



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Поражение различных органов и систем при гипотиреозе

Н.А. Петунина¹, Л.В. Трухина¹, Н.С. Мартиросян¹, В.В. Петунина²

Адрес для переписки: Нина Александровна Петунина, napetunina@mail.ru

Гипотиреоз является наиболее частым нарушением функции щитовидной железы. Поскольку тиреоидные гормоны участвуют в регуляции обмена веществ, дифференцировке и функционировании тканей организма, при гипотиреозе могут отмечаться изменения во всех органах и системах. В статье подробно рассматриваются указанные изменения.

Ключевые слова: гипотиреоз, микседема, хронический аутоиммунный тиреоидит

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный гипофункцией щитовидной железы и характеризующийся сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови [1]. Распространенность первичного манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, субклинического – до 10%. Данное заболевание ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью [2].

Наиболее частая причина первичного гипотиреоза – хронический аутоиммунный тиреоидит. В редких случаях заболевание развивается на фоне лечения тиреостатиками.

Клинические проявления гипотиреоза разнообразны, поскольку поражаются практически все органы и системы.

Изменения кожи при гипотиреозе могут быть обусловлены:

- ✓ прямым воздействием тиреоидных гормонов на кожу и ее компоненты через рецепторы. Рецепторы тиреоидных гормонов идентифицированы как в эпидермальных кератиноцитах, так и в дерме и фолликулах волос;
- ✓ дефицитом тиреоидных гормонов в других тканях;
- ✓ аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с гипотиреозом.

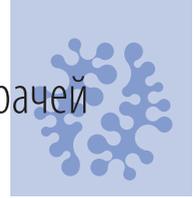
Среди гистологических изменений кожи выделяют истончение

и гиперкератоз эпидермиса, накопление глюкозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, в дерме.

Следствием недостаточности тиреоидных гормонов в эпидермисе является сухость и шероховатость кожи, особенно разгибательных поверхностей конечностей. Сухость также может быть результатом снижения секреции экзокринных желез и потоотделения.

Накопление глюкозаминогликанов и каротина приводит к отеку дермы и пожелтению ладоней, подошв и носогубной складки. Для гипотиреоза характерен муцинозный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, который распространяется и на другие ткани. Как следствие, одутловатость и огрубение черт лица, выраженные периорбитальные отеки, увеличение языка, по краям которого остаются отпечатки зубов. Макроглоссия и отек голосовых связок становятся причиной смазанной, замедленной речи, снижения тембра голоса, появления хрипотцы.

Кроме того, отмечаются изменения кожных придатков: снижение скорости роста волос,



диффузная/очаговая алопеция, выпадение латеральной трети бровей, истончение, ломкость и исчерченность ногтевой пластины.

Недостаточность тиреоидных гормонов в других тканях приводит к уменьшению скорости метаболических процессов. В результате снижается термогенез и, как следствие, рефлекторная компенсаторная вазоконстрикция. При снижении кожной перфузии кожа становится бледной и холодной на ощупь.

Поскольку наиболее частой причиной гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит, изменения кожных покровов могут быть следствием других аутоиммунных патологий. Это очаговая алопеция, пернициозная анемия, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит, системная красная волчанка, склеродермия, склероатрофический лишай, витилиго, экзема.

Наиболее частые проявления гипотиреоза со стороны кожи представлены в таблице [1].

Тиреоидные гормоны прямо и опосредованно влияют на *сердечно-сосудистую систему*. Они оказывают положительное инотропное и хронотропное воздействие, увеличивая потребность миокарда в кислороде.

При гипотиреозе отмечается увеличение периферического сосудистого сопротивления на 30–50%, снижение сократительной способности левого желудочка, сердечного выброса на 30–50%, объема циркулирующей крови, увеличение времени диастолического расслабления миокарда, брадикардия и диастолическая артериальная гипертензия [1]. Поскольку наряду с уменьшением сократительной способности миокарда увеличивается периферическое сосудистое сопротивление, среднее артериальное давление обычно остается в пределах нормы. Возможно снижение систолического артериального давления и повышение диастолического с низким пульсовым давлением.

У 20–35% больных гипотиреозом диагностируется диастолическая артериальная гипертензия. Однако после заместительной терапии левотироксином натрия и компенсации гипотиреоза показатели, как правило, нормализуются.

При гипотиреозе нарушается обмен гомоцистеина – продукта деметилирования метионина, что считается самостоятельным фактором риска развития атеросклероза [3].

К другим факторам риска развития сердечно-сосудистой

патологии при данном заболевании относятся гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, диастолическая гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка, снижение уровня факторов релаксации сосудов, повышение уровня С-реактивного белка [4].

Для гипотиреоза характерен отечный синдром вследствие повышения проницаемости капилляров и транссудации жидкости и альбумина в интерстициальные и другие пространства (например, околосердечную сумку, плевру). При анализе результатов электрокардиографии у пациентов с микседематозным сердцем выявляются брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец Т, нарушение внутрижелудочковой проводимости с развитием блокады левой и правой ножки пучка Гиса [3].

Таким образом, при гипотиреозе повышается риск развития ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Изменения в *дыхательной системе* чаще ассоциированы с сопутствующим гипотиреозу ожирением. Степень поражения зависит от тяжести гипотиреоза и варьируется от легкого диспноэ до тяжелой дыхательной недостаточности, угрожающей жизни.

Таблица. Изменения кожи при гипотиреозе

Признак	Частота встречаемости, %
Снижение толерантности к холоду	60–97
Поражение ногтевых пластин	92
Сухие, со снижением блеска, ломкие волосы	84–91
Сухая, утолщенная, грубая кожа	83–90
Отек кистей, лица и век	72–86
Изменение черт и формы лица	71
Бледность кожи	45–60
Снижение потоотделения	44–65
Муцинозный отек	35
Выпадение волос, алопеция	34

Эндокринология



У пациентов с гипотиреозом может незначительно снижаться жизненная емкость легких, парциальное давление кислорода в крови, повышаться альвеолярно-артериальный градиент содержания кислорода. Дефицит сурфактанта вследствие гипотиреоза может стать причиной микроателектазов, которые не визуализируются при рентгенографии. Слабость дыхательной мускулатуры при гипотиреозе также вносит свой вклад в нарушение функции легких.

Тяжелый гипотиреоз связывают с гипоксией и гиперкапнией.

Дефицит тиреоидных гормонов ассоциируется с респираторным дистресс-синдромом новорожденных – тиреоидные гормоны участвуют в продукции сурфактанта и созревании легких плода.

Выделительная система. Гипотиреоз напрямую или опосредованно влияет на функцию почек. Вторичная артериальная гипертензия вследствие снижения сердечного выброса и повышения системного сосудистого сопротивления обуславливает снижение перфузии почек, фильтрационной способности и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У больных также уменьшена реабсорбция в канальцах почек, повышена экскреция натрия и уменьшена экскреция калия. Может снижаться активность ренина плазмы, уровень альдостерона в сыворотке крови, предсердного натрийуретического пептида. Данные показатели нормализуются при проведении заместительной терапии левотироксином натрия [5].

Из-за повышенной чувствительности почек к вазопрессину, снижения СКФ и уменьшения поступления первичной мочи в канальцевую систему почек в некоторых случаях развивается гипонатриемия [1].

При длительном гипотиреозе наблюдается увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, который нормализуется после компенсации гипотиреоза.

У пациентов с хронической болезнью почек гипотиреоз ухудшает функцию почек. Поэтому при необъяснимо резком снижении СКФ рекомендуется оценка уровня тиреотропного гормона.

Вследствие миопатии и снижения клиренса у больных отмечается повышенный уровень миоглобина и креатинкиназы. Описаны случаи рабдомиолиза и острой почечной недостаточности [6]. Для гипотиреоза характерно нарушение пуринового обмена.

Снижение почечного кровотока и фильтрации может приводить к гиперурикемии. Последняя выявляется у 30% пациентов с гипотиреозом. У 7% больных развивается подагра [7].

Однако патология почек может быть следствием не только дисфункции щитовидной железы, но и аутоиммунной нефропатии и протеинурии [8].

Желудочно-кишечный тракт. При гипотиреозе снижается аппетит, что, несмотря на снижение обмена веществ, препятствует развитию ожирения. Увеличение массы тела у таких пациентов обусловлено прежде всего задержкой жидкости.

Наиболее частый признак гипотиреоза – снижение моторики желудочно-кишечного тракта. Наблюдается уменьшение как электрической, так и двигательной активности пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки [1]. Нарушение двигательной активности пищевода может приводить к дисфагии, отмечается замедление эвакуации пищи из желудка и пассажа по кишечнику. Снижение моторной функции кишечника может сопровождаться как легкой обстипацией, так и паралитической непроходимостью и псевдообструкцией. Характерны обстипации, не поддающиеся терапии слабительными. Указанные изменения могут быть следствием автономной нейропатии, нарушения трансмиссии нервных импульсов в мионевральных со-

единениях, ишемии и миопатии кишечника [3].

Абсорбция питательных веществ, как правило, не нарушена. Однако при тяжелом гипотиреозе описаны случаи развития мальабсорбции, что может быть следствием микседематозной инфильтрации слизистой кишечника [3].

Функция печени при гипотиреозе обычно не изменена. В то же время возможно умеренное повышение в сыворотке крови лактатдегидрогеназы, аспартат-аминотрансферазы и креатинфосфокиназы [1].

Установлено, что гипотиреоз способствует развитию желчнокаменной болезни. Среди предрасполагающих факторов называют гиперхолестеринемия, дискинезию желчного пузыря и сниженную экскрецию билирубина [9]. У пациентов с гипотиреозом вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита в пять раз выше риск развития целиакии [10].

Распространенность первичного билиарного цирроза среди больных достигает 5–20% [11].

Хронический вирусный гепатит С и терапия интерфероном ассоциируются с повышенной частотой обнаружения положительных антител к тиреопероксидазе и развития первичного гипотиреоза [12].

Гипотиреоз оказывает различные эффекты на *гемопоз, периферические клетки крови и свертывающую систему*. 25–50% пациентов с гипотиреозом страдают анемией [1].

Анемия может быть физиологической – результат снижения потребности периферических тканей в кислороде. Уменьшение объема циркулирующей плазмы может быть связано с уменьшением массы эритроцитов (некоторые пациенты имеют гематокрит ниже 35%) [13].

Анемия при гипотиреозе обусловлена угнетением эритропоэза и снижением концентрации эритропоэтина в сыворотке крови.



Если больные имеют нормальные показатели уровня железа, сывороточного железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, продолжительность жизни эритроцитов, развивается нормохромная, нормоцитарная анемия, которая нивелируется через несколько недель или месяцев после начала терапии левотироксином натрия [13].

Некоторые пациенты с гипотиреозом страдают железodefицитной анемией. Причинами ее развития могут быть низкая всасываемость железа в желудочно-кишечном тракте и избыточная кровопотеря, особенно при меноррагии. Показано, что всасываемость железа при гипотиреозе снижена, однако этот показатель увеличивался в ответ на терапию тиреоидными гормонами. На фоне такого лечения зафиксировано повышение уровня гемоглобина, при этом оно было более значимым, если одновременно принимались препараты железа [1].

Приблизительно у 10% пациентов с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита диагностируется пернициозная анемия. Примерно у 12% пациентов с пернициозной анемией – манифестный гипотиреоз. У 15% – субклинический гипотиреоз. Именно поэтому среди больных пернициозной анемией целесообразно проводить скрининг на гипотиреоз. Пациенты с гипотиреозом и пернициозной анемией должны получать лечение и тиреоидными гормонами, и витамином В₁₂ [1].

Уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула у таких больных обычно не изменены.

При гипотиреозе описаны различные нарушения гемостаза. И хотя предполагают, что причина – дефицит тиреоидных гормонов, основные механизмы таких нарушений еще не установлены. У пациентов могут наблюдаться легкое появление гематом, увеличение времени кровотечения после стоматологических и других процедур

или незначительных повреждений, меноррагии [13].

Наиболее частыми изменениями свертывающей системы крови считаются снижение концентрации в плазме фактора свертывания VIII и увеличение частично-тромбопластинового времени [14]. Содержание тромбоцитов чаще в пределах нормы, однако число мегакариоцитов в костном мозге может быть снижено. Средний объем тромбоцитов также остается в норме.

Геморрагический синдром полностью обратим при лечении тиреоидными гормонами, восстанавливаются и уровни факторов свертывания.

Некоторые больные гипотиреозом более чувствительны к действию аспирина – после его приема длительность кровотечения увеличивается. Кроме того, получены данные о профузном кровотечении после приема препарата у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом. Поэтому больным гипотиреозом рекомендуется с осторожностью назначать аспирин [15].

Пациенты с некомпенсированным гипотиреозом устойчивы к гипопротромбическим эффектам варфарина, так как клиренс факторов свертывания у них замедлен, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы препарата. После назначения заместительной гормональной терапии доза варфарина возвращается к исходной.

Нервная система. Нейропатия при гипотиреозе проявляется парестезией и болезненной дизестезией. У пациентов могут отмечаться симптомы мононейропатии, полинейропатии и нейропатии черепных нервов.

Наиболее частое проявление мононейропатии – туннельный синдром. Он развивается вследствие сдавления отечными тканями срединного нерва в канале запястья. Больные жалуются на онемение, покалывание и боль в области иннервации нерва – ладонной поверхности большого, указательного, среднего и меди-

ального края безымянного пальцев. Доказана связь гипотиреоза и мононейропатий, развившихся вследствие компрессии заднего большеберцового нерва и латерального подкожного нерва бедра. Периферическая полинейропатия встречается редко.

Описаны изолированные нейропатии II, V, VII и VIII черепных нервов, приводящие к снижению слуха, нейросенсорной тугоухости и тиннитусу. При гипотиреозе также могут наблюдаться атаксия и плохая координация движений из-за нарушения кровоснабжения и дегенеративных изменений мозжечка.

Когнитивные нарушения, особенно в старшей возрастной группе, могут проявляться заторможенностью, ухудшением краткосрочной памяти, снижением внимания.

Реже первичный гипотиреоз вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита ассоциируется с энцефалопатией. Сочетание этих заболеваний стали называть энцефалопатией Хасимото. Судороги способны осложнить течение микседематозной комы и энцефалопатии Хасимото.

Возможно развитие депрессий, делириозных состояний (микседематозный делирий), брадикардии.

Кроме того, при гипотиреозе наблюдаются пароксизмы панических атак с периодически возникающими приступами тахикардии.

Костно-мышечная система. Миопатия – частый симптом гипотиреоза. Пациенты предъявляют жалобы преимущественно на проксимальную мышечную слабость, скованность, судороги, миалгию. Реже миопатия сопровождается увеличением мышц (псевдогипертрофия), болезненностью суставов, тугоподвижностью. В сыворотке крови определяется повышенная концентрация креатинфосфокиназы и миоглобина. Гистологические из-



менения мышечных волокон неспецифичны, выявляются атрофия или потеря мышечных волокон 2-го типа, могут присутствовать участки некроза и регенерации [1].

Гипоталамо-гипофизарная система. Гиперпродукция гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона при гипотироксинемии увеличивает выброс аденогипофизом не только тиреотропных гормонов, но и пролактина. Это при первичном гипотиреозе может привести к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма.

Гиперпролактинемический гипогонадизм проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников [16].

Таким образом, дефицит тиреоидных гормонов влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме, в связи с чем могут отмечаться изменения во всех органах и системах. Клинические проявления гипотиреоза весьма разнообразны и неспецифичны. Поэтому принято говорить о масках гипотиреоза: терапевтической

(гипертоническая болезнь, полисерозит, гипокинезия желчевыводящих путей и др.), гематологической (анемии), хирургической (желчнокаменная болезнь), гинекологической (бесплодие), неврологической (миопатия), дерматологической (алопеция) и эндокринологической (ожирение, пролактинома, акромегалия). Тем не менее большинство изменений обратимы на фоне заместительной терапии левотироксином натрия и компенсации гипотиреоза, что указывает на их вторичный характер. ☼

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. Учебное пособие. М.: Медицина, 2007.
2. Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I. et al. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 6. P. 1853–1878.
3. Braverman L.E., Utiger R.D. The thyroid: a Fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2013.
4. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // Circulation. 2007. Vol. 116. № 15. P. 1725–1735.
5. Орлова М.М., Родионова Т.И. Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор) // Медицинский альманах. 2010. № 3. С. 112–114.
6. Ardalan M.R., Ghabili K., Mirnour R., Shoja M.M. Hypothyroidism-induced rhabdomyolysis and renal failure // Ren. Fail. 2011. Vol. 33. № 5. P. 553–554.
7. Giordano N., Santacroce C., Mattii G. et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders // Clin. Exp. Rheumatol. 2001. Vol. 19. № 6. P. 661–665.
8. Illies F., Wingen A.M., Bald M., Hoyer P.F. Autoimmune thyroiditis in association with membranous nephropathy // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17. № 1. P. 99–104.
9. Völzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. № 35. P. 5530–5534.
10. Volta U., Ravaglia G., Granito A. et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis // Digestion. 2001. Vol. 64. № 1. P. 61–65.
11. Valera M.J.M., Smok S.G., Poniachik T.J. et al. Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience // Rev. Med. Chil. 2006. Vol. 134. № 4. P. 469–474.
12. Jadali Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection: Effect of interferon therapy // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 17. № 1. P. 69–75.
13. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Дисфункция щитовидной железы и система кровотока // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7. № 4. С. 27–31.
14. Yango J., Alexopoulou O., Eeckhoudt S. et al. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 164. № 4. P. 599–603.
15. Zeigler Z.R., Hasiba U., Lewis J.H. et al. Hemostatic defects in response to aspirin challenge in hypothyroidism // Am. J. Hematol. 1986. Vol. 23. № 4. P. 391–399.
16. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медия, 2011.

Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism

N.A. Petunina¹, L.V. Trukhina¹, N.S. Martirosyan¹, V.V. Petunina²

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Nina Aleksandrovna Petunina, napetunina@mail.ru

Hypothyroidism is the most common disorder of thyroid gland. Because thyroid hormones are involved in regulating metabolism, differentiation and functioning of body tissues, they may affect all organs and body systems during hypothyroidism. Here, we discuss these alterations in detail.

Key words: hypothyroidism, myxedema, chronic autoimmune thyroiditis

L-тироксин Берлин-Хеми

Левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTH-05-2015 22.09.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению препаратов L-тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. МНН: левотироксин натрия. Лекарственная форма: таблетки

Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии.

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный гипертиреоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; острый панкреатит; нелеченная недостаточность надпочечников, нелеченная гипофункция передней доли гипофиза; одновременное применение с антигиперлипидными препаратами в период беременности. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальная гипертензия, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы); женщинам, находящимся в постменопаузе, имеющим гипотиреоз и повышенный риск развития остеопороза; при функциональной автономии щитовидной железы.

Способ применения и дозы. Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, данных лабораторных исследований и клинического состояния пациента. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями — начальная суточная доза составляет 25 мкг в день, в дальнейшем дозу препарата увеличивают на 25 мкг каждые 2–4 недели под контролем ТТГ и клинической симптоматики. При значительном ожирении расчёт следует делать на «идеальный вес». Побочное действие. При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

* Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата L-Тироксин 50 Берлин-Хеми №ПН008963-280211 с изменениями от 28.02.2011; L-Тироксин 75 Берлин-Хеми №ЛСР-001294/08-280208 с изменениями от 29.08.2014; L-Тироксин 100 Берлин-Хеми - №ПН008964-280211 с изменениями от 28.02.2011; L-Тироксин 125 Берлин-Хеми №ЛСР-001807/08-210115; L-Тироксин 150 Берлин-Хеми №ЛСР-001484/08-220115. Информация для специалистов здравоохранения.



ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>