у 32% больных (при манифестном тиреотоксикозе у 40%). Развитие ГЛЖ связывают с активацией ренинангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункцией. Включение в терапию ингибиторов АПФ снижает выраженность ГЛЖ, дилатацию левого предсердия и эндотелиальные нарушения.

Вывод

Своевременная диагностика нарушений функции ЩЖ и адекватное их лечение позволяют улучшить сердечно-сосудистый прогноз. Для реализации этой задачи врачи должны взять курс на выявление пациентов с риском развития дисфункциональных состояний ЩЖ и рекомендовать им проведение скрининговых исследований, включающих определение уровня ТТГ и, при необходимости, маркеров сердечно-сосудистых нарушений. В группу риска входят женщины с семейным анамнезом заболеваний ЩЖ, лица, проживающие в местности с дефицитом йода, пациенты с клиническими симптомами тиреотоксикоза или нарушением структуры ЩЖ (при осмотре), пациенты с сахарным диабетом 1 типа и другими аутоиммунными заболеваниями.