

ГІПОТИРЕОЗ І МЕТАБОЛІЧНІ СЕРЦЕВО-СУДИННІ ХВОРОБИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Серцево-судинні захворювання (ССЗ) являють собою не лише провідну причину смерті в усьому світі, а й найважливішу причину захворюваності, яка створює потужне фінансове навантаження на систему охорони здоров'я. У зв'язку з цим існує потреба в поліпшенні лікувальних і профілактичних стратегій із метою зменшення тягаря ССЗ.

Хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішими ендокринними захворюваннями, які уражають понад 10% загальної дорослої популяції світу. Тиреоїдні гормони, а саме вільний трийодтиронін (Т3) і вільний тироксин (Т4), відіграють важливу роль у гомеостазі організму людини, оскільки регулюють ріст, розвиток та енергетичний обмін, починаючи з внутрішньоутробного розвитку. Рецептори тиреоїдних гормонів (РТГ) є в усіх органах і тканинах, у тому числі в міокарді й ендотелії судин. Значущий клінічний вплив дисфункції ЩЗ на серцево-судинну систему добре описаний у пацієнтів із клінічно явним гіпо- та гіпертиреозом (гіпоТ; гіперТ), натомість це питання при субклінічних формах гіпоТ і гіперТ досі обговорюється.

Клінічно явний гіпоТ визначають як поєднання підвищеного сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) з низьким умістом циркулювальних гормонів ЩЗ. Цей розлад трапляється в 0,2-2% невагітних дорослих осіб. Своєю чергою, субклінічний гіпоТ діагностують тоді, коли вміст вільного Т4 перебуває в межах норми, а рівень ТТГ перевищує верхню межу діапазону нормальних значень (4,0 мМО/л). Основні причини клінічно явного та субклінічного гіпоТ узагальнено в таблиці; найпоширенішою причиною є тиреоїдит Хашімото.

І клінічно явний, і субклінічний гіпоТ асоціюються з низкою ССЗ та підвищеною ймовірністю артеріальної гіпертензії, дисліпідемії й більшої товщини комплексу інтима-медіа – класичних чинників серцево-судинного ризику.

Автори цієї статті здійснили огляд англomовної літератури з бази даних PubMed/Medline щодо зв'язку функції ЩЗ та лікування ССЗ.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ

Тиреоїдні гормони реалізують свої ефекти через геномні (відтерміновані) та негеномні (швидкі) шляхи. Геномні шляхи опосередковані ядерними РТГ, представленими у двох ізоформах (α та β), причому Т3 притаманна приблизно у 20-30 разів вища афінність до РТГ порівняно з Т4. Ці РТГ активують або пригнічують експресію кількох генів, які відповідають за стан скоротливого апарату кардіоміоцитів, регуляцію кінетики кальцієвих іонних каналів, глюконеогенез і ліпогенез. З іншого боку, негеномні ефекти передбачають вплив на вегетативну нервову систему й ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що беруть участь у контролі роботи серця та судин.

ТАБЛИЦЯ. Причини набутого гіпоТ і субклінічного гіпоТ

Автоімунні	Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит, тиреоїдит Хашімото, наявність блокувальних антитіл до РТГ, післяпологовий тиреоїдит, безбольовий тиреоїдит
Інфекційні	Абсцес ЩЗ, підгострий тиреоїдит
Інфільтраційні	Амілоїдоз, гемохроматоз, синдром набутого імунodefіциту, саркоїдоз, тиреоїдит Ріделя, цистиноз, склеродермія, вторинні пухлини
Ятрогенні	Вплив антитиреоїдних препаратів, літію, аміодарону, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів контрольної точки, інтерферонів, рентгенографічних контрастних речовин, сульфонамідів, бексаротену (агоніста ретиноїдних рецепторів X), допаміну Постабляційний тиреоїдит після застосування йоду-131, хірургічного втручання або лікувального опромінення при нетиреоїдних злоякісних пухлинах
Йододефіцит	Ендемічний зоб
Центральний гіпотиреоз	Хвороби гіпофіза та гіпоталамуса

У кардіоміоцитах тиреоїдні гормони регулюють синтез низки білків, включаючи важкі ланцюги міозину, кальцій-аденозин-трифосфатазу саркоплазматичного ретикулуму (SERCA2), фосфоламбан і β_1 -адренергічні рецептори. Усі ці білки опосередковують лузитропні, дромоторпні та хронотропні ефекти тиреоїдних гормонів.

Своєю чергою, негеномні ефекти не залежать від РТГ і переважно реалізуються в плазматичній мембрані завдяки регуляції активності іонних каналів (Ca^{2+} -АТФази, Na^+/K^+ -АТФази) та транспорту глюкози й амінокислот. Вважається, що тиреоїдні гормони захищають міокардіоцити від окисного стресу, стимулюючи експресію специфічних мікро-РНК, сприяючи виробленню оксиду азоту та зменшуючи продукцію активних форм кисню.

Ендотеліальні клітини також чутливі до тиреоїдних гормонів, оскільки останні регулюють активність іонних каналів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) і специфічні шляхи передачі сигналів. Активація біохімічних каскадів фосфатидилінозитол-3-кінази та серин/треонін-протеїнкінази запускає ендотеліальне вироблення оксиду азоту, спричиняючи зниження системного судинного опору.

Тиреоїдні гормони контролюють також і ліпідний метаболізм та інсулінові сигнальні системи, передусім у печінці, де гормони ЩЗ стимулюють експресію рецепторів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) й активність ліпопротеїнілази.

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПРОЯВИ ЯВНОГО ТА СУБКЛІНІЧНОГО гіПОТ

Нещодавнє ретроспективне дослідження R. Thayakaran і співавт. (2019), у якому було проаналізовано майже 900 тисяч повторних визначень ТТГ у ≈ 162 тисяч пацієнтів із гіПОТ, виявило, що ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) і серцевої недостатності достовірно підвищувався при високій концентрації ТТГ (>10 мМО/л). Натомість низький уміст ТТГ ($<0,1$ мМО/л і $0,1-0,4$ мМО/л) асоціювався із захисним впливом щодо серцевої недостатності. Смертність була підвищеною в осіб із ТТГ >4 мМО/л, що викликало питання щодо того, чи є субклінічний гіПОТ абсолютно доброякісним станом, і підкреслило потребу в суворому моніторингу стану таких пацієнтів. Подібні результати було отримано й у інших дослідженнях, причому деякі проспективні когортні дослідження з'ясували, що субклінічний гіПОТ асоціюється з підвищеним тягарем ССЗ та смерті, особливо в пацієнтів із рівнем ТТГ >10 мМО/л.

Клінічно явний гіПОТ впливає на серцево-судинну систему кількома шляхами, зокрема сприяє зниженню ударного об'єму та скоротливості серця й підвищенню периферичного опору судин,

провокуючи артеріальну гіпертензію та діастолічну дисфункцію. У таких пацієнтів також виникають типові електрокардіографічні патерни на кшталт синусової брадикардії, подовження інтервалу QT й атріовентрикулярної блокади. Явний гіПОТ також посилює вплив модифікованих чинників серцево-судинного ризику, включаючи гіперхолестеринемію, збільшення товщини комплексу інтима-медіа та погіршення ендотелієзалежної вазорелаксації. Низькі рівні тиреоїдних гормонів асоціюються зі зменшенням активності ліпопротеїнілази в печінці та жировій тканині, що призводить до порушень холестеринового метаболізму зі зсувом рівноваги в бік підвищення циркулювальних рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ. Разом узяті, всі ці метаболічні та судинні зміни беруть участь у процесах запалення, окисного стресу й ендотеліальної дисфункції судинної стінки, яка в результаті цього стає вразливішою до розвитку та прогресування атеросклерозу.

Найчастішим розладом роботи серця, що супроводжує субклінічний гіПОТ, є діастолічна дисфункція, пов'язана з патологічними змінами наповнення та релаксації шлуночків. Виявити цю дисфункцію дає змогу зниження толерантності до фізичних навантажень. Когортне дослідження Whickham виявило вищий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску й вираженішу гіперхолестеринемію в осіб із субклінічним гіПОТ порівняно з еутиреоїдними особами. Однак дані з цього питання є суперечливими: зокрема, дослідження EPIC-Norfolk установило, що, хоча в осіб із субклінічним гіПОТ спостерігається гірший профіль серцево-судинного ризику, протягом 10 років спостереження в них не зростають поширеність ІХС і смертність від усіх причин.

РОЛЬ ЛІКУВАННЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ

Дисфункція ЩЗ є дуже поширеним патологічним станом серед осіб, госпіталізованих із приводу ССЗ, причому найчастіше трапляється субклінічний гіПОТ. За рекомендаціями Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (2017) та Європейського товариства кардіологів (2021), усі пацієнти з фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю й ІХС мають підлягати скринінгу щодо хвороб ЩЗ та лікуванню цих потенційних тригерів ССЗ.

Наріжним каменем лікування виступає застосування левотироксину. Спільний консенсус Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американської тиреоїдної асоціації рекомендує терапію левотироксином у разі клінічно явного та субклінічного гіПОТ з рівнем ТТГ >10 мМО/л. Для пацієнтів віком понад 80 років слід застосовувати стартову дозу 20-25 мкг/добу. Терапія левотироксином

покращує функцію лівого шлуночка, скоротливість міокарда, ендотеліальну функцію, ліпемічний профіль і функцію мітохондрій кардіоміоцитів, допомагаючи хоча би частково усунути патологічний вплив гіпоТ на серцево-судинну систему.

Продемонстровано, що лікування левотироксином має серцево-судинні переваги для осіб із субклінічним гіпоТ (ТТГ >10 мМО/л) і наявністю анти-тиреоїдних антитіл, оскільки дає змогу зменшити ймовірність серцево-судинних подій і поліпшити якість життя. Гормонотерапія також покращує ендотеліальну функцію та зменшує жорсткість артерій, що підтверджують біохімічні покращення (зниження рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ, С-реактивного білка, мозкового натрійуретичного пептиду). Подібні покращення відображаються в збільшенні потокозалежної вазодилатації.

Метааналіз 12 клінічних досліджень, у яких пацієнти із субклінічним гіпоТ отримували левотироксин, виявив у них поліпшення показників атеросклеротичного профілю та зменшення серцево-судинного ризику, зумовлене достовірним зменшенням товщини комплексу інтима-медіа та зниженням рівнів ліпідів крові. Разом узяті, ці біохімічні та клінічні докази підтримують доцільність застосування левотироксину для профілактики ССЗ і забезпечення достовірних серцево-судинних переваг для пацієнтів із субклінічним гіпоТ.

Утім, існують вікові відмінності в наслідках лікування левотироксином щодо ССЗ та смертності. Наприклад, метааналіз за участю понад 20 тисяч пацієнтів виявив, що в осіб віком до 70 років гормонозамісна терапія асоціювалася зі зменшеною загальною та серцево-судинною смертністю, однак у старших пацієнтів статистично достовірного зв'язку виявлено не було. На противагу цьому, інше дослідження виявило серцево-судинні переваги й у пацієнтів віком понад 65 років.

Британське дослідження, проведене на основі бази даних сімейної медицини GPRD, виявило, що у віці 40-70 років пов'язані з ІХС події спостерігалися рідше в лікованих левотироксином осіб із субклінічним гіпоТ, ніж у нелікованих (4,2 проти 6,6%), однак у віці понад 70 років такої закономірності виявлено не було (12,7 проти 10,7%). Данське дослідження за участю понад 12 тисяч осіб із субклінічним гіпоТ загалом не виявило відмінностей у ризику інфаркту міокарда чи серцево-судинній смертності між пацієнтами, які отримували та не отримували левотироксин, хоча в підгрупі осіб молодше 65 років спостерігалася зменшена загальна смертність серед тих, хто лікувався цим препаратом.

Плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження виявило, що в пацієнтів віком понад 65 років із ТТГ у межах 4,6-19,99 мМО/л 18 місяців гормональної терапії достовірно не покращували систолічної функції. Варто зауважити, що ці пацієнти мали субклінічний гіпоТ незначної тяжкості, а середні досягнуті показники ТТГ становили 3,55 і 5,29 мМО/л у групах лікування та плацебо відповідно. Інше невелике дослідження «випадок – контроль» навіть виявило в осіб віком понад 65 років із незначним субклінічним гіпоТ (ТТГ у межах 4,2-10,0 мМО/л) зв'язок терапії левотироксином із підвищеною загальною смертністю, а ретроспективне дослідження за участю 1192 пацієнтів із ССЗ та субклінічним гіпоТ (середній вік – 73,6 року) не зафіксувало жодних асоціацій смертності від усіх причин чи ймовірності серцево-судинних подій із лікуванням левотироксином.

Отже, хоча лікування субклінічного гіпоТ досі обговорюється, молодшим пацієнтам доцільно призначати левотироксин. Клінічні переваги цього лікування в підгрупі осіб віком понад 65-70 років потребують подальших досліджень, але слід пам'ятати, що зв'язок між підвищеною смертністю та високим рівнем ТТГ відзначається й у молодших, і в старших вікових групах.

Варто зауважити, що споживання деяких медикаментів може перешкоджати всмоктуванню левотироксину, знижуючи ефективність лікування. До таких медикаментів належать інгібітори протонної помпи, сульфат заліза, сукральфат, ралоксифен, добавки кальцію та заліза, фосфатозв'язувальні сполуки, алюмінієві антациди й секвестранти жовчних кислот.

ВИСНОВКИ

Клінічні та лабораторні дані надають переконливі докази ролі гормонів ЩЗ у фізіології серцево-судинної системи й несприятливого впливу на цю систему навіть незначних розладів тиреоїдної функції.

Явний і субклінічний гіпоТ є поширеними хворобами, які часто виявляють в осіб із високим серцево-судинним ризиком чи встановленим діагнозом ССЗ. Зважаючи на тісний зв'язок між зниженою функцією ЩЗ, ССЗ та смертністю, медична наука спільнота активно працює над створенням оптимальних алгоритмів терапії левотироксином у таких пацієнтів. Переваги лікування явного гіпоТ і субклінічного гіпоТ у молодших пацієнтів мають потужніші докази, ніж переваги для осіб із субклінічним гіпоТ віком понад 65-70 років, тому це питання потребує подальших досліджень.

Література

Patrizio A., Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Balestri E., Botrini C., Rugani L., Mazzi V., Antonelli A., Fallahi P., Benvenia S. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1408684. doi: 10.3389/fendo.2024.1408684.