

## ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С ФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ, ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

*В.В. Самитин, Т.И. Родионова*

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»  
(ректор — д. м. н., проф., член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

В ходе работы определяли параметры функции сосудистого эндотелия у больных с субклиническим гипотиреозом. В поперечное исследование были включены 39 пациентов с субклиническим гипотиреозом и 14 сопоставимых лиц контрольной группы. При субклиническом гипотиреозе выявлены достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение уровня эндотелина-1 и активности PAI-1, что позволяет сделать вывод о наличии эндотелиальной дисфункции. При субклиническом гипотиреозе выявлено повышение уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, положительно коррелирующие с уровнем ТТГ.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистый риск

## Endothelium-related Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism

*V. Samitin, T. Rodionova*

*Saratov State Medical University*

The aim of the study was to evaluate the endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism. 39 patients and a control group of 14 matched persons group were included in cross-sectional research. In subclinical hypothyroid patients endothelium-dependent vasodilatation significantly decreased, while endothelin-1 and PAI-1 levels increased. Levels of total cholesterol and low-density lipoproteins were significantly higher in patients with subclinical hypothyroidism than in control group, and their positive correlation with TSH was revealed. These findings allow us to make a conclusion on presence of endothelial dysfunction and atherogenic dislipoproteinemia in patients with subclinical hypothyroidism.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, endothelial dysfunction, cardiovascular risk

Субклинический гипотиреоз (СГ) — достаточно распространенное состояние, достигающее в популяции 6–17% [6]. В настоящее время отсутствует единая позиция, основанная на клинических исследованиях, как в отношении того, может ли СГ обуславливать повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и относительно влияния заместительной терапии СГ на риск ССЗ [3, 9]. По данным Роттердамского исследования [12], СГ был ассоциирован независимо от уровня холестерина с атеросклерозом аорты и инфарктом миокарда у женщин старшей возрастной группы. Некоторые другие исследования [13] также подтверждают связь СГ с развитием ССЗ, однако имеется ряд исследова-

ний [18], не обнаруживших связи СГ с повышением сердечно-сосудистого риска. По результатам мета-анализа, выполненного Н. Villar и соавт. [17], терапия L-T4 в сравнении с плацебо не оказывает влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, концентрации липидов и параметры функции миокарда у пациентов с СГ. В то же время N. Ochs и соавт. в мета-анализе [10] пришли к заключению о связи СГ с незначительным повышением (относительный риск 1,2) риска ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности, а в другом мета-анализе [16] было показано, что СГ сопряжен с повышенным риском ИБС и смертности от ССЗ только в исследованиях, включавших пациентов в возрасте до 65 лет. Однако,

**Адрес для корреспонденции:** Самитину В.В., 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112  
Саратовский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии

по данным N. Rodondi [14], у пациентов с СГ и уровнем ТТГ более 10 мМЕ/л в возрасте старше 65 лет повышен риск развития сердечной недостаточности. Подобные противоречивые результаты могут быть обусловлены различиями исследований по использованным для диагностики СГ уровням ТТГ, отличиями пациентов по длительности СГ, возрасту и другим факторам риска ССЗ. Вполне вероятно, что СГ вносит очень умеренный вклад в повышение риска ССЗ и необходимы дальнейшие исследования значительно большего объема и продолжительности для того, чтобы его зафиксировать на уровне первичных конечных точек – заболеваемости и смертности. В связи с этим предпринимаются попытки анализа суррогатных маркеров риска ССЗ при СГ. Однако даже в отношении дислипотеинемии как наиболее существенного фактора кардиоваскулярного риска нет единых данных. По данным Колорадского исследования [15], СГ был ассоциирован с повышением общего холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); есть сведения [4] о повышении при СГ уровня окисленных ЛПНП и снижении липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). При этом изменения липидного профиля более выражены у пациентов с СГ при ТТГ > 10 мМЕ/л. В исследовании Нью-Мехико [11] не было выявлено различий в содержании ХС, ЛПВП и триглицеридов (ТГ) между лицами с ТТГ < 4,6 мМЕ/л и в диапазоне от 4,7 до 10 мМЕ/л.

Начальные стадии атеросклеротического процесса опосредованы развитием эндотелиальной дисфункции. Продуцируемый эндотелиоцитами оксид азота (NO) – вызывает релаксацию гладких миоцитов сосудов, что способствует снижению системного сосудистого сопротивления; многочисленные эндотелиальные факторы регулируют процессы адгезии и коагуляционную способность крови. Малоинтенсивное хроническое воспаление способно снизить продукцию NO, усугубляя оксидативный

стресс при тиреоидите Хашимото [8]. Выявление дисфункции эндотелия – ранний и чувствительный маркер риска ССЗ.

**Цель исследования.** Изучение состояния некоторых неклассических факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов средней возрастной группы с СГ.

### Материал и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 39 пациентов, у которых СГ развился в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (37 человек) или после операции по поводу узлового коллоидного зоба (2 человека). Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз СГ (двукратное с интервалом 6 мес выявление уровня ТТГ > 4,0 мМЕ/мл при нормальном уровне fT4); возраст пациентов до 55 лет; добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие ИБС, перенесенных нарушений мозгового кровообращения; недостаточность кровообращения выше II ф. к. по NYHA; дыхательная недостаточность выше II ф. к.; хронические заболевания печени и почек с нарушением функции; онкологические, ревматические заболевания; аутоиммунные заболевания (за исключением ХАИТ); сахарный диабет; артериальная гипертензия; курение; прием гиполипидемических препаратов; беременность. Контрольную группу составили 14 сопоставимых по основным признакам лиц без тиреоидной патологии. Основные характеристики обследованных пациентов приведены в табл. 1; группы значимо различались лишь по уровню ТТГ, fT3 и АТ-ТПО. Были исследованы следующие маркеры эндотелиальной дисфункции:

1. Эндотелин-1 – пептидный гормон, состоящий из 21 аминокислоты, который, действуя на эндотелиальные рецепторы в низкой концентрации, вызывает высвобождение факторов вазорелаксации,

**Таблица 1.** Основные характеристики обследованных пациентов

Признак	Группа СГ, n = 39	Контрольная группа, n = 14	p
Возраст, лет	48,70 ± 9,05	46,9 ± 7,4	0,12
Число мужчин, n	1	1	0,52
Систолическое АД, мм рт. ст.	125,0 (19,5)	120,0 (17,5)	>0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (14,0)	80,0 (18,9)	>0,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,4 ± 1,5	26,2 ± 1,8	0,3
ТТГ, мМЕ/мл	5,7 (3,3)	1,4 (1,1)	<0,001
fT4, нмоль/л	15,9 (2,8)	17,4 (0,1)	>0,1
fT3, нмоль/л	4,48 (0,9)	5,07 (0,29)	<0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	154,0 (209)	10,0 (12,8)	<0,001

Таблица 2. Маркеры эндотелиальной дисфункции

Параметр	Группа СГ	Контрольная группа	Референсные значения	p
ЭЗВД, %	6,06 (5,4)	16,5 (6,4)	>10	<0,001
ЭНВД, %	18,1 (8,95)	18,23 (8,43)	>10	>0,1
Эндотелин-1, fmol/l	0,45 (0,22)	0,15 (0,31)	0,04-0,35	<0,005
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,3 (2,46)	7,6 (3,8)	<12	>0,1
РАI-I, нг/мл	47,7 (32,0)	8,7 (7,5)	7,0-43,0	<0,05
vWF, Ед/мл	0,89 (0,2)	0,71 (0,2)	0,5-1,15	>0,1
СРБ, мг/л	4,5 (1,4)	3,9 (0,9)	0,068-8,2	>0,1

Таблица 3. Компоненты липидного спектра плазмы

Параметр	Группа СГ	Контрольная группа	Референсные значения	p
ХС, ммоль/л	6,13 (1,2)	4,84 (0,4)	3,63-5,2	<0,025
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,25)	1,47 (0,4)	0,9-1,9	>0,1
ЛПНП, ммоль/л	4,14 (1,09)	3,0 (0,46)	0,0-3,4	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,49 (0,73)	0,77 (0,18)	0,62-2,79	<0,025

а в более высоких – стимулирует рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая вазоконстрикцию; наборы Biomedica (Австрия).

2. vWF (фактор Виллебранда) – одна из молекул адгезии, эффективно удерживающая тромбоциты при высокой скорости кровотока; наборы Technoclone (Австрия).

3. РАI-I – специфический ингибитор тканевого активатора плазминогена и урокиназы. Также подавляет активацию фибринолиза стрептокиназой; наборы Technoclone (Австрия).

4. Гомоцистеин – тиолосодержащая аминокислота, повышение уровня которой сопряжено с поражением коронарных артерий и цереброваскулярных заболеваний; наборы AXIS-Shield (Великобритания).

5. С-реактивный белок (С-РБ) – белок острой фазы. Снижает синтез eNOS, усиливает экспрессию молекул адгезии и апоптоз эндотелиоцитов, миграцию макрофагов; наборы Biomerica (Германия).

6. Сосудистую реактивность исследовали по бескровной методике манжеточной пробы на плечевой артерии, предложенной M. Corretti, D. Celermajer и соавт. (2002). Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) оценивалась как отношение диаметра сосуда при реактивной гиперемии (после 5-минутного прекращения кровотока в конечности) к исходному диаметру в диастолу; эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД) оценивалась как отношение диаметра сосуда, измеренного через 20 мин после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина, к исходному диаметру в диастолу.

Иммуноферментные методы исследования выполняли на микропланшетном ридере Labsystems

Mulyscan MS; УЗИ – на аппарате Aloka-4000 с линейным датчиком частотой 7 МГц. Уровни ХС, ЛПВП, триглицеридов (ТГ) определяли на фотометре Stat-Fax-1904 (USA); уровень ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Статистический анализ данных проводили в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Колмогорова-Смирнова, при сравнении двух зависимых групп – критерий Вилкоксона для парных сравнений, для трех зависимых групп – ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. Для анализа связи 2 признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены в виде Me (SD) (медиана и среднее квадратическое отклонение) и  $M \pm SD$  (среднее и среднее квадратическое отклонение) для нормально распределенных признаков.

### Результаты и обсуждение

Данные о маркерах эндотелиальной дисфункции представлены в табл. 2. В группе СГ ЭЗВД была значимо ниже, чем в контрольной. Причиной снижения ЭЗВД может быть как повреждающее действие иммунных комплексов на фоне ХАИТ [7], так и дефицит fT3 [1]. Вероятно также влияние гиперлипидемии на состояние сосудистого эндотелия, поскольку в группе СГ была выявлена отрицательная средней силы корреляция между величиной ЭЗВД и уровнем

ХС ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,025$ ). Со снижением ЭЗВД в группе СГ согласуется и значимо более высокий уровень эндотелина-1, являющегося вазопрессивным агентом. В то же время статистически значимых различий ЭНВД между группами выявлено не было, что согласуется с данными X. Guangda для манифестного гипотиреоза [2]. Отсутствие различий по ЭЗВД позволяет предположить, что функция гладкомышечных клеток сосудов, которую отражает ЭНВД, при СГ страдает в меньшей степени, чем эндотелиоцитов, хотя не исключено, что ЭНВД носит дозозависимый характер и различия групп могли быть выявлены при использовании меньших доз нитроглицерина.

Тенденции к повышению уровней С-РБ и гомоцистеина в группе СГ не достигли статистической значимости, что позволяет предположить меньшую роль гипергомоцистеинемии и С-РБ в патогенезе ССЗ при СГ, чем при манифестном гипотиреозе [5]. Повышение уровня PAI-1 в группе СГ может свидетельствовать о потенциальном снижении активности фибринолиза развитии гиперкоагуляции, в то время как нормальный уровень vWf является признаком нормальной тромборезистентности эндотелия. (Хотя данные о состоянии системы гемостаза при субклинических нарушениях функции ЩЖ в настоящее время противоречивы.)

В группе СГ имели место значимо более высокие уровни ХС, ЛПНП и ТГ, а также была выявлена умеренная положительная корреляция уровня ТТГ и ХС ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,015$ ) и ТТГ и ЛПНП ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,04$ ).

## Выводы

1. В группе пациентов с СГ выявлено снижение уровня ЭЗВД при уровне ЭНВД, не отличающемся от контроля, что свидетельствует о нарушении функциональной реактивности сосудистого эндотелия при отсутствии грубых морфологических изменений стенки сосуда.

2. В группе пациентов с СГ выявлены статистически значимо большие уровни эндотелина-1 и PAI-I.

3. Указанные особенности являются признаками эндотелиальной дисфункции и наряду с дислипидемией могут свидетельствовать о повышенном риске ССЗ для пациентов с СГ.

## Список литературы

1. Napoli R., Guardasole V., Angelini V. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 250–254.
2. Guangda X., Huiling S., Zhisong C., Linshuang Z. Changes in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyrox-

- ine replacement therapy in hypothyroid patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. P. 5765–5768.
3. Chu J.W., Crapo L.M. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. P. 4591–4599
4. Duntas L., Mantzou E., Koutras D. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism // Thyroid. 2002. V. 12. P. 1003–1007.
5. Monzani F., Dornado A., Caraccio N. Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk? // Treatments Endocrinol. 2006. V. 5. P. 2, 65 (CrossRef).
6. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2004. V. 140. P. 128–141.
7. Xiang G., He Y., Zhao L. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilatation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism // Clinical Endocrinology. 2006. V. 64. P. 698–702.
8. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 5076–5082.
9. McDermott M.T., Ridgway E.C. 2001 Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. P. 4585–4590.
10. Ochs N., Auer R., Bauer D. et al. Meta-analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality // Ann. Intern. Med. 2008. V. 148. P. 832–845.
11. Lindeman R., Shade D., LaRue A. et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community // J. Am. Geriatr. Soc. 1999. V. 43. P. 703–709.
12. Hak A., Pols H., Visser T. 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.
13. Walsh J., Bremner A., Bulsara M. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // Arch. Intern. Med. 2005. V. 165. P. 2467–2472.
14. Rodondi N., Bauer D., Cappola A. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function and the risk of heart failure: the cardiovascular health study // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. V. 52. P. 1152–1159.
15. Canaris G., Manowitz N., Mayor G., Ridgway E. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. V. 160. P. 526–534.
16. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M. et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis // J. Clin. Endocrin. Metab. 2008. V. 93. P. 299–3007.
17. Villar H., Saconato H., Valente O., Atallan A. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. (3). CD 003419.
18. Bell R., Woll L., Davison S. et al. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease – a community-based study // Clin Endocrinol. 2007. V. 66. P. 548–556.