

Лечение первичного гипотиреоза: пути совершенствования

Патология щитовидной железы (ЩЖ) – самое распространенное заболевание среди всех эндокринопатий, где наиболее частой формой нарушения функции ЩЖ является гипотиреоз. Манифестную стадию гипотиреоза (МСГ) диагностируют у 2-4% лиц, субклиническую (ССГ) – у 0,5-10% общей популяции (у лиц пожилого возраста – в 7-26%, чаще у женщин). Существует высокая вероятность прогрессирования ССГ до клинически выраженных состояний. Наблюдение за больными с ССГ на протяжении 10 лет показало стабилизацию заболевания у 57% пациентов, нормализацию функции железы – у 9%, переход в манифестную стадию – у 34%. По результатам 20-летнего наблюдения в Великобритании, частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет 3,5 на 10 тыс. человек в год, а после радикального лечения тиреотоксикоза – 0,6 на 10 тыс. человек в год. Гипотиреоз – важная социальная проблема, которая стоит перед медицинской наукой и здравоохранением в экономически развитых странах.

Дефицит тиреоидных гормонов, который лежит в основе формирования гипотиреоза, приводит к развитию обменных нарушений, структурным и функциональным изменениям во всех органах и системах организма. Однако прогноз заболевания определяет состояние коронарных и церебральных сосудов. Признаки сердечно-сосудистых изменений выявляются у 80% больных гипотиреозом, который уже на субклинической стадии ассоциируется с увеличением развития сердечно-сосудистых событий и смертности. С целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и профилактики их прогрессирования необходимы ранняя диагностика и адекватное лечение.

? **Какие рекомендации лежат в основе лечения гипотиреоза, и какие трудности могут возникнуть у практикующих врачей при их выполнении?**

Лечебная тактика у больных манифестным гипотиреозом определена достаточно четко: они должны пожизненно получать заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов с целью поддержания уровня ТТГ в рамках целевых значений (0,4-4,0 мЕд/л). Коррекция недостатка гормонов ЩЖ является простым, эффективным и безопасным методом. В то же время лечебная тактика в отношении субклинических нарушений функции ЩЖ, частота выявления которых среди больных старшего возраста составляет 12-20%, до сих пор остается предметом дискуссий. Алгоритм лечения предусматривает использование препаратов тиреоидных гормонов при уровне ТТГ более 10 мЕд/л. Однако в 30-50% случаев применения левотироксина адекватные и целевые значения биохимических параметров, характерных для эутиреоза, не достигаются. Кроме того, у части пациентов с гипотиреозом результаты лечения остаются неудовлетворительными даже при нормальных уровнях ТТГ. При назначении только заместительной терапии не всегда удается достичь желаемого результата по различным причинам, к которым можно отнести:

- недостаточную приверженность больных к лечению, что включает нерегулярный прием тироксина (пропуски приема), саморегуляцию дозы и времени приема препарата;

- взаимодействие одновременно назначенных лекарственных средств (невсасывающиеся антацидные препараты, содержащие магний, снижают всасываемость левотироксина; салицилаты, клофибрат, фуросемид в больших дозах усиливают действие левотироксина, который в свою очередь усиливает действие непрямых антикоагулянтов);

- коморбидность заболеваний (сочетание с другими патологиями отягощает тяжесть течения гипотиреоза и не позволяет назначить адекватную терапию);

- невозможность назначить необходимую дозу L-тироксина при развившихся ишемической болезни сердца (ИБС) или атеросклеротических изменениях сосудов различных локализаций, аритмиях; при наличии сердечно-сосудистых нарушений трудно избежать передозировки препарата, и возникает необходимость соотносить возможную пользу и риск терапии;

- недооценку механизма развития гипотиреоза (аутоиммунный тиреоидит, постоперационный гипотиреоз, действие ионизирующего излучения, дефицит микроэлементов и пр.);

- частое сочетание тиреоидной и кардиальной патологии у лиц старшей возрастной группы, которое затрудняет диагностику гипотиреоза и является причиной назначения неадекватного лечения.

? **Какими медикаментами важно дополнять основную базовую терапию гипотиреоза, чтобы достичь необходимого результата?**

Доказано, что к ингибированию синтеза и секреции тиреоидных гормонов приводят многие факторы, к которым относятся: дефицит микроэлементов (йода, селена, меди, цинка, молибдена), витаминов и белков; хронические инфекции; воздействие токсических металлов (ртути, кадмия, свинца) и др.

Установлено, что алиментарная йодная недостаточность – основная причина снижения синтеза тиреоидных гормонов. Синергизм йода является селен, и при его дефиците йод не усваивается, что приводит также к йододефициту. Восполнение указанных микроэлементов необходимо для больных гипотиреозом. В настоящее время изучается эффективность селена при его добавлении к базовой терапии левотироксином. Изучены

и опубликованы результаты действия селена при многих заболеваниях, исследователями установлены различные клинические эффекты (табл.).

Основные механизмы действия селена: активация ферментов, преобразующих тироксин в более активный гормон трийодтиронин, и обеспечение одного из основных компонентов антипероксидазной защиты – селенозависимой глутатионпероксидазы. Селен обеспечивает один из этапов синтеза гормонов – йодинацию остатков тирозина на тиреоглобулине, который находится в просвете тиреоидных фолликулов, и конверсию менее активного тироксина (Т₄) в активный трийодтиронин (Т₃) путем дейодинации. Селеносодержащий белок в щитовидной железе – фермент йодтиронин-5-дейодиназа, который катализирует отщепление йода от тироксина с образованием трийодтиронина, что указывает на тесную взаимосвязь йода и селена и возможность развития патологических процессов при их дефиците.

Селен входит в состав шести антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидаз, защищающих клетки от воздействия перекиси водорода, гидропероксидов ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, холестерина и других продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), обладающих сильным повреждающим действием на биомембраны и биологически активные молекулы. Защищая от накопления продуктов ПОЛ, он нормализует состояние ядер, предупреждает повреждение их хромосом, стимулирует функции рибосом (табл.).

Еще одним селеносодержащим ферментом является фосфолипидгидропероксид, который восстанавливает гидропероксиды фосфолипидов и холестерина, защищая мембраны от повреждения.

Селен участвует в обмене нуклеиновых кислот и белков. При его применении снижается содержание липидов и глюкозы в крови, нейтральных жиров в печени, где усиливается метаболизм метионина, что наряду с антиоксидантным стимулирует антисклеротический эффект. Установлено воздействие селена на активность широкого спектра ферментов метаболизма: декарбоксилаз, щелочной фосфатазы, амилазы, он также участвует в регуляции ферментов энергетического обмена: сукцинат- и изоцитратдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы.

По данным многочисленных публикаций, с дефицитом селена связаны 75 различных заболеваний и болезненных симптомов, включающих в себя 14 сердечно-сосудистых и 8 раковых патологий – основных причин смерти людей. Потребность в селене на 90% удовлетворяется различными пищевыми продуктами, 10% приходится на питьевую воду. Согласно рекомендациям АН США в организм взрослого человека должно поступать 50-200 мкг селена в сутки, в среднем около 100 мкг.



С.Т. Зубкова

Таким образом, учитывая многогранный механизм действия селена и его участие в различных биохимических процессах, нарушение которых наблюдается и при первичном гипотиреозе, восполнение селена, как и йода, после проведения анализа на их содержание в организме, должно быть включено в терапию и профилактику гипотиреоза в комплексе с левотироксином.

? **Учитывая частое сочетание ИБС и субклинического гипотиреоза у лиц пожилого возраста, на какие клинические признаки необходимо обращать внимание практикующим врачам и какие сложности в лечении больных с гипотиреозом создает развившаяся ишемическая болезнь?**

Среди множества клинических проявлений гипотиреоза, объединенных в синдромы (обменно-гипотермический, микседематозный, анемический, поражение нервной и пищеварительной систем, эктодермальные нарушения и др.), важное значение имеет синдром сердечно-сосудистых нарушений, в небольшой степени определяющий продолжительность и качество жизни больных с данной патологией. Для сердечно-сосудистого синдрома характерно развитие метаболической кардиомиопатии, полисерозита, сердечной недостаточности, атеросклероза различных сосудистых бассейнов, аритмий. В последнее время при гипотиреозе все чаще регистрируются артериальная гипертензия (в 30-50%), отсутствие брадикардии, приступы пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, экстрасистолии. В ряде работ по данным коронарографии было показано, что у пациентов с гипотиреозом достоверно чаще встречается многососудистое поражение коронарных артерий, которое относится к категории тяжелых нарушений. Установлено, что недостаточность функции ЩЖ даже легкой степени выраженности (субклинический гипотиреоз) может способствовать развитию или прогрессированию ИБС.

По данным исследований и анализа коронарного статуса у 489 лиц, которым проводилась коронарография, стенокардию и инфаркт миокарда клиницисты выявили у 7% больных манифестным гипотиреозом. Вместе с тем у 15,8% пациентов с диагностированной ИБС был установлен субклинический гипотиреоз. У 38% пациентов с субклиническим гипотиреозом верифицировано атеросклеротическое повреждение ствола левой коронарной артерии, а при нормальном уровне ТТГ – в 2 раза реже (19,3% случаев).

Клиническая картина при гипотиреозе без исходного поражения сердечно-сосудистой системы и его развитие на фоне существующей ИБС затрудняет диагностику и лечение гипотиреоза. Практика клиницистов показала наличие различий

Продолжение на стр. 31.

Таблица. Селеносодержащие ферменты и эффекты, обусловленные его воздействием	
Селеносодержащие ферменты	Клинические эффекты
- тиреодоксинредуктаза	- Обеспечивает секрецию и метаболизм тиреоидных гормонов
- йодтиронин-5-дейодиназа	- Антиоксидантный
- глутатионпероксидаза	- Мембраностабилизирующий
- фосфолипидгидропероксид	- Регулирует специфический и неспецифический иммунитет
	- Антимутагенный, антитератогенный
	- Антиканцерогенный
	- Радиопротекторный
	- Снижает токсическое действие антибиотиков
	- Нормализует обмен нуклеиновых кислот и белков
	- Антигистаминный
	- Антиаллергический

С.Т. Зубкова, д.мед.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Лечение первичного гипотиреоза: пути совершенствования

Продолжение. Начало на стр. 29.

прежде всего в характере боли при этих двух патологиях. Так, кардиалгии, которые наблюдаются у 35% больных гипотиреозом, носят ноющий или колющий и продолжительный характер. При ИБС боль за грудиной кратковременная, сжимающая по типу стенокардии, количество приступов при сочетании с гипотиреозом может быть небольшим, что связано со сниженным потреблением кислорода миокардом. Брадикардия выявляется в 30-60% случаев, при сочетании с ИБС у 10% больных наблюдается тахикардия, в 24% случаев – экстрасистолия (предсердная, желудочковая) и даже мерцательная аритмия. Отеки выявляются в области лица и конечностей. Часто развиваются дислипидемия и артериальная гипертензия, которые являются важными самостоятельными факторами риска тяжелых сердечно-сосудистых событий.

Назначение заместительной терапии без учета сердечно-сосудистых нарушений чревато развитием осложнений, что связано с усилением анаболизма, увеличением потребления кислорода миокардом, которые наблюдаются при быстром восстановлении эутиреоза. Отмечена связь с длительностью гипотиреоза: чем он дольше, тем выше чувствительность к тиреоидным гормонам.

При сочетании ИБС и гипотиреоза могут возникнуть следующие осложнения:

- обострение ишемической болезни, которое проявляется учащением приступов стенокардии, переходом ее стабильной стадии в нестабильную;
- развитие инфаркта миокарда (описаны случаи острого инфаркта миокарда при назначении левотироксина больным без анамнеза ИБС и при отсутствии стеноза коронарных артерий по данным коронарографии);
- возникновение тяжелых нарушений ритма сердца;
- внезапная смерть.

Первостепенной задачей у таких больных является оптимальная коррекция гипотиреоза на фоне постоянной адекватной терапии. Для этого необходимо соблюдать следующие рекомендации: при выявлении гипотиреоза и наличии доказанной ИБС назначают левотироксин в дозе не более 12,5-25 мкг/сут, увеличивая дозировку на 12,5-25 мкг с интервалом 4-6 недель при условии хорошей переносимости предыдущей дозы и отсутствии отрицательной динамики ЭКГ. В случае появления признаков ухудшения коронарного кровообращения необходимо вернуться к прежней дозе левотироксина и удлинить период адаптации, а также откорректировать кардиальную терапию.

Для больных ИБС клинически оптимальной может быть признана не та доза тироксина, которая позволяет полностью нормализовать уровень Т₄ и ТТГ в сыворотке крови, а та, которая снижает проявления гипотиреоза и не ухудшит состояние сердца.

При отсутствии сердечно-сосудистой патологии необходимо назначение тироксина в дозе 1,6 мкг/кг в сутки.

Назначение L-тироксина рекомендуется сочетать с селективными β-адреноблокаторами (снижают реактивность сердечно-сосудистой системы и сокращают время адаптации к тироксину), пролонгированными антагонистами

кальция и цитопротекторами. При необходимости назначаются мочегонные средства, нитропрепараты.

Таким больным необходим постоянный контроль и наблюдение у кардиолога, повторное проведение ЭКГ, эхокардиографии, холтеровское мониторирование ЭКГ (один раз в 2-3 месяца). Если невозможно подобрать адекватную заместительную терапию даже при соблюдении всех рекомендаций (обострение даже при малых дозах), необходимо проведение коронарографии для исключения выраженного стеноза коронарных артерий, а в случае его наличия в дальнейшем – коронарного шунтирования. После операции назначается тироксин на фоне кардиальной терапии.

Какие исследования необходимо рекомендовать для раннего выявления атеросклероза?

Важным компонентом патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипотиреозом является нарушение функции высокоактивного клеточного слоя сосудистой стенки эндотелия, обладающего многими регуляторными функциями и участвующего в модуляции метаболического гомеостаза, сосудистой гемодинамики. Эндотелий обеспечивает поддержку тонуса и структуры сосудистой стенки, регуляцию роста гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов; регуляцию сосудистой проницаемости; модуляцию окисления липидов; регуляцию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов на поверхности эндотелия, фибринолиза. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) носит генерализованный характер и рассматривается как самостоятельный фактор риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Она характеризуется нарушением баланса между вазодилатирующими (оксид азота, простагландин) и вазоконстрикторными (ангиотензин-11 и эндотелин-1, тромбоксан А₂, простагландин А₂) медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение эндотелийзависимых процессов. Дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, обеспечивающих в норме гомеостаз и тонус сосудов, приводит, в первую очередь, к дефициту оксида азота (NO). Известно, что синтез оксида азота осуществляется под действием фермента NO-синтазы, субстратом для которого служит L-аргинин. Снижение активности фермента или дефицит субстрата – предшественника NO L-аргинина – является причиной снижения образования NO. Центральную роль в возникновении ЭД играет нарушение биодоступности NO вследствие недостаточной его продукции из L-аргинина, повышенной деградации или ухудшения диффузии к клеткам-мишеням. NO способствует вазодилатации, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и патологическое ремоделирование стенки сосудов, угнетает агрегацию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование.

Имеется множество доказательств уменьшения ЭД при экзогенном введении L-аргинина. Метаанализ 13 рандомизированных исследований, изучавших эндотелийпротекторный эффект L-аргинина при гиперхолестеринемии, хронической сердечной недостаточности, заболеваниях периферических артерий и стабильной стенокардии,

выявил увеличение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Этот препарат у больных гипотиреозом в сочетании с сердечно-сосудистой недостаточностью является необходимым дополнением заместительной терапии.

Оценка состояния эндотелия в настоящее время осуществляется с помощью инструментальных методов исследования (дуплексное сканирование периферических сосудов, окклюзионная венозная плетизмография, магнитно-резонансная томография, капилляроскопия, доплерография коронарных артерий) и изучения содержания в плазме эндотелиальных медиаторов.

Таким образом, лечение больным гипотиреозом следует назначать с учетом функционального состояния эндотелия и при обнаружении нарушения его функции использовать препараты с эндотелийпротекторными свойствами.

Гипотиреоз ассоциируется с атерогенной дислипидемией, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов (ТГ), повышением холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Повышенный уровень ТГ является маркером атерогенных остаточных липопротеинов, и наиболее простой мерой данного атерогенного остаточного липопротеина являются липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Комбинация ТГ и ЛПОНП образует холестерин нелипопротеинов высокой плотности (ХС н-ЛПВП). Такой тип дислипидемии повышает риск развития ИБС.

При лечении пациентов с атеросклеротическими изменениями сосудов необходимо воздействовать на все атерогенные факторы. Препаратами выбора на сегодня являются статины – обратимые селективные ингибиторы микросомального фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА), одного из ключевых ферментов каскада синтеза холестерина, конвертирующего ГМГ-КоА до мевалоната в печени. Многочисленные публикации, посвященные изучению эффективности статинов, сообщают о снижении уровня общего ХС, ХС ЛПНП, повышении ХС ЛПВП и снижении ТГ. Установлены также плейотропные эффекты статинов, в частности антиоксидантный, противовоспалительный, антитромботический, номализующий функцию эндотелия. Получение указанных эффектов является особенно позитивным, поскольку на их фоне замедляется прогрессирование атеросклероза, стабилизируются атеросклеротические бляшки, снижается их склонность к разрыву и происходит их регресс. Метаанализ многочисленных рандомизированных исследований риска развития коронарных событий и инсульта выявил, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению риска всех исходов на 10%.

Используются также фибраты, никотиновая кислота (ниацин), омега-3 жирные кислоты (омакор, ловаза). В ряде случаев может быть необходима комбинированная терапия статинами с никотиновой кислотой или фибратами.

При наличии артериальной гипертензии, которая регистрируется у 30-50% больных и может сохраняться даже при достижении эутиреоза, клиницисты предусматривают назначение гипотензивных препаратов, обладающих периферическим вазодилатирующим действием (антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, α-адреноблокаторы).

При гипотиреозе с сердечно-сосудистыми проявлениями важную роль в прогрессировании заболеваний играют также нарушения электролитного баланса, в частности калия и магния. Дефицит калия даже легкой и умеренной степени может

повысить вероятность нарушений ритма сердца у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка. Изменения баланса калия модифицируют электрофизиологические свойства мембраны и могут существенно воздействовать на функцию проводимости и возбудимости, увеличивая период реполяризации, что является патогенетическим фактором формирования тяжелых нарушений сердечного ритма по типу torsades de pointes. С гипокалиемией часто ассоциирован дефицит магния. Магний усугубляет степень гипокалиемии и обуславливает рефрактерность данного состояния к проводимой терапии с применением препарата калия. Назначение калия и магния является обязательным с учетом состояния функции почек, патологии которых нередко ассоциируется с гипотиреозом.

Таким образом, учитывая целый ряд биохимических изменений, развивающихся на фоне дефицита тиреоидных гормонов, частое сочетание с сердечно-сосудистыми нарушениями, в основе формирования которых лежит эндотелиальная дисфункция с последующим развитием атеросклероза, необходим комплексный подход к лечению данной патологии. Он включает проведение диагностических и лечебных мероприятий для раннего выявления указанных изменений и адекватного лечения с дополнительным назначением к основной базовой терапии левотироксином микро- и макроэлементов, антиоксидантов, статинов, гипотензивных препаратов, мочегонных средств, нитропрепаратов.

Литература

1. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 5 (109). – С. 50-54.
2. Березин А.Е. Комбинированные препараты калия и магния в терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 1 (105). – С. 40-44.
3. Волкова А.Р., Дора С.В., Бадмаева М.И. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными состояниями щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 3 (27).
4. Жаринова В.Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема // Здоров'я України. Кардіологія. – 2015. – № 4(41). – С. 45-48.
5. Юрина Т.М., Куприянова Т.А., Лямина О.И. и соавт. Макро- и микроэлементы крови у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хронической ишемической болезнью сердца // Клин. мед. – 2005. – № 1. – С. 20-24.
6. Коркушко О.В., Дужак Г.В., Шатило В.Б. и соавт. Изучение влияния препарата Кардиоаргинин – Здоровье на сосудодвигательную функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью старше 60 лет // Ліки України. – 2014. – № 1(177).
7. Коркушко О.В., Осьмак Е.Д., Осьмак Д.Д., Дудак Г.В. Устойчивость к гипоксии у людей пожилого возраста с гипертонической болезнью: влияние Кардиоаргинина // Кровообіг та гемостаз. – 2015. – № 1-2. – С. 31-37.
8. Котенко К. Роль препаратов селена в терапии АИТ // Здоров'я України. – 2012. – № 2-3. – С. 69.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій 2014 р. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 8(64). – С. 125-154.
10. Cardilo C., Kilcoyne C. Selective nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium and endothelium dependent vasodilatation // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – № 9. – P. 851-856.
11. Clansen P., Mersebach Y., Nelaen B. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 70(6). – P. 932-937.
12. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132(4). – P. 270-278.
13. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E. et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease // Int. Heart J. – 2010. – № 51(1). – P. 1-6.
14. Vita J., Keoney J.F. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk // Circulation. – 2002. – Vol. 6. – P. 640-642.
15. Sharma R.K., Singh V.N., Reddy H.K. Стратегии дальнейшего снижения сердечно-сосудистого риска. Велика ли роль холестерина липопротеидов низкой плотности // Практическая ангиология. – 2010. – № 2(31).
16. Schulman M., Narins R.G. Hypokalemia and cardiovascular disease. Am. J. Cardiol. 1990. 4E-9E, discussion 22E-23E. 65(10).
17. Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzeltsos T.G. et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis Thyroid. 2010.20(10). 1163-1173.