К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Т.Ю. Демидова, О.Р. Галиева

ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава»

В исследование были включены 20 женщин, страдающих ожирением и субклиническим гипотиреозом. Проводили в динамике (исходно и через 6 мес после нормализации уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-L-T4) исследования липидного спектра, показатели углеводного обмена, АД и инсулинорезистентности, степень выраженности и варианты распределения жировой ткани, пробу с физической нагрузкой. Обнаруженные позитивные сдвиги при вышеперечисленных исследованиях позволили нам высказаться в пользу проведения заместительной терапии L-T4 при СГ.

Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients

T. Demidova, O. Galieva

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

We observed 20 women suffering from adiposity and subclinical hypothyroidism. Lipid spectrum, carbohydrate metabolism, BP and insulinresistance, the extent and variants of fat tissue distribution, a test with physical exercise, all research in dynamics (in the beginning and 6 months after normalization of TSH level against the background of substitution therapy with L-T4) were evaluated. The positive shifts revealed during the afore mentioned research allow us to express our opinion in favour of carrying out substitution therapy with L-T4 at subclinical hypothyroidism.

Субклинический гипотиреоз (СГ), или минимальная тиреоидная недостаточность, — клинический синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ. Распространенность СГ может достигать 10–20%. Женщины в 10 раз чаще страдают СГ, чем мужчины [1]. В настоящее время нет единого мнения относительно следующих вопросов: нужен ли скрининг гипотиреоза в общей популяции? каковы референсные значения для ТТГ, а также лечение и клинические риски СГ? По данным 20-летнего Викгемского исследования риск развития гипотиреоза у женщин при условии обнаружения у них повышенного уровня ТТГ ежегодно составляет 2,6%, при изолированном повышении уровня антител к щитовидной железе — 2,1%. Этот показатель увеличивается до 4,3% при сочетании двух факторов риска (повышение ТТГ и повышение уровня антител) [2]. Об уве-

личении риска развития явного гипотиреоза при повышении уровня антитиреоидных антител у больных с СГ сообщают многие авторы. Так, по данным A.D. Toft, длительное наблюдение за больными с СГ показало, что в течение последующих 4–8 лет явный гипотиреоз развился у 20–50% из них [3]. Ю.П. Сыч и соавт. (2005) выявили, что основными факторами риска прогрессирования СГ до манифестного гипотиреоза являются повышенный уровень тиреоидных антител и относительно высокий исходный уровень ТТГ (> 8 мЕд/л); возраст и пол пациентов существенно не влияют на вероятность манифестации явного гипотиреоза [4]. С другой стороны, J.J. Diez (2005) установил, что у 40% пациентов с СГ (ТТГ > 5 мЕд/л, нормальный Т4), обследованных в течение 12–72 мес, произошла самопроизвольная нормализация уровня ТТГ [5]. Большинство авторов показанием к назначению L-T4 считают уровень ТТГ, равный 10 мЕд/л, и выше и в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в пределах 5–10 мЕд/л [6]. Также

при уровне ТТГ от 5 до 10 мЕд/л важными факторами являются: наличие антител к ЩЖ, увеличение объема ЩЖ, клинические симптомы гипотиреоза и указания на нарушения липидного профиля, а также курение. При наличии 2 факторов риска (повышенный уровень ТТГ и повышенные антитиреоидные антитела) многие авторы рекомендуют назначать L-T4 вне зависимости от степени повышения ТТГ. Цель лечения — нормализация уровня ТТГ.

СГ пока чаще связывают с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью. Во многих исследованиях было показано, что СГ в значительной мере способствует прогрессированию атеросклероза и относится к одному из наиболее значимых факторов риска развития дислипидемии [7]. Учитывая распространенность, с одной стороны, СГ и противоречивые данные взаимосвязи СГ с сердечно-сосудистой патологией — с другой, эта проблема, безусловно, очень актуальна [8, 9]. Кроме того, существует некие противоречия в отношении эффективности заместительной терапии L-T4 в плане нормализации липидных нарушений при СГ [10, 11]. Тем не менее ряд недавно опубликованных работ вновь выявил повышение уровня ОХС и его фракций при СГ и его нормализацию на фоне заместительной терапии L-T4 [12, 13]. В настоящее время недостаточно имеющихся данных для того, чтобы сделать окончательный вывод о связи минимальной тиреоидной недостаточности с развитием каких-либо симптомов и осложнений.

Материал и методы

Мы наблюдали 20 женщин (средний возраст — $47,5 \pm 2,0$ года), страдающих ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) и СГ (ТТГ $9,66 \pm 0,86$ мЕд/мл при нормальном уровне fT4, fT3 и повышенном уровне тиреоидных антител). Критериями исключения являлись: недостаточность кровообращения 2Б–3 стадий; признаки тяжелой стенокардии 3–4-го ФК и перенесенные ранее инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения; наличие хронических заболеваний легких, сопровождающихся явлениями сердечно-легочной недостаточности, а также почечной и печеночной недостаточности, и ранее диагностированного СД (более 1 года).

Проводили в динамике (исходно и через 6 мес после нормализации уровня ТТГ на фоне заместительной терапии L-T4 в дозе 50–75 мкг) следующие исследования.

- Показатели липидного обмена (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП определяли фотометрическим методом по конечной точке с использованием полностью автоматического ана-

лизатора фирмы Architect (Германия) и реактивов фирмы Abbott (США). ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда:

ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ – ЛПВП – ЛПОНП.

Индекс атерогенности (ИА) подсчитывался по формуле, предложенной Н.А. Климовым:

ИА = (ОХ – ХС ЛПВП) : ХС ЛПВП.

В норме данный показатель ≤ 4 .

- Показатели углеводного обмена (глюкоза капиллярной крови натощак, стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы с помощью глюкометра Accu-Chec Activ фирмы Roche (Швейцария).

- Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли натощак в сыворотке венозной крови радиоиммунным методом с набором реактивов “Рио-ИНС-ПГ-125I” (Белоруссия). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), рассчитываемого по формуле:

инсулин (натощак, мкЕд/мл) $\times$ глюкоза (натощак, ммоль/л) : 22,5.

Нормальным считается показатель HOMA-IR $< 2,77$.

- Степень выраженности и варианты распределения жировой ткани (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – DEXA).

- Измерение АД.

- Проба с физической нагрузкой (тредмил-тест с использованием протокола M-BRUCS с непрерывно нарастающей нагрузкой с длительностью каждой ступени 3 мин). Учитывались общепринятые абсолютные и относительные противопоказания к проведению теста, критерии прекращения нагрузки и критерии выявления ишемии миокарда.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica for Windows (V. 6.0, StatSoft Inc., США). Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждения

Исходно у обследуемых женщин, страдающих ожирением и СГ, были выявлены нарушения со стороны углеводного и липидного обменов, артериальная гипертензия. Так, у пациенток при проведении ПГТТ, согласно критериям ВОЗ (1999), диагностировали:

– СД 2-го типа: при уровне глюкозы крови натощак $\geq 6,1$, через 2 ч $\geq 11,1$ ммоль/л;

Рис. 1. Динамика нарушений углеводного обмена до и после лечения: 1 – нет НУО; 2 – НТГ; 3 – СД 2-го типа; 4 – НГН.

– нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ): при уровне глюкозы крови натощак $< 6,1$ ммоль/л; через 2 ч $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л;

– нарушенную гликемию натощак (НГН): при уровне глюкозы крови натощак $\geq 5,6 < 6,1$, через 2 ч $< 7,8$ ммоль/л.

Нарушения углеводного обмена (НУО) были выявлены у 12 пациенток (60%), при этом у 3 женщин (15%) – по типу НТГ, у 2 (10%) – СД 2-го типа, у 7 (35%) – НГН. Развитие СД 2-го типа совпадало с развитием нарушений со стороны функции ЩЖ. Сахароснижающая терапия не назначалась. Уровни ИРИ и НОМА-IR при этом по группе были в норме – в среднем $10,36 \pm 1,39$ и $2,55 \pm 0,39$ мкЕд/мл соответственно. Показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR $> 2,77$) наблюдался у 30% (6 пациенток). У больных исходно отмечалось повышение уровней общего ХС ($6,33 \pm 0,33$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($4,33 \pm 0,29$ ммоль/л) и ИА ($4,18 \pm 0,25$). Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 50% (I степень – у 40%, II степень – у 10%). Развитие АГ совпадало с развитием СГ. Дополнительной медикаментозной коррекции АГ, кроме заместительной терапии L-T4,

не проводилось. Средний уровень АД, измеряемый во время контрольных осмотров пациентов (“офисное” АД), составил: САД – $135,00 \pm 3,15$ мм рт. ст., ДАД – $85,79 \pm 2$ мм рт. ст. Таким образом, у обследуемых пациенток, согласно критериям IDF (2005), метаболический синдром был выявлен у 65% (13 женщин).

Через 6 мес, после нормализации уровня ТТГ ($1,69 \pm 0,28$ мЕд/мл), на фоне проведения заместительной терапии L-тироксинотом в средней дозе 50–75 мкг произошло статистически значимое изменение показателей, характеризующих нарушение углеводного обмена. Так, эти нарушения были выявлены лишь у 25% (5 пациенток). При этом распределение по типам НУО стало следующим: НТГ – 10% ($n = 2$), НГН – 15% ($n = 3$). Две пациентки с СД 2-го типа на фоне терапии L-T4 могли быть отнесены в группы НТГ и НГН. Динамика изменений НУО представлена на рис. 1. Уровень НОМА-IR в среднем по группе снизился на $0,34 \pm 0,19$, но эта динамика не была статистически значимой ($p > 0,05$). Показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR $> 2,77$) наблюдался на 10% меньше и был выявлен у 20% (4 пациентки).

Таблица 1. Динамика основных параметров липидного обмена у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-T4

Показатели	Результаты		Референсные значения	p
	до лечения	после		
ОХ, ммоль/л	$6,33 \pm 0,33$	$5,10 \pm 0,19$	3,1–5,2	$< 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$1,25 \pm 0,06$	$1,29 \pm 0,04$	0,9–1,9	$< 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$4,33 \pm 0,29$	$3,24 \pm 0,16$	0,2–1,0	$< 0,05$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,77 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,04$	1,5–3,5	$< 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,11$	$1,27 \pm 0,08$	0,5–2,0	$< 0,05$
ИА по Климову	$4,18 \pm 0,25$	$3 \pm 0,16$	до 4,0	$< 0,05$

Рис. 2. Частота выявления МС исходно и после лечения: 1 – МС+; 2 – МС-.

Со стороны липидного обмена также наблюдалась положительная динамика: произошло статистически значимое снижение ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ИА (табл. 1).

На фоне лечения масса тела снизилась в среднем на $2,61 \pm 0,52$ кг ($p < 0,05$), снижение сопровождалось уменьшением ОТ в среднем на $2,94 \pm 0,44$ см ($p < 0,05$) и соотношения ОТ : ОБ на $0,02 \pm 0,01$. Улучшение антропометрических показателей сопровождалось изменением композиционного состава организма, то есть процентного содержания жировой и висцеральной жировой ткани. Данные по степени выраженности и количеству жировой ткани (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, данные DEXA) представлены в табл. 2. На фоне лечения отмеча-

лось снижение уровня АД. Так, средние уровни САД и ДАД, измеряемые во время контрольных осмотров, снизились на $10,83 \pm 2,78$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и на $9,44 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Динамика по АД на фоне лечения представлена в табл. 3.

Таким образом, после достижения эутиреоидного состояния на фоне заместительной терапии L-T4 у обследуемых пациенток с ожирением и СГ произошло нивелирование некоторых проявлений метаболического синдрома. Так, диагноз МС после проведенного лечения мог быть установлен лишь у 30% (6 женщин) (рис. 2).

Также для оценки необходимости заместительной терапии у обследуемых пациенток проводили

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей и композиционного состава тела у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-T4

Показатель	До	После	p
Вес, кг	$87,30 \pm 1,88$	$85,86 \pm 2,08$	$< 0,05$
ИМТ	$33,01 \pm 0,75$	$32,54 \pm 0,78$	$< 0,05$
ОТ	$99,60 \pm 0,98$	$97,60 \pm 1,26$	$< 0,05$
ОТ/ОБ	$0,86 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,01$	$< 0,05$
Масса общей жировой ткани, кг	$36,6 \pm 1,7$	$36,0 \pm 1,7$	$> 0,05$
Масса висцеральной жировой ткани, кг	$20,2 \pm 0,92$	$19,3 \pm 0,94$	$< 0,05$
Общая жировая ткань, %	$42,93 \pm 1,54$	$42,2 \pm 1,55$	$> 0,05$
Висцеральная жировая ткань, %	$23,8 \pm 0,87$	$22,6 \pm 0,81$	$< 0,05$

Таблица 3. Динамика показателей АД у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-T4

Показатель	До L-T4	На фоне L-T4	p
"Офисное" САД, мм рт. ст.	$135,00 \pm 3,15$	$123,68 \pm 1,91$	$< 0,05$
"Офисное" ДАД, мм рт. ст.	$85,79 \pm 2$	$76,32 \pm 1,37$	$< 0,05$

Таблица 4. Динамика тредмил-теста у больных ожирением и СГ на фоне заместительной терапии L-T4

Группа	Проба положительная		Проба отрицательная		Проба сомнительная	
	до	после	до	после	до	после
СГ	7 (35%)	6 (30%)	11 (55%)	13 (65%)	2 (10%)	1 (5%)

пробу с дозированной физической нагрузкой (ФН) на тредмиле исходно и через 6 мес после достижения эутиреоза. Результаты тредмил-теста представлены в табл. 4. На старте исследования толерантность к ФН была: низкая – у 40% (8 женщин), средняя – у 35% (7), высокая – у 25% (5); после достижения эутиреоза: низкая – у 10% (2), средняя – у 15% (3), высокая – у 75% (15).

Выводы

Субклинический гипотиреоз у больных ожирением может рассматриваться как один из факторов риска развития метаболического синдрома.

Обнаруженные в динамике на фоне достижения эутиреоза позитивные сдвиги в липидном и углеводном обменах у обследованных женщин позволяют высказаться в пользу проведения заместительной терапии L-T4 при СГ.

Заместительная терапия L-T4 у пациенток с ожирением и СГ способствует значимому снижению веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, массы висцеральной жировой ткани и процента висцеральной жировой ткани (по данным DEXA).

Заместительная терапия L-T4 у больных ожирением и СГ положительно сказывается на физической работоспособности пациенток.

Список литературы

1. *Vanderpump M.P., Tunbridge W.M.* Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid*. 2002. V. 12. P. 839–847.
2. *Vierhappes H.* Assessment of thyroid gland function in unwanted infertility – indications for TRH test and clinical impact from the viewpoint of the endocrinologist // *Acta Med. Austriaca*. 1997. V. 24(4). P. 133–135.
3. *Toft A.* Thyroxine therapy // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331(3). P. 174–180.
4. *Сыч Ю.П.* Заместительная терапия L-тироксинном у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. *Diez J., Iglesias P.* Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure // *J. Clin. Endocrin. Met.* 2004. V. 89. P. 4890–4897.
6. *Мельниченко Г.А.* Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов: В кн. “Актуальные проблемы щитовидной железы” // Матер. 2-го Всерос. тиреоидол. конгр., 20–21 ноября 2002. М., 2002. С. 5–18.
7. *Hak A.E., Pols H., 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. V. 132. P. 270–278.
8. *Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al.* Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor cardiovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2005. V. 165. P. 2467–2472.
9. *Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E., Cornuz J. et al.* Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis // *Am. J. Med.* 2006. V. 119. P. 541–551.
10. *Ridgway E.C., Cooper D.S., Walker H. et al.* Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrin. Met.* 1981. V. 53. P. 1238.
11. *Efstathiadou Z., Bitsis S., Milionis H.J. et al.* Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? // *Eur. J. Endocrin.* 2001. V. 145. P. 705–710.
12. *Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L. et al.* Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature // *J. Clin. Endocrin. Met.* 2000. V. 85. P. 2993–3001.
13. *Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F.* Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement; Ridgway E.C., Cooper D.S., Walker H. et al. Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrin. Met.* 1981. V. 53. P. 1238.