

Автоимунно заболяване на щитовидната жлеза като рисков фактор за поява на обструктивна сънна апнея при жени

Д-р Едит Харангозо¹, г-р Милена Николова², г-р Красимир Ранков², доц. Ивона Даскалова¹

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Военномедицинска академия, София

²Катедра „Физиология и биохимия“, Лаборатория по медицина на съня „И-Слийн“, Национална спортна академия „Васил Левски“

Увод

Синдромът на обструктивна сънна апнея (ОСА) се характеризира с периодична обструкция на горните дихателни пътища по време на сън, съпроводена с епизоди на хипоксия. Преобладаването на ОСА в общата популация при жени преди настъпване на менопаузата е около 2%, за разлика от мъжете в млада възраст, които са засегнати до пет пъти повече (10%).

Тиреоидитът на Хашимото (ТХ) е най-често автоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Той е водеща причина за първичен хипотиреоидизъм в света. Честотата на хипотиреоидизъм в България е по-голяма при жени на възраст между 20 и 70 години, отколкото при мъжете в същата възрастова група. ТХ се характеризира с дифузна или фокална инфилтрация на щитовидната жлеза от Т-лимфоцити, плазматични клетки и макрофаги до образуване на герминативни центрове, подобни на тези в лимфните възли, и значителна до пълна редукция на фоликуларна тъкан. Има струмозни варианти, но обикновено автоимунният тиреоидит е атрофичен с разрастване на съединителна тъкан и почти липсващ паренхим с хиперпластични или метапластични клетки¹. При ТХ антииреоидният имунен отговор започва с активирането на антиген-специфични тиреоид-Т-хелперни клетки, които индуцират В-клетките да секретират тиреоидни антитела, предимно насочени срещу тиреоидната пероксидаза и тиреоглобулин^{2,3}. Генетичната предразположеност играе важна роля в развитието на

автоимунните заболявания на щитовидната жлеза. Нарушението на имунната хомеостаза от външни или вътрешни фактори участва в индуцирането на автоимунитета⁴.

Част от проучванията показват, че плазмените нива на някои проинфламаторни цитокини са повишени и цитотоксичността на $\gamma\delta$ Т-клетки е висока при пациенти с ОСА⁵. Повишени нива на TNF- α , IL-6, IL-8 и понижени нива на IL-10 подкрепят преобладаващото активиране на Th1-тип цитокинен модел при пациенти с ОСА⁶. При анализ на манифестацията на цитокини се демонстрира, че при пациенти с ТХ цитокините Th1-тип са преобладаващи, а при тежка форма на ТХ преобладават част от периферните Th-1 клетки⁷.

При наличие на тежки системни заболявания се наблюдава намалено превръщане на FT4 в свободен трийодтиронин (FT3). Последният е по-активният от двата хормона и се получава чрез дейодиране в периферните тъкани и чрез повишаване на обратния T3 (rT3), за който се счита, че е практически без активност. Първоначално това води до понижаване на серумните нива на FT3 без промени в нивата на FT4 и без клинични данни за хипотиреоидизъм. С напредване на заболяването се наблюдава понижаване и на FT4, но очакваното повишение на TSH по механизма на обратната връзка не се наблюдава поради директна хипоталамична супресия. Лечението на ОСА води до обратните промени в тиреоидните хормони, които са сходни с тези при възстановяване от нетиреоидно заболяване⁸.

Епизодите на преходна нощна хипоксия при ОСА са патофизиологичния механизъм, водещ до увреждания в редица органи и системи, и причина за коморбидност на заболяването с редица други състояния. Коморбидността на ОСА и ТХ отдавна е обект на научни изследвания. Известно е, че двете заболявания имат редица общи белези и симптоми, а нарушенията в дишането по време на сън често се срещат при пациенти с хипотиреоидизъм. За клиницистите припокриването на симптомите създава диагностични затруднения – склонност едното заболяване да се negliжира за сметка на другото. От друга страна, в литературата има спор дали съществува само припокриване на симптоми или наистина има причинно-следствена връзка между двете заболявания. В литературата хипотиреоидизмът се разглежда както като хронично, така и като преходно, краткотрайно състояние. Koehler и сътр. в предварителни данни от проучването им стигат до извода, че краткосрочен тежък хипотиреоидизъм (пациенти с карцином на щитовидната жлеза) сам по себе си не води до нарушения в съня, както и до усещане за умора (табл. 1)⁹.

През 1960 г. Wilson и сътр. съобщават, че при хипотиреоидизъм се наблюдава потискане на дишателния център, както и промени в механиката на дишането¹². През 1992 г. Lin и сътр. описват два основни механизма, по които хипотиреоидизмът може да доведе до ОСА. Единият е обструкция на горните дишателни пътища с или без обезитет, а вторият е потискане на центъра на дишането¹³. През 1996 г. Winkelman изследва честотата на хипотиреоидизъм сред пациенти с ОСА и установява, че 1.6% от изследваните лица в сънната ла-

боратория и 2.9% от пациентите с доказана ОСА имат хипотиреоидизъм¹⁴. От друга страна, има студии, които посочват, че нарушенията на съня при автоимунно заболяване на щитовидната жлеза могат да се развият и в еутиреоидно състояние¹⁵. Ergden и сътрудници (2004 г.) правят оценка на малка група пациенти и заключават, че при пациенти с тиреоидит на Хашимото ОСА е по-разпространена. Bozkurt и сътр. (2012 г.) изследват 245 пациенти и стигат до извода, че пациенти с диагностицирана ОСА трябва да се изследват за хипофункция на щитовидната жлеза и за автоимунно заболяване на щитовидната жлеза¹⁶.

Материали и методи

При рутинни изследвания за период от две години в сънна лаборатория са изследвани 51 мъже и 8 жени на средна възраст: за мъжете 47±8.9 години, за жените 40±4.03 години.

Всички изследвани пациенти постъпват с оплаквания от нарушения на съня и всички са преминали пълно целonoщно полисомнографско (ПСГ) изследване със системата Miniscreen Pro. От ПСГ бяха оценени следните параметри:

- Апноично-хипопноичен индекс (Apnea/hypopnea index – АНІ) – брой на апнеите (прекъсване в назалния и оралния въздушен поток за минимум 10 s) и хипопнеите (намаляване във въздушния поток до 50%), съпроводено с кислородна дестурация за един час сън. Норма – АНІ ≤5;

- Десатурационен индекс (Desaturation index – DI) – брой на спаданията в кислородната сатурация с 4% за минимум 10 s за час сън;

- Минимална десатурация (Minimal Desaturation – Min. Des.) – минималните нива на спаданията в кислородната сатурация. Норма – 96%;

- Индекс на микросъбужданията (Arousal index – АrІ) – брой на десинхронизациите в електроенцефалограмата за минимум 3 s след наличие на предхождащ 10-секунден сън. Норма – АrІ ≤5;

- Ефективност на съня (Sleep efficiency – SE) – определя се като общ брой на минутите сън (регистриран електроенцефалографски), разделен на общото време, прекарано в леглото. Норма – ≥85%.

Тежестта на ОСА се определя според АНІ индекса, както следва:

- Норма – АНІ < 5;
- Лека степен – 5 ≤ АНІ < 15;
- Умерено тежка степен – 15 ≤ АНІ < 30;
- Тежка степен – АНІ ≥ 30.

Като значим параметър беше използван и индексът на телесната маса (BMI, kg/m²), изчислен по стандартната формула: теглото в килограми, разделено на квадрата на ръста в метри.

Хипотиреоидизъм ¹⁰	Сънна апнея ¹¹
Умора	Хъркане
Нагдаване на топло	Загъхване/загушаване през нощта
Суха кожа и зморничавост	Прекомерна дневна сънливост
Жълтеникав цвят на кожата	Неосвежаващ сън
Косопаг	Намалена ефективност на съня
Дрезгав глас	Сънна фрагментация
Гуша	Никтурия
Забавени рефлекс	Сутрешно главоболие
Атаксия	Намалена концентрация
Запек	Загуба на паметта
Нарушение на паметта	Намалено либидо
Намалена концентрация	Разгрознителност
Депресия	
Менструални нарушения и стерилитет	
Миалгии	
Хиперлипидемия	
Брадикардия	
Хипотермия	
Микседематозен оток на тъканите	

Табл. 1. Клинична симптоматика при хипотиреоидизъм и сънна апнея

Резултати

От изследваните мъже ОСА е установена при 92.16%, като от тях с ТХ са 3.9% (табл. 2). Пациентите с ТХ не съобщават за семейна обремененост, но са на лечение с левотироксин содиум и по време на изследването са еутиреоидни.

При жените е диагностицирана ОСА при 75%, като от тях с ТХ са 50% (табл. 3). Пациентките с ТХ не съобщават за семейна обремененост или други аутоимунни заболявания, всички са на лечение с левотироксин.

При шестте жени е поставена диагноза ОСА, като четири от тях са с известна ТХ и са на лечение с левотироксин содиум. При поставяне на диагнозата относно тиреоидното заболяване са направени пълни лабораторни изследвания и ултразвук на щитовидната жлеза. Оттогава хормоналните нива периодично се контролират и се коригира субституиращата терапия. Нямаме данни колко време са били в хипотиреоидно състояние преди диагностициране на ТХ.

От таблица 4 се вижда, че от четирите жени една е с наднормено тегло, въпреки това тя единствена е с лека степен на ОСА. Две жени са с тежка и една с умерено тежка степен на ОСА. Едната пациентка с тежка ОСА е в хипотиреоидно състояние, но другата е еутиреоидна последните две години и без резки промени в телесното тегло – BMI=23.

Обсъждане

При изследваните от нас пациенти с оплаквания за нарушения на съня при мъжете бе установена ОСА с ТХ при 3.9%, а при жените на възраст между 36–45-годишна възраст бе установена ОСА с ТХ при 50%. Подобни резултати са описани и от Erden и сътр. (2004 г.) и Bozkurt и сътр. (2012 г.). Нашата група пациенти, както и тази на Erden, са сравнително малки.

При изследването на Бозкурт и сътр. са изследвани група от 245 пациенти с ТХ със съмнение за ОСА. След ПГС пациентите са групирани според апнея-хипоксия индекс (АHI). ТХ е диагностициран при 43.2% от всички изследвани за ОСА пациенти, а от контролната група (АHI<5) – 32.2%. Не е установена сигнификантна връзка между обема на щитовидната жлеза, измерена чрез ултразвук (УЗ), и ОСА, но е установена сигнификантна връзка между дебелината на истмуса, измерен чрез УЗ и АHI.

През 2013 г. Mete и сътр. публикуват материал за изследване върху 150 души с диагностицирана ОСА с различна тежест и изследвани серумни нива на ТСХ, fT4, Anti-TPO, anti TG и ултразвук на щитовидната жлеза. Те не откриват връзка между разпространението на хипотиреоидизма, хете-

BMI (Body Mass Index)	33.68±6.68
AHI (Apnea-Hypopnea Index)	75.63±16.37
DI (Desaturation Index)	78.12±28.29
Min. Des. (Minimal Desaturation)	72.20±11.76
Ari (Arousal Index)	82.65±16.93
SE (Sleep Efficiency)	46.57±7.39

Табл. 2. По време на ПГС бяха регистрирани следните осреднени показатели при мъжете (n=51)

BMI (Body Mass Index)	25.70±/-5.56
AHI (Apnea-Hypopnea Index)	37.26±21.95
DI (Desaturation Index)	29.88±19.50
Min. Des. (Minimal Desaturation)	82.33±10.46
Ari (Arousal Index)	38.45±18.75
SE (Sleep Efficiency)	75.40±10.35

Табл. 3. По време на ПГС бяха регистрирани следните осреднени показатели при жените (n=8)

Възраст	BMI	Тежест на ОСА	Поставена диагноза ТХ	Лечение с левотироксин содиум
36	34.00	Умерена		
42	31.60	Лека	2007 г.	Да, еутиреоидно състояние
45	25.00	Тежка	2002 г.	Да, в хипотиреоидно състояние
37	23.00	Тежка	2007 г.	Да, еутиреоидно състояние
45	17.40	Умерена		
38	23.40	Умерена	2005 г.	Да, еутиреоидно състояние

Табл. 4. Резултатите на жени с ОСА (n=6)

рогеността на паренхима и броя на възлите между ОСА и контролните групи. Те смятат, че за в бъдеще би било полезно пациентите с доказана ОСА да бъдат рутинно изследвани и за заболявания на щитовидната жлеза¹⁷.

Полски колеги изследват възможните връзки между хипотиреоидизма и количествените и качествените респираторни нарушения по време на сън. Допълнително е търсена връзка между ОСА, хъркане, хипотиреоидизъм и наднормено тегло. Те установяват наличие на значима връзка между силно хъркане и ТСХ и fT4 преди лечението. След стабилизиране на хормоните значително намалява тежестта на хъркането. Анализът им не показва връзка между BMI и хъркане. На базата на получените резултати те предполагат връзка между хипотиреоидизъм и синдром на резистентност на горните дихателни пътища¹⁸.

За в бъдеще предстои да бъде изяснена връзката между лечението с левотироксин и сън. Японски изследвания върху съня на девет пациента с идиопатична хиперсомния показват, че след четириседмично лечение с левотироксин удължено време на съня и прекомерната сънливост през деня се подобряват. Пациенти със сънна апнея,

обезитет и хипотиреоидизъм са изключени от изследването.

Нашите данни са оскъдни, броят на изследваните жени не е достатъчен за статистически изводи. Бихме желали обаче да насочим вниманието на колегите към активно търсене на връзка между двете заболявания – ТХ и ОСА. Темата предлага още много генетични въпроси за изясняване, а също и трети фактори, за които не открихме отговори в достъпната ни литература.

Извод

Преобладаването на ОСА при млади жени с доказан ТХ ни дава основание да препоръчаме целенасочено търсене на връзка между двете заболявания и тяхното лечение. Жени преди менопауза с диагностициран ТХ трябва задължително целенасочено да се разпитват за проблеми на съня и при необходимост да бъдат насочвани към сънна лаборатория.

Литература

1. Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology. In: Braverman LE, Utiger RD editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
2. Pearce EN et al. Thyroiditis. *N Engl J Med*, 2003, 348:2646–2655.
3. Ganesh BB et al. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31:721–731.
4. Ganesh BB et al. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31:721–731.
5. Ryan S et al. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114:261–266.
6. Alberti A et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep Res*, 2003, 12:305–311.
7. Figueroa-Vega N et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:953–962.
8. Meston N, Davies RJ, Mullins R et al. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *Journal of Internal Medicine*, 2003, 254:447–454.
9. Koehler C et al. Short-term severe thyroid hormone deficiency does not influence sleep parameters. *Sleep Breath*, 2013 Mar, 17(1):253–8.
10. Препоръки за гобрата практика по тиреоидни заболявания на Българско гружество по ендокринология 2005 г.
11. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Longterm Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5:263–276.
12. Willson W R et al. The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin Invest*, 1960, 39:42–55.
13. Lin CC et al. The relationship between Sleep Apnea Syndrome and Hypothyroidism. *Chest*, 1992, 102:1663–1667.
14. Winkelman J.W. et al. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep*, 1996, 19:790–793.
15. Erden S et al. Hashimoto thyroiditis and obstructive sleep apnea syndrome: is there any relation between them? *Eur J Med Res*, 2004, 9 (12):570–572.
16. Bozkurt NC et al. The association between severity obstructive sleep apnea and prevalence of Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Journal*, 2012, 59 (11):981–988.
17. Mete T et al. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases. *Endocrine* 2013, Apr. 6.
18. Misiolok M et al. Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight. *J Physiol Pharmacol*, 2007 Mar, 58 (Suppl 1):77–85.