

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И РАННИХ ПРЕДИКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТТГ В ПРЕДЕЛАХ РЕФЕРЕНСНОГО ДИАПАЗОНА

А.В. Подзолков¹, В.В. Фадеев^{1,2}

¹Кафедра эндокринологии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

²ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Москва

А.В. Подзолков – ассистент кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова; В.В. Фадеев – доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, заместитель директора ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”

Гипотиреоз является заболеванием, способствующим развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Повышенный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка и гомоцистеина рассматривается как дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эндотелиальной дисфункции. Было обследовано 60 женщин с диагнозом “первичный гипотиреоз”, находящихся на заместительной терапии левотироксином. Пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек в зависимости от исходного уровня ТТГ. В 1-ю группу вошли женщины с низконормальными показателями ТТГ в пределах (0,4–2,0 мЕд/л), во 2-ю – с высококонормальным ТТГ (2,1–4,0 мЕд/л). Оценивались показатели липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции на начальном этапе исследования и через 3 мес после модификации дозы принимаемого L-T₄. На старте исследования было выявлено, что женщины из группы с высококонормальным ТТГ имеют достоверно более высокие значения общего холестерина ($p = 0,002$), липопротеидов низкой плотности ($p = 0,02$), ТГ ($p = 0,03$). После уменьшения дозы принимаемого левотироксина в этой группе с переходом ее в высококонормальный интервал значений ТТГ было отмечено достоверное увеличение атерогенной фракции липопротеидов низкой плотности ($p = 0,02$). После увеличения во 2-й группе дозы L-T₄ и перехода из высококонормального диапазона ТТГ в низконормальный было отмечено достоверное снижение уровня ранних предикторов эндотелиальной дисфункции – С-реактивного белка (0,004) и гомоцистеина (0,05). Существенной динамики показателей липидного спектра выявлено не было. Таким образом, можно сделать вывод, что модификация заместительной терапии гипотиреоза, обеспечивающая поддержание низконормального уровня ТТГ (0,4–2,0 мЕд/л) приводит к достоверному снижению уровня предикторов эндотелиальной дисфункции (С-реактивного белка и гомоцистеина).

Ключевые слова: ТТГ, С-реактивный белок, гомоцистеин, липидный профиль, низконормальный диапазон ТТГ, высококонормальный диапазон ТТГ.

Lipid profile and early predictors of endothelial dysfunction in hypothyroidism against the TSH level within reference range

A.V. Podzolkov, V.V. Fadeyev

Hypothyroidism is associated with premature atherosclerosis and cardiovascular disease. High levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides and recently, homocysteine (Hcy) and C-reactive protein (CRP) emerged as additional cardiovascular risk factors. Sixty ambulatory patients with primary hypothyroidism receiving levothyroxine (L-T₄) participated in the study. Patients were divided into 2 groups according to their TSH level. The first group was in TSH low-normal range (0.4–2.0 mU/l), the second in upper-normal (2.1–4.0 mU/l) range. We analyzed the results of lipid profile data, CRP and HCY levels at baseline and in 3 months. With a small-dose changes we cross the groups to compare the results. Patients in upper-normal range group had significantly higher levels of total cholesterol ($p = 0.002$), LDL-C ($p = 0.02$), triglycerides ($p = 0.03$) at baseline. After decreasing the dose of L-T₄ in group with low-normal TSH range there were no significant difference in levels of total cholesterol and triglycerides. After dose-changing the level of LDL-C was significantly higher in group with upper-normal TSH range ($p = 0.02$). After increasing the L-T₄ dose in group with upper-normal TSH range we didn't find any significant differences in lipid profile level, but the early predictors of endothelium dysfunction were significantly lower in group with low-normal TSH range: CRP ($p = 0.004$), HCY ($p = 0.05$). Conclusion: Small-changes in L-T₄ dose which help to achieve the low-normal TSH range leads to significant decrease in levels of early predictors of endothelium dysfunction – C-reactive protein and homocysteine.

Key words: TSH, C-reactive protein, Homocysteine, Lipid Profile, Low-normal TSH range, Upper-normal TSH range.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”. E-mail: walfad@mail.ru.

Введение

Заместительная терапия гипотиреоза подразумевает назначение препаратов левотироксина (L-T₄), при этом контрольным параметром, на основании которого делается вывод об адекватности заместительной терапии, является уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ в пределах нормы (0,4–4,0 мЕд/л). Одной из наиболее актуальных проблем современной тиреологии является вопрос о целесообразности сужения референсного интервала уровня ТТГ. В связи с тем, что в популяции уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется достаточно редко (около 5%), было высказано предположение, что высоконормальный диапазон ТТГ может являться предиктором развития гипотиреоза и его осложнений (сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных и психоэмоциональных расстройств) [2, 4].

По аналогии с обсуждением референсного диапазона для уровня ТТГ в последние годы стал обсуждаться целевой диапазон уровня ТТГ на фоне заместительной терапии гипотиреоза. Опять же, базируясь на данных исследований о низконормальном уровне ТТГ в общей популяции (0,4–2,0 мЕд/л), стали высказываться предположения о том, что и целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии целесообразно также поддерживать низконормальным. Тем не менее до настоящего времени опубликованы лишь единичные клинические исследования, демонстрирующие преимущества поддержания низконормального уровня ТТГ по сравнению с высоконормальным [11, 10].

Цель работы – изучение состояния липидного спектра и динамики ранних предикторов эндотелиальной дисфункции, таких как гомоцистеин и С-реактивного белка у больных с первичным гипотиреозом с низко- и высоконормальным уровнем ТТГ на фоне заместительной терапии L-тироксинном.

Материал и методы

В исследование были включены 60 женщин с диагнозом первичный гипотиреоз (ПГТ), находящихся в состоянии компенсации (в соответствии с принятым в настоящее время референсным диапазоном для уровня ТТГ 0,4–4 мЕд/л). Возраст исследуемых составил 17–50 лет. Критериями исключения являлись тяжелые хронические соматические заболевания, беременность, лактация, наличие в анамнезе заболевания щитовидной железы (ЩЖ), сопровождавшиеся синдромом тиреотоксикоза, пери- и постменопаузы. Дизайн соответствовал простому проспективному, перекрестному исследованию с контрольными точками на старте и через 3 мес после изменения дозы L-T₄ (рис. 1). Для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний были исследованы липидный спектр и ранние предикторы эндотелиальной дисфункции – гомоцистеин и С-реактивный белок. Для проведения гормонального обследования у пациенток в утренние часы с 8.30 до 10.30 проводился забор крови из кубитальной вены.

Исследование ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ проводилось с использованием метода усиленной хемилюминесценции на автоматизированном иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Германия–США). Использовались тест-системы Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Германия – США). Параметры липидного спектра оценивались на полностью автоматическом биохимическом анализаторе VitaLab Flexor (Vital Scientific, Нидерланды), тест-системы DiaSys Diagnostic Systems GmbH & Co (Германия).

Уровень гомоцистеина определялся на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Германия–США) с использованием тест-систем Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Германия–США). Для определения уровня С-реактивного белка использовались тест-системы “С-реактивный

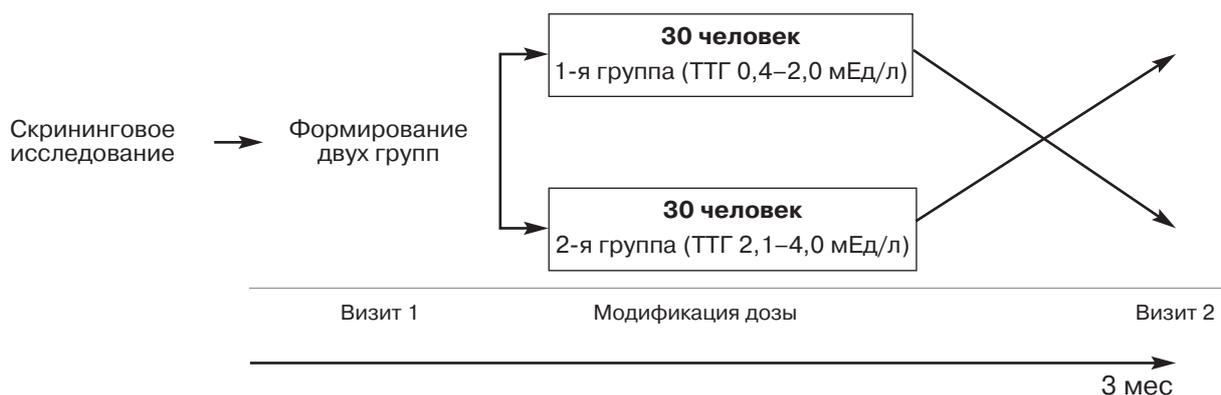


Рис. 1. Дизайн исследования.

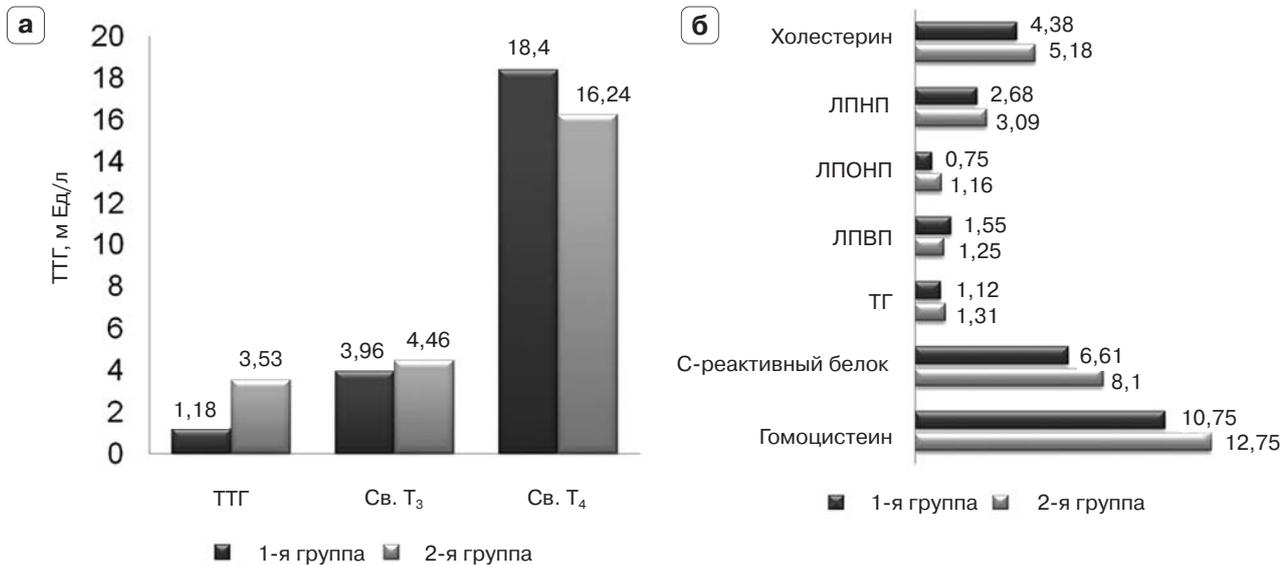


Рис. 2. Сравнение гормональных (а) и биохимических (б) показателей крови в начале исследования.

белок -Humateх CRP латекс-тест” фирмы (Human GmbH., Германия).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0, русифицированная. Для описания всего массива данных производился расчет средних величин, стандартных отклонений и ошибок, минимума и максимума, 95% доверительного интервала (ДИ), относительных величин. Для оценки значимости различий данных в группах, применялись метод Манна–Уитни (для двух независимых групп), тест Вилкоксона (для двух зависимых групп). Для изучения взаимосвязи между признаками использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Уровень ТТГ в 1-й группе у пациентов с низконормальным диапазоном значений был закономерно ниже, чем во 2-й (2,1–4,0 мЕд/л), и составлял $1,18 \pm 0,56$ и $3,53 \pm 0,96$ мЕд/л ($M \pm SD$) соответственно ($p = 0,001$), что было непременным условием для начала исследования. На рис. 2 приведены данные на момент начала исследования, т. е. без каких-либо изменений в схеме лечения ПГТ. Следует отметить факт достоверных различий в биохимических показателях крови между двумя группами уже на этом этапе исследования. Показатели липидного спектра: липопротеидов низкой плотности (ЛПОНП) ($p = 0,001$), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($p = 0,02$), общий холестерин ($p = 0,002$), триглицериды ($p = 0,03$) и гомоцистеин ($p =$

$0,02$) достоверно выше во 2-й группе (с высоконормальным диапазоном значений ТТГ). Значимых различий в показателях ранних предикторов эндотелиальной дисфункции получено не было. Обращает на себя внимания то, что значения гомоцистеина и СРБ были несколько выше в группе с высоконормальным диапазоном значений ТТГ.

С целью изменения уровня ТТГ в сторону его увеличения принимаемая доза L-T₄ была соответственно уменьшена. По плану исследования в группе с низконормальными значениями ТТГ была произведена коррекция принимаемой дозы L-T₄, что позволило сформировать новую группу, которая получила индекс 1а в высоконормальном интервале ТТГ.

С учетом индивидуализации дозы принимаемого L-T₄ в 1а группе удалось достичь повышения уровня ТТГ до показателя $3,35 \pm 0,65$ мЕд/л ($p = 0,001$) (рис. 3). Достоверно изменил свои значения (в сторону уменьшения) уровень св. Т₄ – $16,52 \pm 1,88$ пмоль/л ($p = 0,004$), значимых различий в уровне св. Т₃ получено не было ($p = 0,09$).

Стоит подчеркнуть, что на фоне изменения дозы L-T₄ статистически значимых колебаний изучаемых биохимических показателей крови практически не выявлено. Вместе с тем обращает на себя внимание, что практически все показатели липидного спектра незначительно увеличили свои значения. Уровень ЛПОНП возрос по сравнению со стартом исследования ($p = 0,02$), а показатель С-реактивного белка несколько снизился относительно фоновых показателей (рис. 3). При корреляционном анализе была выявлена статистически значимая умеренная связь между уровнем ТТГ и гомоцистеина ($r = 0,416$; $p = 0,022$).

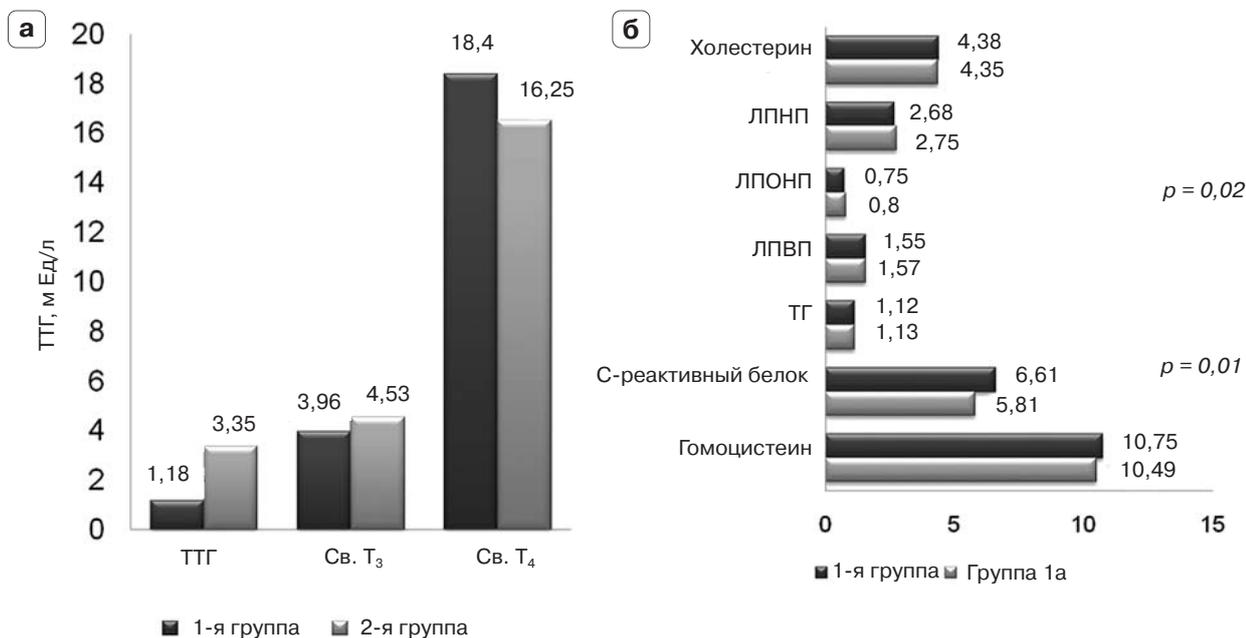


Рис. 3. Динамика гормональных (а) и биохимических (б) показателей крови на фоне уменьшения дозы левотироксина.

По тому же принципу, что и в 1-й группе, во 2-й группе (высоконормальный диапазон значений ТТГ) была произведена модификация дозы, с той лишь разницей, что принимаемая дозировка L-T₄ была увеличена. С учетом изменения дозы принимаемого L-T₄ в группе 2а удалось достичь снижения уровня ТТГ до показателя $1,63 \pm 0,73$ мЕд/л ($p = 0,001$). Изменил свои значения уровень св. Т₄ – $18,02 \pm 1,90$ пмоль/л ($p = 0,002$), значимых различий в уровне св. Т₃ получено не было (рис. 4).

Динамика основных биохимических показателей липидного спектра представлена на рис. 4. Большинство показателей находились на том же уровне, что и на начальном этапе исследования. Статистически значимых различий между значениями параметров липидного спектра на начальном этапе и после индивидуальной терапии получено не было.

Стоит отметить, что на фоне увеличения дозы левотироксина в группе с низконормальным диапазоном значений ТТГ было отмечено снижение уровней ранних предикторов эндотелиальной дисфункции: С-реактивного белка ($p = 0,004$) и гомоцистеина ($p = 0,05$). Была выявлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем ТТГ и показателем индекса атерогенности $r = 0,287$ ($p = 0,03$).

Итоговое сравнение двух групп спустя 3 мес показало, что модификация дозы L-T₄ позволила добиться перекреста значений уровня ТТГ в исследуемых группах ($p = 0,001$). Стоит отметить, что значительных динамических изменений спустя 3 мес исследования не наблюдалось. Биохимические показатели в группе 2а были несколько выше соответствующих

значений в группе 1а. Была отмечена лишь некоторая тенденция сближения различий изучаемых показателей, но, по всей видимости, временной отрезок проводимого исследования был не столь продолжителен. По-прежнему отмечалось статистически значимое различие по всем основным биохимическим маркерам атерогенеза: о. холестерин ($p = 0,001$), триглицериды, ЛПОНП, ЛПВП ($p = 0,001$), ЛПНП ($p = 0,03$). Статистически значимых различий в показателях гомоцистеина и С-реактивного белка получено не было (рис 5).

Обсуждение

На момент начала исследования, по данным литературы, было проведено несколько ретроспективных и пилотных работ, которые не давали точного ответа на вопрос о преимуществах и недостатках поддержания уровня ТТГ в высоко- и низконормальном диапазоне значений. Данные этих исследований были противоречивы: некоторые авторы скептически относились к идее снижения целевого референсного интервала, другие же делали вывод, что риск субклинических нарушений функции ЩЖ явно недооценен.

Наше исследование было посвящено оценке динамики показателей сердечно-сосудистого риска и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции. Было показано, что в группе женщин с высококонормальными показателями ТТГ уровень атерогенных фракций липопротеидов был достоверно выше по сравнению с пациентками из группы с низконормальным ТТГ. Наши данные во многом дополняют результаты исследования, которое было проведено в Турции в 2006 г. Автора-

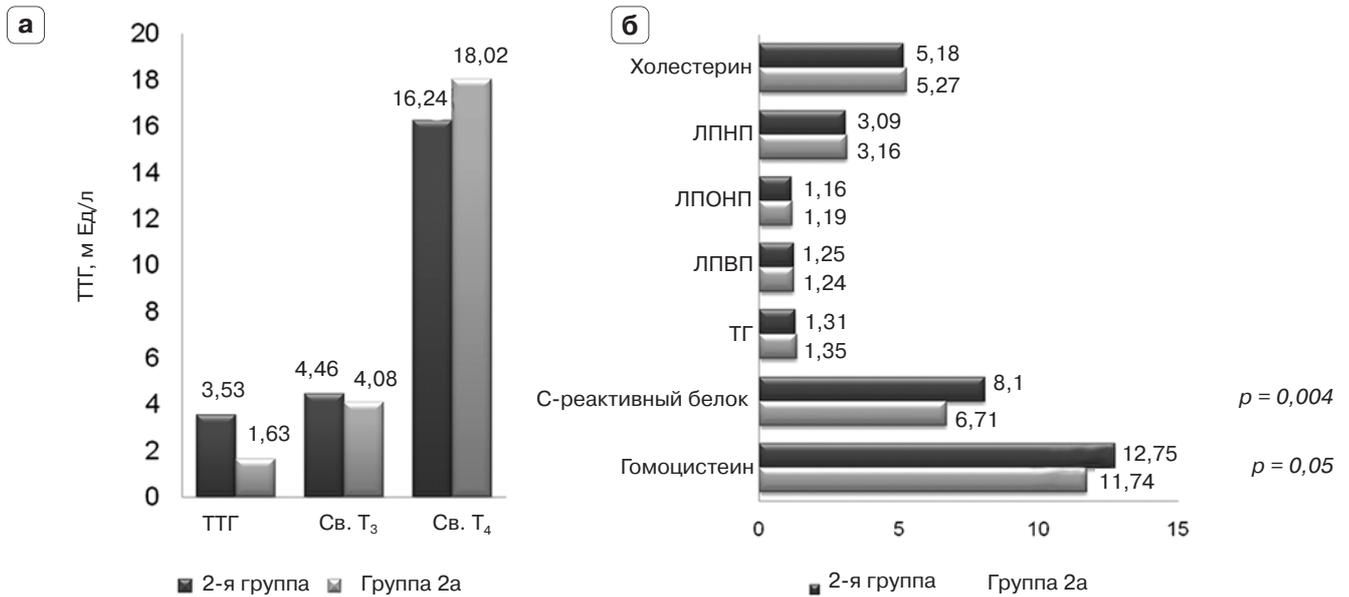


Рис. 4. Динамика гормональных (а) и биохимических (б) показателей крови после увеличения дозы левотироксина.

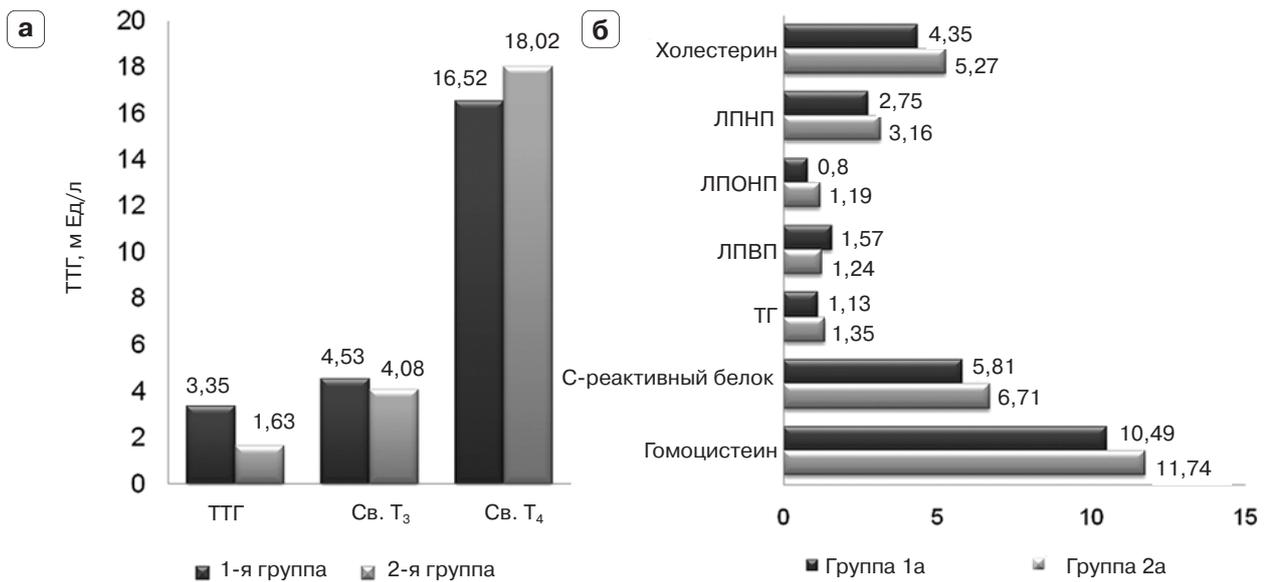


Рис. 5. Итоговое сравнение гормональных (а) и биохимических (б) показателей через 3 мес наблюдения после изменения дозы L-T₄.

ми было показано, что существует прямая зависимость основных маркеров атерогенеза от уровня ТТГ. Однако в отличие от нашего исследования им не удалось получить статистически значимой зависимости атерогенных фракций липопротеидов от уровня ТТГ. А. Gurzoу и соавт. [3] предположили, что полученные ими результаты могут быть рассмотрены как один из весомых доводов в пользу изменения существующих нормативов референсного интервала уровня ТТГ.

Схожие результаты были получены в недавнем исследовании, завершеном в 2008 г. Авторами также была установлена прямая зависимость уровня

атерогенных липопротеидов от уровня ТТГ. Однако, по их мнению, существует важный аспект, который часто не принимается во внимание исследователями – минимальный срок наблюдения. Pde F. Teixeira и соавт. [9] считают, что динамику изучаемых показателей следует оценивать спустя минимум 12 мес. В нашем исследовании было показано, что на фоне снижения дозы левотироксина и перехода пациентов в высоконормальный интервал диапазона ТТГ наметилась значимая отрицательная динамика ($p = 0,001$) основных атерогенных фракций липопротеидов, однако дизайн работы не позволил проследить

дальнейшую судьбу этих изменений. Тем не менее анализ данных об изменениях атерогенных фракций липопротеидов позволяет сделать вывод, что существует прямая зависимость между уровнем ТТГ и значениями показателей атерогенных фракций липидного спектра, таких как ЛПОНП, ЛПНП, общий холестерин и триглицериды. Была получена слабая прямая корреляционная связь между уровнем ТТГ и показателем индекса атерогенности $r = 0,287$ ($p = 0,03$).

Важным разделом работы стало изучение ранних предикторов эндотелиальной дисфункции – гомоцистеина и С-реактивного белка. В ходе масштабного Фраммингемского исследования была выявлена взаимосвязь между повышенной концентрацией гомоцистеина в плазме крови и увеличением сердечно-сосудистого риска [7, 8]. В нашей работе была предпринята попытка дать оценку динамики уровней гомоцистеина и С-реактивного белка у женщин репродуктивного возраста в зависимости от показателей ТТГ внутри референсного диапазона. Обращает на себя внимания тот факт, что уже на старте исследования были получены результаты, по которым женщины из группы с высоконормальным диапазоном уровня ТТГ имели достоверно более высокие показатели гомоцистеина.

На фоне модификации дозы L-T₄ особый интерес представляли женщины из группы с высоконормальным уровнем ТТГ. На фоне увеличения дозы L-T₄ в группе с высоконормальным уровнем ТТГ было отмечено значимое снижение уровней ранних предикторов эндотелиальной дисфункции – С-реактивного белка ($p = 0,004$) и гомоцистеина ($p = 0,05$). При корреляционном анализе нами была выявлена статистически значимая прямая умеренная связь между уровнем ТТГ и гомоцистеина $r = 0,416$ ($p = 0,022$).

Как известно, повышенный уровень гомоцистеина ассоциирован с сердечно-сосудистым риском. Так метаанализ проспективных исследований, проведенный Homocysteine Studies Collaboration в 2002 г., показал, что уменьшение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови на 25% (примерно на 3 мкмоль/л) сопряжено со снижением риска развития ИБС на 11% (относительный риск 0,89, 95% ДИ – 0,83–0,96), инсульта – на 19% (относительный риск – 0,81; 95% ДИ – 0,69–0,95) [1].

Следует отметить, что в нашем исследовании участвовали женщины репродуктивного возраста, у которых (при наступлении беременности) повышенный уровень гомоцистеина может являться фактором риска развития синдрома потери плода, фетоплацентарной недостаточности и других осложненных беременностей [5, 6].

Таким образом, полученные в этом исследовании данные позволяют высказаться о некоторых преимуществах поддержания низконормального уровня ТТГ на фоне заместительной терапии ПГТ. Для окончательного ответа на этот вопрос необходимо проведение проспективных исследований, которые бы отслеживали истинные исходы (заболеваемость, смертность и т. д.), а также частоту сердечно-сосудистых заболеваний в группах пациентов, получавших различные варианты заместительной терапии гипотиреоза.

Список литературы

1. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // JAMA. 2002. V. 288. N16. P. 2015–2022.
2. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. N1. P. 3–126.
3. Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? // Intern. J. Clin. Pract. 2006. V. 60. N6. P. 655–659.
4. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. N2. P. 489–499.
5. Lopez-Quesada E., Vilaseca M.A., Lailla J.M. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol. 2003. V. 108. N1. P. 45–49.
6. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K. et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. V. 179. N6. P. 1605–1611.
7. Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population // J. Nutr. 1996. V. 126. N4. P. 1258S–1265S.
8. Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. et al. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification // Publ. Healt. Rev. 2000. V. 28. N1–4. P. 117–145.
9. Teixeira Pde F., Reuters V.S., Ferreira M.M. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure // Transl. Res 2008. V. 151. N4. P. 224–231.
10. Volzke H., Alte D., Kohlmann T. et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area // Thyroid 2005. V. 15. N3. P. 279–285.
11. Volzke H., Robinson D.M., Spielhagen T. et al. Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? // Eur. Heart. J. 2009. V. 30. N2. P. 217–224.