**Лекция № 4**

 **ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ**

 **доц. Камалов К.Г., ДГМУ**

****

Субклинический гипотиреоз (СГ) определяется как повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при сохранении уровней свободно­го тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.ТЗ) в пределах референсных значений. Распространенность это­го состояния в общей популяции достаточно высока и варьирует от 4 до 15 %, достигая 20 % среди жен­щин старше 60 лет. Замести­тельная терапия L-T4 при СГ оста­ется предметом активных дискуссий и пока рутинно не рекомендована. Она может быть оправдана у лиц с уровнем ТТГ выше 10 мМЕ/л.



 Известно, что манифестный ги­потиреоз сопровождается развити­ем дислипидемии. При гипо­тиреозе из-за снижения количества печеночных рецепторов к липопротеидам низкой плотности замедля­ется метаболизм и выведение холес­терина ЛПНП, а также усиливается окисление холестерина. В общей популяции уровень общего холесте­рина (ОХ) и ЛПНП хорошо корре­лирует с уровнем ТТГ независимо от состояния функции щитовидной железы. Учитывая тесную вза­имосвязь между уровнем липидов и сердечно-сосудистым риском (ССР), интересно оценить влияние СГ на неблагоприятный профиль ли­пидов и способность терапии L-T4 снижать ССР.

 Результаты эпидемиологических популяционных исследований предполагают наличие взаимосвязи меж­ду СГ и неблагоприятным профилем липидов. В Колорадском исследова­нии у 25 852 пациентов с СГ концентрации ОХ и ЛПНП были значи­мо выше, чем у лиц с эутиреозом (р < 0,001), при этом уровни ли­пидов коррелировали с уровнем ТТТ (р < 0,001 для ОХ и ЛПНП и 0,02 для триглицеридов — ТГ). В другом популяционном исследовании, про­веденном в Индии, охватившем не только взрослых, но и детей/под­ростков (n=5343), распространен­ность СГ составила 13,5 %. Улиц с ТТГ ниже 10 мМЕ/л отсутствова­ли изменения липидов, а при ТТГ > 10 мМЕ/л уровни ОХ и ЛПНП были значимо выше (р<0,0001 для обоих параметров), а холестерин липопро-теидов высокой плотности (ЛПВП) — значимо ниже (р = 0,001), чем в конт­рольной группе. Уровень ТТГ в об­щей выборке положительно корре­лировал с ОХ (r = 0,037; р = 0,007) и ЛПНП (r = 0,028; р = 0,037) и отрица­тельно с ЛПВП (r = 0,031; р = 0,018). В другом крупном исследовании сре­ди пожилых людей (n = 2799) уро­вень ОХ при СГ (n = 62) был выше, чем у лиц с эутиреозом только сре­ди чернокожих женщин (р < 0,001). Менее масштабные исследования также демонстрируют связь между дислипидемией и СГ, при­чем порог ТТГ для этой связи, повидимому, отсутствует: Сущест­вует также мнение о том, что изменения липидного профиля при СГ носят некий промежуточный ха­рактер между здоровыми лицами и манифестным гипотиреозом и зат­рагивают преимущественно уровни ОХ и ЛПНП. Эти изменения могут усугубляться другими фак­торами, такими как инсулинорезистентность и курение. Взаимос­вязь между уровнем ТТГ и ОХ, ТГ или ЛПНП выявлена и у здоровых некурящих людей, а также сре­ди пациентов с ИБС и уровнями ТТГ в пределах нормальных значе­ний.

В некоторых исследованиях при СГ описано повышение липопротеина (а) — Лп(а) — неза­висимого фактора риска сердечно­сосудистых событий . Тем не менее в ряде других исследований не удалось продемонстрировать раз­личия в уровнях липидов между СГ и здоровыми лицами ли­босвязь СГ с другими параметра­ми липидного спектра, кроме ОХ и ЛПНП. Например, в круп­ном популяционном Национальном исследовании здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey Ш — NHANES Ш] после применения поправок по возрасту, полу и расе и использова­нию гиполипидемических препара­тов исчезли различия в уровнях ли­пидов между лицами с СГ (n =215) и нормальной функцией щитовид­ной железы (n = 8013). Также ни логистический, ни линеарный регрессионный анализ не выявили связи между уровнями ТТГ и ли­пидов.

Интересны результаты одного не­большого исследования, в котором единственным негативным прояв­лением СГ в отношении липидов было изменение постпрандиальной липидемии, то есть повышения нетощаковой концентрации ТГ, ко­торые считаются фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Существуют некие признаки существования взаимосвязи меж­ду СГ и метаболическим синдро­мом (МС), однако не подтвержденной в других иссле­дованиях. Что касается не­традиционных факторов СС риска (маркеры тромбообразования, жест­кость артериальной стенки), их состояние при СГ еще предстоит оценить, поскольку имеющихся дан­ных для каких-либо выводов не­достаточно.

***Эффекты заместительной терапии***

В одном систематическом обзоре 13 исследований проанализирова­ны изменения уровней липидов на фоне терапии L-T4 у 247 пациен­тов с СГ. В анализ были также включены пациенты, уже получа­ющие L-T4 по поводу первичного гипотиреоза, но с недостигнутым нормальным уровнем ТТГ. Средняя длительность терапии составила 12 недель. В целом отмечено неболь­шое, но статистически значимое сни­жение концентраций ОХ (7,9 мг/дл; 95 % ДИ 3,3-13) и ЛПНП (10 мг/дл; 95 % ДИ 4,0-16). Отмечена положи­тельная корреляция между изме­нением ОХ и его исходным содер­жанием в крови (r =0,55). Кроме этого, более выраженные измене­ния концентраций ОХ произошли после нормализации ТТГ у пациен­тов с ранее неадекватной терапией L-T4 по сравнению с группой с СГ (р < 0,05). Изменение концентраций ТТ и ЛПВП оказались несуществен­ными. При проведении анализа учи­тывалась гетерогенность исследо­ваний.

В одном рандомизированном и плацебо-контролируемом исследо­вании заместительная терапия L-T4 в течение 12 месяцев (эутиреоз был достигнут не позднее 4-го месяца) у 31 пациента с СГ привела к значи­мому снижению уровня ОХ и ЛПНП (3,8 %; р = 0,015 и 8,2 %; р = 0,004 соответственно) в сравнении с пла­цебо (n = 32). Более выражен­ный гиполипидемический эффект наблюдался у пациентов с более вы­сокими исходными уровнями ТТГ (12 мМЕ/л), ОХ и ЛПНП. Аналогич­ные эффекты продемонстрирова­ны и в других плацебо-контролируемых исследованиях.

Уровень ОХ и ЛПНП снижается умеренно, на 8-10 % от исходного уровня, уже через 6 месяцев после восстановления эутиреоза, в том числе у пожилых мужчин и женщин [60]. В другом исследо­вании (n = 42), несмотря на улучше­ние показателей липидного спект­ра на фоне терапии L-T4 при СГ, не произошли значимые изменения дру­гих маркеров сердечно-сосудисто­го риска, таких как гомоцистеин, С-реактивный белок или Лп(а).

Однако в другом длительном иссле­довании (18 месяцев) терапия L-T4 существенно снизила ОХ (р = 0,023), ЛПНП (р = 0,018) и Лп(а) (р = 0,005) у женщин с СГ до уровней, сопос­тавимых с контрольной группой здо­ровых лиц.

Эти результаты не всегда подт­верждаются другими работами. Однако дополнительный анализ дан­ных в одном из таких исследований (часть пятого исследования Tromso) выявил у лиц с СГ значимое сни­жение ОХ (на 5 %; р < 0,05), ЛПНП (на 9 %, р < 0,01) и апо-В (на 8 %; р < 0,01) только после достижения уров­ня ТТГ менее 2 мЕд/л (при референсном диапазоне 0,5-3,5 мМЕ/л). В другом исследовании полоясительные изменения в липидах наблюда­лись только при исходном уровне ОХ более 240 мг/дл и при ис­ходном ТТГ > 10 мЕд/л .

С другой стороны, также суще­ствует несколько исследований, ко­торые не смогли продемонстриро­вать значимое влияние L-T4 на липидный профиль у пациентов с СГ. По-видимому, благопри­ятные эффекты L-T4 в отношении липидного спектра у пациентов с СГ в основном касаются уровней ОХ и ЛПНП. Содержание ТГ и ЛПВП при заместительной те­рапии существенно не меняется.



***СГ и сердечно-сосудистые заболевания***

О наличии взаимосвязи межу гипо­тиреозом и атеросклерозом догады­вались еще более ста лет назад, когда первые аутопсийные исследо­вания описывали выраженные атеросклеротические изменения у па­циентов с гипотиреозом. С тех пор было проведено несколько клини­ческих исследований, посвященных сердечно-сосудистым исходам и мар­керам субклинического атероскле­роза при гипотиреозе.

Эпидемиологические исследова­ния предоставили противоречивые результаты относительно связи СГ и СС-риска. Исследование сердечно­сосудистого здоровья (Cardiovascu­lar Health Study) (n = 3233) не выя­вило повышения частоты фатальных или нефатальных сердечно-сосудис­тых событий среди лиц с СГ (n = 496). В другом популяционном ис­следовании (n= 2730) отмечено по­вышение риска сердечной недоста­точности при СГ (n = 338)*.* Даль­нейшие работы также не смогли убедительно продемонстрировать связь между повышением риска ССЗ и СГ у пожилых людей или жен­щин в менопаузе.

В противоположность этому мета-анализ 15 исследований по­казал увеличение распространен­ности и заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) у пациентов с СГ. Однако эти ре­зультаты оказались справедливы только для выборки моложе 65 лет (отношение шансов (ОШ) 1,57, 95 % ДИ 1,19-2,06; р = 0,001 и ОШ 1,68, , 95 % ДИ 1,27-2,23; р = 0,001 соот­ветственно). Кроме этого, у этих более молодых лиц с СГ ока­зался повышенный риск сердечно­сосудистой смерти (ОШ 1,37; 95 % ДИ 1,04-1,79; р = 0,02) по сравне­нию с эутиреоидной группой. Эти результаты подтверждаются дру­гими исследованиями, показав­шими, что СГ является независи­мым фактором риска ССЗ у моло­дых мужчин (моложе 50 лет). Эта закономерность, полученная в другом аналогичном исследо­вании в отношении мужчин, сох­ранялась даже после применения поправок на наличие других фак­торов сердечно-сосудистого рис­ка (например, курения, уровней липидов и артериального давле­ния).

В другом когортном исследова­нии ИБС значимо чаще встречалась среди лиц с СГ (n= 119), чем при сохранной функции щитовид­ной железы (n = 1906), даже пос­ле поправок на наличие традици­онных факторов сердечно-сосу­дистого риска (ОШ 2,2, 95 % ДИ 1,2-4,0; р-0,01).

СГ может затрагивать и дру­гие, нетрадиционные факторы сосудистого риска, такие как вязкость плазмы, эндотелиальная дисфункция, уровень С-реактивного белка и средний объем тром­боцитов. Еще предс­тоит выяснить, играет ли «дисфу­нкция» ЛВП какую-либо роль в повышении сердечно-сосудистого риска при СГ.



***Эффекту L-T4 в отношении других маркеров сердечно-сосудистого риска.*** СГ может негативно влиять и на дру­гие факторы сердечно-сосудистого риска, азаместительная терапия L-T4 может оказать дополнительное благотворное действие на них, воз­можно, даже не влияяна уровни ли­пидов. Манифестный гипотиреоз связан с суррогатными маркерами атеросклероза, такими как увеличе­ние толщины комплекса интимымедии сонной артерии (ТИМс). Эта связь может быть опосредо­вана другими классическими фак­торами сердечно-сосудистого риска, такими как гипертензия, дислипи-демия, часто сопровождающие ги­потиреоз, а также самим повыше­нием уровня ТТГ.

Показано, что ТИМс положитель­но коррелирует с уровнем ТТГ при СГ (r = 0,51, р = 0,0008), а замести­тельная терапия L-T4 способна умень­шать этот показатель [62, 16, 24, 86, 72]. В некоторых из этих исследо­ваний, но не во всех параллельно бы­ло отмечено снижение уровня ОХ и нормализация артериального дав­ления [24, 72], что само по себе так­же могло положительно повлиять на величину ТИМс.

В одной работе сравнивались эф­фекты терапии статинами и L-T4 у пациентов с СГ. На фоне за­местительной терапии L-T4 (n = 20) произошло значимое уменьшение ТИМс, сопоставимое с эффектами симвастатина (n = 20). Но в отли­чие от статина L-T4 существенно не улучшил показатели липидного спектра. Таким образом, изменение ТИМс в этом исследовании не бы­ло связано с изменением уровня ли­пидов.

С другой стороны, у женщин с СГ (n = 32) после года терапии L-T4 не произошло улучшение величины ТИМс*,* хотя уменьшилась опос­редованная потоком дилатация (FMD) плечевой артерии — эффект, отме­ченный и в контрольной группе без лечения.

Существуют и другие данные о благоприятном влиянии заместительной терапии L-T4 в отношении функ­ции эндотелия, в том числе умень­шение FMD плечевой артерии, улучшение кровотока в артериях плеча в ответ на введение ацетилхолина или натрия нитропруссида.

При СГ отмечается повышение сывороточного ассиметричного дометил аргинина (ADMA) — эндогенно­го ингибитора синтетазы оксида азота (NOS), а также С-реактивного белка и L-аргинина при уменьшении уров­ня оксида азота. Эти показатели существенно улучшились (р < 0,05 для всех) через год после достижения ста­бильного эутиреоза, хотя липидный профиль остался неизменным

Новый маркер сердечно-сосудистого риска, низкий уровень циркулирующих эндотелиальных клеток-прогениторов (ЕРС) также связан с СГ независимо от уровня липидов и других параметров. Количество ЕРС увеличивается на фоне заместительной терапии L-T4*.*

Несколько работ были посвящены изучению других параметров атеро­склероза (например, маркеров вос­паления и тромбоза) при СГ и вли­янию на них терапии L-T4, но в них не удалось продемонстрировать сколь-либо значимых результатов.

Исследования, представленные в этом обзоре, имеют ряд ограничений. Во-первых, они очень разнородны по исследуемым выборкам (относитель­но возраста, пола, индекса массы те­ла, этиологии СГ и сопутствующих заболеваний). В некоторые были вклю­чены только молодые пациенты, в другие — только пожилые, но в большинстве не было ка­ких-либо ограничений по возрасту.

Этиология СГ также указыва­лась не во всех исследованиях, и доля конкретных при­чин СГ различалась в разных вы­борках. Кроме этого, при анализе данных в некоторых работах не учитывались состояния, влияющие на метаболизм липидов*.* Из большинства работ были иск­лючены пациенты с сахарным ди­абетом, но не учитывалось наличие инсулинорезистентности. Кроме то­го, при заместительной терапии L-T4 использовались разные режимы и дозы. Во многих случаях не указывалось, был ли достигнут эутиреоз или как долго он сохранялся перед проведением из­мерений параметров на фоне тера­пии.

***Другие, менее доказанные взаимосвязи между СГ и сосудистым риском.*** Было высказано предположение, что в развитии атеросклероза при СГ определенная роль принадлежит аутоиммунным процессам, но дальнейшие исследования не подтвердили эту гипотезу.

При субклиническом гипотире­озе отмечено повышение среднего объема тромбоцитов, который уменьшается после восстановления эутиреоза. Объем тромбоцитов свя­зан с воспалением и риском тромбоза. Другой показатель воспаления, высокочувствительный С-реактивный белок, также оказался повышен­ным у лиц с СГ в популяционном тайваньском исследовании*.*

Несмотря на недоказанную спо­собность антиоксидантов уменьшать сердечно-сосудистый риск, интересно отметить, что тяжелый гипотире­оз способствует дефициту антиокси­дантов и развитию окислительного стресса. СГ связан с неалко­гольной жировой болезнью печени (НЖБП) независимо от наличия дру­гих метаболических факторов рис­ка. Известно также, что НЖБП и нарушенные показатели функции печени ассоциированы с повышен­ным риском сосудистых событий. Связь между НЖБП и СГ может быть хотя бы отчасти обус­ловлена сниженной секрецией пече­ночных липопротеинов очень низ­кой плотности, которая развивается при гипотиреозе. СГ может вы­зывать НЖБП и в рамках метаболи­ческого синдрома. Инте­ресно, что эпикардиальный жир как проявление патологического перерас­пределения жировой ткани также обнаруживается и при СГ, НЖБП и метаболическом синдроме и связан с сосудистым риском.

Повышенный ТТТ связан с недос­таточным снижением артериально­го давления в ночное время. В од­ном метаанализе (СГ — 1783 паци­ентов; лиц с эутиреозом — 15 540) отмечена связь СГ как с повышенным систолическим, так и диастолическим давлением.

Хроническая болезнь почек (ХБП) в настоящее время рассматривается как состояние, связанное с повышен­ным риском сосудистых событий. Поэтому интересно отме­тить, что заместительная терапия L-T4 способствует сохранению функ­ции почек и является независимым предиктором почечных исходов при ХБП у пациентов с СГ.

Связь СГ и сосудистого риска, воз­можно, распространяется и на сосу­дистую терапию, поскольку состо­яние функции щитовидной железы связано с риском развития миози­тов при приеме статинов.

 ***Выводы*** Заместительная терапия L-T4 при СГ может быть оправдана с целью снижения уровня атерогенных липидов и в качестве попытки уменьшить сердечно-сосудистый риск. Результа­ты недавних исследований подтве­рждают влияние L-T4 на маркеры субклинического атеросклероза, такие как ТИМс, показатели эндотелиальной дисфункции и др. Однако пока нет достаточных данных для констатации бесспорных преиму­ществ назначения L-T4 при СГ с точки зрения сердечно-сосудистого прогно­за. Для этого необходимы дальней­шие исследования, в том числе ин­тервенционные, с оценкой реальных сердечно-сосудистых исходов. Воз­можно, такие исследования будет сложно спонсировать из-за необхо­димости создания большой выборки пациентов и проведения мультивариантного анализа с большим коли­чеством анализируемых параметров. И наконец, при относительном рис­ке сосудистой смерти (с поправкой на другие факторы сосудистого риска) в 1,68 (95 % ДИ 1,02-2,76) для пациен­тов с СГ (в сравнении с эутиреоидными лицами) за 10-летний период, следует решить вопрос о том, не явля­ется ли СГ эквивалентом ИБС, если это состояние развивается при наличии других факторов сосудистого риска.

