

УДК 616.441-616.1-005-07-08

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208487

Нетяженко В.З., Ляхоцька А.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, м. Київ, Україна

Дисфункція щитоподібної залози й серцево-судинні захворювання: стан проблеми, шляхи вирішення

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(4):333-336. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208487

Резюме. Захворювання щитоподібної залози значно поширені і є найбільш частою ендокринною патологією, особливо в регіонах із недостатнім вмістом йоду в довікллі. Дисфункція щитоподібної залози діагностується в 5–10 % населення, частіше в жінок і у віковій групі старше від 60 років. Зі збільшенням віку частота виникнення коморбідних захворювань у пацієнтів значно зростає. Серед них перше місце посідає патологія серцево-судинної системи. Як один з факторів можна виділити ендотеліальну дисфункцію, що є одним із предикторів морфологічних змін судинної стінки при багатьох хронічних захворюваннях, зокрема при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, хворобах щитоподібної залози тощо.

Ключові слова: щитоподібна залоза; тиреотропний гормон; субклінічний гіпотиреоз; субклінічний гіпертиреоз; атеросклероз; серцева недостатність

Згідно з даними офіційної статистики МОЗ України, у 2017 році в Україні були зареєстровані 694 504 пацієнти з дифузним зобом I ступеня (з них 11 % — уперше), 170 579 хворих — із дифузним зобом II–III ступенів (7,4 % — уперше). Набутий гіпертиреоз діагностовано в 109 825 осіб (у 10 % — уперше), вузловий зоб — у 312 561 пацієнта (9,5 % — уперше), тиреотоксикоз (гіпертиреоз) — у 55 342 хворих (9 % — вперше), тиреоїдити — у 196 368 осіб (9,1 % — уперше). Післяопераційний гіпертиреоз розвинувся у 86 075 пацієнтів (6,8 % — уперше). З кожним роком кількість випадків зростає. Так, у 2018 році з діагнозом дифузного зоба II–III ступенів з лікарень вибуло 1095 дорослих і 180 дітей, з набутим гіпотиреозом та іншими формами гіпотиреозу — 3238 дорослих і 412 дітей [1, 2].

Субклінічна дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) визначається як збільшення або зниження рівня тиреотропного гормону — ТТГ (норма — 0,4–4,00 мМО/л) при нормальних значеннях гормонів ЩЗ. Маніфестація захворювання ЩЗ діагностується при аномальних рівнях гормонів (вільного тироксину (T_4), з трийодтироніном (T_3) або без нього (табл. 1)) [3, 4].

Первинний гіпотиреоз поділяють на маніфестний, субклінічний та ускладнений. При маніфестній формі в сироватці крові підвищений вміст ТТГ і знижений вміст вільного тироксину (T_4).

Для субклінічного гіпотиреозу характерне підвищення в сироватці крові концентрації ТТГ і нормальний вміст вільного T_4 . Ускладнений гіпотиреоз супроводжується вторинною аденомою гіпофіза, тяжкою серцевою

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Нетяженко Василь Захарович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: vnetyazhenko@ukr.net

For correspondence: V.Z. Netyazhenko, corresponding member in NAMS of Ukraine, MD, PhD, Head of the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: vnetyazhenko@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

недостатністю, випотом у серозні порожнини. На сьогодні проведена достатня кількість досліджень, присвячених механізмам впливу зниженої функції ЩЗ на серцево-судинну систему. Показано, що гіпотиреоз уже на ранній (субклінічний) стадії має серйозний вплив на формування й розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ). Результати вагомих досліджень демонструють, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (СН) і смертності від ССЗ незалежно від віку, статі й попередньої серцево-судинної патології [4].

Робоча група Європейської тиреоїдної асоціації зазначає, що нещодавні метааналізи, у тому числі засновані на великих проспективних дослідженнях, вказують на зв'язок субклінічного гіпертиреозу з підвищеним ризиком смертності від ІХС, фібриляції передсердь і СН у пацієнтів із рівнем ТТГ у сироватці < 0,1 мМО/л [5].

Однак попри відсутність рандомізованих проспективних досліджень є дані, що лікування необхідне пацієнтам віком понад 65 років із субклінічним гіпертиреозом другого ступеня, щоб потенційно уникнути цих серйозних серцево-судинних подій, переломів і ризику прогресування до тяжкого гіпертиреозу. Лікування може бути розглянуте в пацієнтів віком понад 65 років із рівнем ТТГ 0,1–0,39 мМО/л (перший ступінь) унаслідок підвищеного ризику фібриляції передсердь, а також може бути доречним у симптоматичних пацієнтів (< 65 років) із другим ступенем гіпертиреозу у зв'язку з ризиком прогресування, особливо за наявності симптомів і/або основних факторів ризику або супутньої патології. Робоча група також дійшла висновку, що немає даних на підтримку лікування субклінічного гіпертиреозу в молодих безсимптомних пацієнтів із першим ступенем захворювання. Ці хворі повинні перебувати під спостереженням у зв'язку з низьким ризиком прогресування до явного гіпертиреозу й більш слабкими доказами щодо несприятливих наслідків для здоров'я [5].

Майже в 30 % пацієнтів із гіпотиреозом спостерігається підвищення діастолічного артеріального тиску, пульсовий тиск зменшується, рівень реніну знижується. Це призводить до діастолічної артеріальної гіпер-

тензії (АГ). Секреція еритропоєтину збільшується за допомогою T_3 , що пояснює виникнення нормохромної нормоцитарної анемії при гіпотиреозі [4].

Гормони ЩЗ також регулюють гени, пов'язані з водієм ритму, шляхом транскрипції аналогічно до впливу бета-адренергічної системи в кардіоміоцитах. У результаті дії цих механізмів збільшується частота серцевих скорочень (ЧСС) за наявності гіперфункції ЩЗ і відбувається зменшення ЧСС при гіпотиреозі [6, 7].

Дослідження причин значної поширеності коронарного атеросклерозу у хворих на гіпотиреоз порівняно з пацієнтами з еутиреозом спричинило появу низки досліджень, присвячених впливу тиреоїдних гормонів на синтез ліпідів. У даний час визначено, що тиреоїдні гормони індукують 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим-А-редуктазу, беручи участь у першому етапі процесу синтезу холестерину.

Також T_3 регулює роботу рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), контролюючи активність відповідальних за них генів, і захищає ЛПНЩ від окислення [8]. Різноманітні зміни параметрів ліпідів відзначаються як при явному, так і при субклінічному гіпотиреозі, включно з підвищенням загального холестерину, ЛПНЩ та аполіпопротеїну В. Стан гіпотиреозу призводить до зниження активності холестерину- α -монооксигенази, яка розщеплює холестерин, що спричиняє зниження кліренсу ЛПНЩ [9].

Отже, недостатність тиреоїдних гормонів призводить до гіперхолестеринемії. Цей показник є характерним симптомом гіпотиреозу: чим вище рівень ТТГ, тим вище вміст холестерину. Крім того, T_3 здійснює регуляцію вмісту аполіпопротеїну А, що відіграє головну роль у процесі контролю тригліцеридів. Практично в усіх хворих на гіпотиреоз, у тому числі субклінічний, трапляються порушення ліпідного обміну: підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів і низькі значення холестерину ЛПВЩ [8]. Результати норвезького популяційного дослідження HUNT демонструють, що в осіб без захворювань ЩЗ, серцево-судинної системи й цукрового діабету зв'язок між рівнем ТТГ і ліпідами крові визначається навіть у межах нормальних значень ТТГ: чим вище вміст ТТГ, тим вище вміст холестерину. У цьому ж дослідженні також був виявлений

Таблиця 1. Класифікація дисфункції щитоподібної залози: біохімічне дослідження [5]

Стан/ТТГ	Тиреоїдні гормони	Коментарі
Маніфестний гіпертиреоз < 0,1 мМО/л або не визначається	Підвищений рівень T_3 або T_4	–
Маніфестний гіпотиреоз > 4,5 мМО/л	Знижена концентрація T_4	–
Субклінічний гіпертиреоз < 0,1 мМО/л	Рівень T_4 або T_3 у нормі	Виражене зниження концентрації ТТГ у сироватці крові
0,1–0,4 мМО/л	Рівень T_4 або T_3 у межах норми	Рівень ТТГ знижений, але гормон виявляється в сироватці крові
Субклінічний гіпотиреоз 4,5–10,0 мМО/л	Концентрація T_4 у нормі	Незначне підвищення рівня ТТГ
$\geq 10,0$ мМО/л	Рівень T_4 у межах норми	Значне підвищення рівня ТТГ

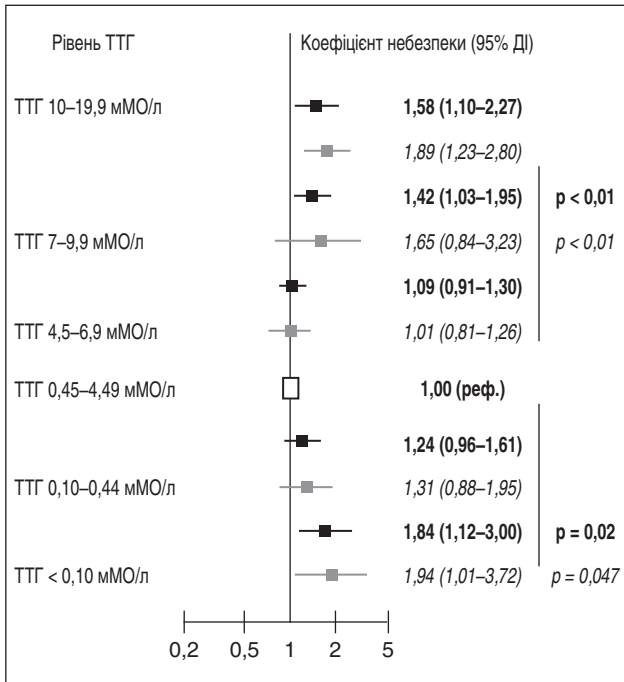


Рисунок 1. Коефіцієнт ризику смерті від ІХС (чорний колір, жирний шрифт) і СН (сірий колір, курсив) відповідно до рівня ТТГ [13]

кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ у межах референтних значень і ризиком смерті від ІХС у жінок без захворювань ЩЗ [9].

Близько 30 % усіх хворих із хронічною СН мають низький рівень T_3 , який є предиктором летального наслідку від будь-яких причин, включно із ССЗ. Показано, що чим нижче рівень T_3 у сироватці хворого із хронічною СН, тим вище функціональний клас захворювання [10, 11]. Синдром низького T_3 пов'язаний, з одного боку, зі зменшенням активності 1,5'-дейодинази і, як наслідок, зменшенням перетворення T_4 у T_3 , а з іншого боку, зі збільшенням активності 3,5'-дейодинази, що перетворює T_4 у неактивний реверсований T_3 [12–14].

Робоча група з досліджень ЩЗ вивчила зв'язок між субклінічною дисфункцією ЩЗ та ІХС, СН і смертністю й уточнила суперечливі дані попередніх груп дослідження. У проміжному аналізі індивідуальних даних кожного учасника дослідження з 11 потенційних груп [13] 6,2 % з 55 287 пацієнтів були із субклінічним гіпотиреозом, але переважна більшість ($n = 51837$) — з еутиреозом. Загалом у 4470 осіб були зареєстровані різні форми ІХС, серед яких 430 осіб (9,6 %) були із субклінічним гіпотиреозом. Коефіцієнт ризику смерті від ІХС становив: 1,09 (95% ДІ 0,91–1,30) — із рівнем ТТГ від 4,5 до 6,9 мМО/л; 1,42 (95% ДІ 1,03–1,95) — із рівнем ТТГ від 7,0–9,9 мМО/л і 1,58 (95% ДІ 1,10–2,27; $p = 0,005$) — із рівнем ТТГ > 10 мМО/л (рис. 1). Наявність субклінічного гіпотиреозу не збільшувала загальну смертність.

Аналогічний аналіз індивідуальних даних щодо асоціації субклінічного гіпотиреозу й СН був проведений серед 25 390 осіб (8,1 % — субклінічний гіпотиреоз). Встановлено, що ризик виникнення СН збільшувався

в осіб як із високим, так і з більш низьким рівнем ТТГ ($p < 0,01$); 2069 пацієнтів були із СН, з них 250 (12,1 %) мали субклінічний гіпотиреоз і 57 (2,8 %) — субклінічний гіпертиреоз.

Ці дані вказують на необхідність визначення рівня тиреоїдних гормонів уже на початковому етапі ССЗ.

Так, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з лікування хронічних коронарних синдромів у розділі «біохімічні дослідження» зазначено, що рівень тиреоїдних гормонів забезпечує інформацією, пов'язаною з причиною виникнення ішемії, тому рекомендований до обов'язкового визначення в таких пацієнтів [13].

Також у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо діагностики й лікування гострої і хронічної СН зроблений акцент на визначенні рівня ТТГ у розділі «Діагностичні тести» в пацієнтів з уперше діагностованою СН для визначення змін, що спричинили СН, або коморбідних станів, які можуть бути скореговані лікуванням [15].

Висновки

Найбільш частим і серйозним ускладненням дисфункції щитоподібної залози є ураження серцево-судинної системи, тому цю проблему слід розглядати не тільки як ендокринологічну, але і як кардіологічну. Часто патологія серцево-судинної системи при дисфункції щитоподібної залози є провідною в клінічній картині захворювання: виникають різні складні порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія, тиреоїдні кардіоміопатії з розвитком хронічної СН, які нерідко призводять до втрати працездатності, а при тяжкому перебігу — і до смерті в зазначеній категорії пацієнтів. Диференціальна діагностика функціональних і органічних уражень міокарда при порушенні функції щитоподібної залози з прогнозуванням розвитку подій актуальна й потребує динамічного вивчення всього спектра клінічних проявів ураження серцево-судинної системи на тлі тиреоїдної дисфункції. Розуміння клітинних механізмів дії тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему, а також особливостей патогенезу цих захворювань при дисфункціях щитоподібної залози дозволяє не тільки скорегувати діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів, що включає дослідження рівня тиреоїдних гормонів, а й визначити подальшу тактику ведення хворих із серцево-судинною патологією.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Center for Medical Statistics. Indicators of public health and use of health care resources in Ukraine for 2017. 2017. (in Ukrainian). Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVII.html>.
2. Center for Medical Statistics Indicators of hospital morbidity in Ukraine for 2018. 2018. (In Ukrainian). Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVII.html>.
3. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preven-

tive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):35-45. doi:10.7326/M14-1456.

4. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-1374. doi:10.1001/jama.2010.1361.

5. 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(3):149-163. doi:10.1159/000438750.

6. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):55-59. doi:10.14797/mdcj-13-2-55.

7. Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problemi endokrinnoi patologii.* 2019;(2):46-51. doi:10.21856/j-PEP.2019.2.07.

8. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):39-55. doi:10.1038/nrcardio.2016.174.

9. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. *The HUNT Study. Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):181-186. doi:10.1530/eje.1.02333.

10. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118(2):132-136. doi:10.1016/j.amjmed.2004.07.052.

11. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *The Cardiovascular Health study. J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152-1159. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.009.

12. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J.* 2018;39(7):503-507. doi:10.1093/eurheartj/ehx050.

13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

14. Pashkovska NV. Pseudothyroid dysfunction in clinical practice: how to avoid diagnostic errors. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2018;14(4):344-353. doi:10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188. (in Ukrainian).

15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.

Отримано/Received 10.03.2020

Рецензовано/Revised 20.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2020 ■

Information about authors

V.Z. Netyazhenko, corresponding member in NAMS of Ukraine, MD, PhD, Head of the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
A. Liakhotska, PhD, Assistant at the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Нетьяженко В.З., Ляхощка А.В.

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Київ, Україна

Дисфункция щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы, пути решения

Резюме. Заболевания щитовидной железы широко распространены и являются наиболее частой эндокринной патологией, особенно в регионах с недостаточным содержанием йода в окружающей среде. Дисфункция щитовидной железы диагностируется у 5–10 % населения, чаще у женщин и в возрастной группе старше 60 лет. С увеличением возраста возникновение коморбидных заболеваний у пациентов значительно возрастает. Среди них первое место занимает патология сердечно-сосудистой системы. В каче-

стве одного из факторов можно выделить эндотелиальную дисфункцию, которая является одним из предикторов морфологических изменений сосудистой стенки при многих хронических заболеваниях, в частности при атеросклерозе, артериальной гипертензии, заболеваниях щитовидной железы и др.

Ключевые слова: щитовидная железа; тиреотропный гормон; субклинический гипертиреоз; атеросклероз; сердечная недостаточность

V.Z. Netyazhenko, A.V. Liakhotska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: problem and ways to solve it

Abstract. Thyroid diseases are widespread and are the most common endocrine pathology, especially in regions with iodine deficiency in the environment. Thyroid dysfunction is diagnosed in 5–10 % of the population, more often in women and in the age group over 60 years. With increasing age, the occurrence of comorbid diseases in patients is increasing significantly. Among them, the first place belongs to the pathology of the cardiovascular system.

One of the factors is endothelial dysfunction, which is one of the predictors of morphological changes in the vascular wall in many chronic diseases, in particular, atherosclerosis, arterial hypertension, thyroid diseases, and others.

Keywords: thyroid gland; thyroid-stimulating hormone; subclinical hypothyroidism; subclinical hyperthyroidism; atherosclerosis; heart failure