

19. Szabo I., Kiss A., Schaff Z., Sobel G. Claudins as diagnostic and prognostic markers in gynecological cancer. *Histol. and Histopathol.* 2009; 24 (12): 1607—15.
20. Breusenko V.G., Krasnova I.A., Kapranov S.A., Bobrov B.Ju., Aksenova V.B., Shevchenko N.A., Arjutin D.G. Some controversial issues of uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *Akusherstvo i ginekologija.* 2006; 3: 23—6 (in Russian).
21. Volkov O.I., Samojlova T.E., Kokov L.S. Uterine artery embolization

- for the treatment of uterine leiomyoma. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2004; 3 (17): 10—3 (in Russian).
22. Vedantham S., Goodwin S.C., McLucas B., Mohr G. Uterine artery embolization: an underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 1997; 176: 938—48.
23. Sahautdinova I.V. Uterine artery embolization — organ-sparing treatment of uterine fibroids. *Permskij medicinskij zhurnal.* 2006; 23 (3): 126—36 (in Russian).

Поступила 21.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.441-008.64-06:616.12-008.331.1]-055.2-085.357.015.4

О.Ю. Рябцева<sup>1</sup>\*, З.Н. Бланкова<sup>1</sup>, Я.А. Орлова<sup>2</sup>, Т.Е. Чазова<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ЖЕНЩИН С ГИПОТИРЕОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

<sup>1</sup>Консультативно-поликлиническое отделение НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития, 121552, Москва, Россия; <sup>2</sup>Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Россия; <sup>3</sup>Медицинский центр Управления делами мэра и правительства Москвы, 125032, Москва, Россия

\*Рябцева Ольга Юрьевна. E-mail: olga-ryabceva@yandex.ru"

♦ Цель: изучить влияние заместительной терапии гипотиреоза на факторы риска развития атеросклероза и жесткость артерий у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. В исследование включены 60 пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе, страдающих гипотиреозом: 20 — манифестным (МГ) и 40 — субклиническим (СГ). Пациенткам с МГ была назначена терапия L-T4 (L-тироксин, Берлин-Хеми); пациентки с СГ были рандомизированы на две группы: группу терапии L-T4 и группу без лечения. У всех пациенток оценивали уровень артериального давления (АД), ТТГ, свободного Т4 (свТ4), свободного Т3, общего холестерина (ОХС), триглицеридов исходно и через 6 мес лечения. Скорость пульсовой волны измеряли плечелодыжечным способом (СПВпл), определяли кардиолодыжечный сосудистый индекс (CAVI). У пациенток с МГ и СГ на фоне терапии L-T4 отмечено значимое снижение уровня ТТГ (в мЕд/л) (МГ 11,15 [9,0; 19,8] vs. 4,87 [2,58; 6,84],  $p < 0,02$ ; СГ: 6,87 [5,73; 8,98] vs. 3,6 [2,3; 4,4],  $p = 0,01$ ) и повышение уровня свТ4 ( $p < 0,02$ ). У пациенток с СГ, не получавших L-T4, динамики уровня ТТГ, свТ4 не было. Снижение систолического АД было только в группе СГ на терапии L-T4 ( $p = 0,004$ ). Достоверное снижение содержания ОХС и ТГ отмечено только у пациенток с МГ на фоне терапии L-T4. У пациенток с МГ и СГ на фоне терапии L-T4 отмечено снижение СПВпл (МГ: 13,75 [13; 14,9] vs. 12,9 [12,2; 14,2];  $p < 0,02$ ; СГ 15,0 [12,9; 15,9] vs. 13,9 [13; 15,0],  $p = 0,032$ ). У пациенток с СГ терапия L-T4 сопровождалась снижением уровня CAVI (8,5 [7,5; 9,7] vs. 7,9 [7,25; 8,85],  $p < 0,02$ ). Компенсация функции щитовидной железы на фоне терапии L-T4 у пациенток и с МГ, и с СГ сопровождается значимым улучшением показателей артериальной жесткости. У пациенток с МГ терапия L-T4 также приводит к улучшению показателей липидного спектра.

Ключевые слова: гипотиреоз, жесткость артерий, артериальная гипертензия, заместительная терапия, левотироксин

O.Yu. Ryabtseva<sup>1</sup>, Z.N. Blankova<sup>1</sup>, Ya.A. Orlova<sup>2</sup>, T.E. Chazova<sup>3</sup>

## THE EFFECT OF SUBSTITUTIVE THERAPY WITH LEVOTHYROXINE ON CONDITION OF VASCULAR WALL IN WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM AND ARTERIAL HYPERTENSION IN PERIOD OF MENOPAUSE

<sup>1</sup>The A.L. Miasnikov research institute of cardiology of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia;

<sup>2</sup>The medical research educational center of the M.V. Lomonosov Moscow state university, 119192 Moscow, Russia;

<sup>3</sup>The medical center of Administration of Maire and government of Moscow, 125032 Moscow, Russia

♦ The article considers effect of substitutive therapy of hypothyroidism on the risk factors of development of atherosclerosis and rigidity of arteries in women with arterial hypertension in state of menopause. The sampling included 60 female patients in menopause with arterial hypertension and suffering with hypothyroidism (20 patients with overt hypothyroidism and 40 patients with sub-clinical hypothyroidism). The therapy with L-T4 (L-Thyroxine, Berlin Chemie) was prescribed to female patients with overt hypothyroidism. The female patients with sub-clinical hypothyroidism were randomized on group with L-T4 therapy and group without therapy. In all female patients the level of arterial blood pressure, TSH, free T4, free T3, total cholesterol and triglycerides were assessed initially and after 6 months of treatment. The velocity of pulse wave was measured using the "shoulder-ankle" mode and cardiac ankle vessel index was determined too. In female patients with overt hypothyroidism and sub-clinical hypothyroidism against the background of L-T4 therapy a significant decrease of level of TSH (overt hypothyroidism group — 11.15 (9.0; 19.8) vs. 4.87 (2.58; 6.84),  $p < 0.02$ ; sub-clinical hypothyroidism group — 6.87 (5.73; 8.98) vs. 3.6 (2.3; 4.4),  $p = 0.01$ ). In female patients with sub-clinical hypothyroidism and without L-T4 therapy the dynamics of levels of TSH, free T4 was not detected. The decrease of systolic arterial pressure was detected only in female patients with overt hypothyroidism and against the background of L-T4 therapy. The reliable decrease of content of total cholesterol and TSH was detected only in female patients with overt hypothyroidism against the background of L-T4 therapy. In female patients with overt hypothyroidism and sub-clinical hypothyroidism against the background of L-T4 therapy was detected decrease of velocity of pulse wave (overt hypothyroidism group - 13.75 (13; 14.9) vs. 12.9 (12.2; 14.2);  $p < 0.02$ ; sub-clinical hypothyroidism group — 15.0 (12.9; 15.9) vs. 13.9 (13; 15.0);  $p = 0.032$ ). In female patients with sub-clinical hypothyroidism L-T4 therapy was attended by decrease of level of cardiac ankle vessel index (8.5 (7.5; 9.7) vs. 7.9 (7.25; 8.85);  $p < 0.02$ ). In female patients with both overt hypothyroidism and sub-clinical hypothyroidism, the compensation of function of thyroid against the background of L-T4 therapy was attained by significant amelioration of indicators of arterial rigidity. In female patients with overt hypothyroidism L-T4 therapy also results in amelioration of indicators of lipid specter.

Keywords: hypothyroidism, arterial stiffness, arterial hypertension, substitutive therapy, levothyroxine

Общая характеристика пациенток, включенных в исследование (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Субклинический гипотиреоз	Манифестный гипотиреоз
Возраст, годы	66,5 [62; 70]	60 [56,7; 66,7]
ТТГ, мЕд/л	6,87 [5,73; 8,98]	11,5 [9,0; 19,8]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2 [26,05; 32,93]	27,73 [25,55; 33,1]
свТ3, пмоль/л	3,88 [3,6; 4,36]	3,6 [3,25; 3,89]
свТ4, пмоль/л	14,0 [12,73; 15,51]	9,52 [8,3; 10,14]
САД, мм рт. ст.	129 [120; 145,5]	129,5 [116; 142,25]
ДАД, мм рт. ст.	80 [76; 86,75]	83 [77,75; 88]

Гипотиреоз — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Распространенность манифестного гипотиреоза (МГ) в популяции составляет 1—2%, а субклинического (СГ) — до 10—20% [1], причем чаще гипотиреоз развивается у женщин старшего возраста. При развитии МГ показано назначение заместительной терапии левотироксином (L-T4), цель которой — достижение эутиреоза. Если МГ является абсолютным показанием к назначению заместительной терапии, то вопрос о необходимости назначения L-T4 при СГ остается нерешенным. Одним из аргументов для назначения L-T4 пациентам с СГ является негативное влияние минимального дефицита тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистые факторы риска и как следствие возможное повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), особенно у пациентов старшего возраста.

Цель представленной работы — изучить влияние заместительной терапии гипотиреоза на факторы риска развития атеросклероза и демпфирующую функцию артерий у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией (АГ).

В исследование были включены 60 пациенток с гипотиреозом (20 — с МГ, 40 — с СГ) и АГ I—II стадии в постменопаузе (не менее года после последней менструации). Диагноз МГ и СГ выставлялся в соответствии с критериями РАЭ [2]. При выявлении МГ пациенткам назначали заместительную терапию L-T4 (L-тироксин, Берлин-Хеми), через 2 мес после достижения полной заместительной дозы определяли уровень ТТГ и при необходимости корректировали дозу L-T4. При выявлении СГ у пациенток повторно оценивали функцию щитовидной железы (ЩЖ) и при подтверждении ее стойкого снижения их включали в исследование. Пациентки с СГ были рандомизированы на две группы: основную (им назначали L-T4 в начальной дозе 25—50 мкг с последующей коррекцией через 2 мес под контролем уровня ТТГ) и группу сравнения (без терапии L-T4). Повторное обследование проводилось через 6 мес. Все пациентки наблюдались в научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова по поводу АГ. При включении в исследование длительность АГ была не менее 3 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана адекватная антигипертензивная терапия.

Критериями исключения из исследования были: постоянная форма мерцания предсердий и имплантация электрокардиостимулятора, ограничивающие оценку артериальной жесткости, возраст более 75 лет, облитерирующие заболевания периферических сосудов; диагностированная ИБС; недостаточность кровообращения; инсульт или преходящая ишемия головного мозга; злокачественные новообразования.

У всех пациенток оценивали основные антропометрические показатели (рост, масса, индекс массы тела — ИМТ), определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (свТ4) и свободного Т3 (свТ3), показатели липидного спектра — общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ). АГ на правой руке измерялось после 3-минутного отдыха в положении сидя. Измерения проводились трижды с интервалом 3 мин. Регистрировалось среднее арифметическое значение последних двух измерений. ЧСС подсчитывалась дважды за 30-секундный интервал в положении сидя после 10-минутного отдыха. В базу данных вносилось среднее арифметическое значение этих измерений, умноженное на 2, — количество ударов за 1 мин.

Для оценки жесткости магистральных сосудов использовали объемную сфигмографию (Vasera VS-1000, Fukuda Denshi, Япония). Аппарат автоматически рассчитывал скорость распространения пульсовой волны так называемым плечелодыжечным методом (СПВпл) по ранее описанной методике [3, 4].

Прибор Vasera VS-1000 позволяет также рассчитывать кардиолодыжечный сосудистый индекс — CAVI (cardio-

ankle vascular index). Он автоматически вычисляется по формуле:  $CAVI = 1/k^2 (\ln САД/ДАД) СПВпл^2$ . Считается, что он дает представление о жесткости артерий, независимой от степени растягивающего давления [5]. CAVI является аналогом индекса жесткости  $\beta$ , рассчитываемого при ультразвуковом исследовании общих бедренных артерий.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) вычислялся на приборе Vasera VS-1000 автоматически по формуле:  $ЛПИ = САД \text{ на лодыжке} / САД \text{ на плече}$ .

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0. Для каждой из непрерывных величин приведены: медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя (НКв) квартили распределения. При сравнении групп пациентов использовался U-критерий Манна—Уитни, для проверки различий между двумя выборками парных измерений применялся критерий Вилкоксона (W). Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

Характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При включении в исследование пациентки с СГ были рандомизированы на две группы: основную — терапия L-T4 и контрольную — без терапии. Исходно основная и контрольная группы не различались по возрасту, ИМТ, уровню САД и ДАД, ОХС и ТГ, а также по показателям состояния сосудистой стенки ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Динамика уровня ТТГ и тиреоидных гормонов представлена в табл. 3 и на рис. 1. Закономерно в группе пациенток с МГ и СГ на фоне заместительной терапии L-T4 отмечено статистически значимое снижение уровня ТТГ (МГ  $p < 0,02$ ; СГ  $p = 0,01$ ) и повышение уровня свТ4 (МГ  $p < 0,02$ ; СГ  $p < 0,02$ ).

При повторном обследовании пациенток с СГ, не получавших терапию L-T4, у 3 женщин отмечено восстановление эутиреоза (уровень ТТГ в пределах нормальных зна-

Таблица 2

Характеристика пациенток с СГ при включении в исследование (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Субклинический гипотиреоз		p
	терапия L-T4	без терапии	
Возраст, годы	65 [61,2; 70,5]	66,5 [62; 69,7]	0,993
ТТГ, мЕд/л	6,87 [5,73; 8,98]	5,75 [4,72; 7,69]	0,061
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [25,5; 32]	30,4 [26,4; 32,7]	0,864
САД, мм рт. ст.	136 [124,2; 146]	125 [118,5; 150]	0,562
ДАД, мм рт. ст.	81 [76,2; 85,7]	80 [74,7; 90,7]	0,733
СПВпл, м/с	15,0 [12,9; 15,9]	14,5 [12,5; 15,2]	0,272
ЛПИ	0,99 [0,94; 1,05]	1,05 [0,97; 1,08]	0,162
CAVI	8,5 [7,5; 9,7]	9,2 [8,2; 9,8]	0,476
ОХС, ммоль/л	5,8 [5,28; 6,36]	5,96 [5,17; 6,32]	0,983
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,92; 1,6]	0,98 [0,9; 1,3]	0,382

Таблица 3

**Изменение уровня ТТГ, тиреоидных гормонов в группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])**

Группа пациенток	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
ТТГ, мЕд/л			
МГ	11,15 [9,0; 19,8]	4,87 [2,58; 6,84]	< 0,02
СГ, терапия L-T4	6,87 [5,73; 8,98]	3,6 [2,3; 4,2]	0,0
СГ, без терапии	5,75 [4,72; 7,69]	5,24 [4,44; 7,0]	> 0,05
Свободный Т4, пмоль/л			
МГ	9,8 [8,87; 10,5]	13,6 [11,98; 15,45]	< 0,02
СГ, терапия L-T4	12,95 [11,8; 15,8]	15,9 [14,9; 17,4]	< 0,02
СГ, без терапии	13,3 [12,58; 15,36]	13,94 [12,75; 14,85]	> 0,05
Свободный Т3, пмоль/л			
МГ	3,72 [3,3; 4,2]	3,87 [3,62; 4,3]	> 0,05
СГ, терапия L-T4	3,85 [3,67; 4,2]	4,1 [3,8; 4,65]	> 0,05
СГ, без терапии	4,02 [3,52; 4,82]	3,97 [3,67; 4,79]	> 0,05

Таблица 4

**Изменение уровня САД и ДАД в разных группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])**

Группа пациенток	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
САД, мм рт. ст.			
МГ	129 [115,5; 142,5]	126 [116; 141]	> 0,05
СГ, терапия L-T4	136 [124,2; 146]	126,5 [117,5; 141]	0,004
СГ, без терапии	125 [118,5; 150]	133,5 [120,5; 158,2]	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.			
МГ	83 [78; 87,5]	78 [73; 85,5]	> 0,05
СГ, терапия L-T4	81 [76,2; 85,7]	77,5 [71,7; 87,7]	> 0,05
СГ, без терапии	80 [74,7; 90,7]	79 [71; 85,5]	> 0,05

чений). Известно, что нормализация функции ЩЖ при СГ отмечается нередко, поэтому спонтанное восстановление ее в этой группе пациенток также было ожидаемым. Так, по данным J. Diez и соавт., при обследовании пациенток с восстановившимся эутиреозом у 37,5% пациенток с СГ (уровень ТТГ исходно был > 5 мЕд/л) функция ЩЖ нормализовалась в течение 1 года наблюдения и у 67,5% — в течение 2 лет [6]. Учитывая восстановление эутиреоза,

этих пациенток не включили в последующий анализ. У остальных пациенток с СГ, не получавших L-T4, значимой динамики уровня ТТГ, свТ4 не было ( $p > 0,05$ ). Динамики уровня свТ3 ни в одной из групп пациенток не отмечено.

Динамика САД и ДАД на протяжении исследования представлена в табл. 4. В группе пациенток с МГ на фоне достижения компенсации заболевания значимой динамики как САД, так и ДАД не было ( $p > 0,05$ ). У пациенток с СГ достижение эутиреоза привело к снижению САД, причем коррекции гипотензивной терапии (согласно протоколу исследования) не проводилось ( $p = 0,004$ ). Следует отметить, что в группе пациенток как с МГ, так и СГ назначение заместительной терапии L-T4 привело к снижению ДАД, хотя динамика не была статистически значимой. У пациенток с СГ, не получавших заместительной терапии тиреоидными гормонами, динамики как САД, так и ДАД не было ( $p > 0,05$ ).

Динамика показателей липидного спектра у пациенток трех групп представлена в табл. 5 и на рис. 2. Наиболее выраженной была динамика уровня ОХС и ТГ у пациенток с МГ при назначении им L-T4 (ОХС  $p < 0,02$ ; ТГ  $p < 0,02$ ). В группе пациенток с СГ на фоне достижения компенсации заболевания отмечалось некоторое снижение уровня ОХС и ТГ, однако эта динамика не была значимой ( $p > 0,05$ ). И у пациенток с СГ, не получавших заместительной терапии L-T4, динамики ОХС и ТГ не произошло ( $p > 0,05$ ).

Далее оценивалось состояние показателей сосудистой стенки (табл. 6, рис. 3). Надо отметить, что СПВпл во всех группах пациенток была повышена. У пациенток с МГ на фоне достижения компенсации заболевания отмечено статистически значимое снижение СПВпл ( $p < 0,02$ ). У пациенток с СГ при назначении им заместительной терапии L-T4 также произошло значимое снижение СПВпл ( $p = 0,032$ ). Следует отметить, что в группе пациенток с СГ компенсация гипотиреоза сопровождалась также значимым снижением уровня САВИ ( $p < 0,02$ ). В группе пациенток с СГ без тера-

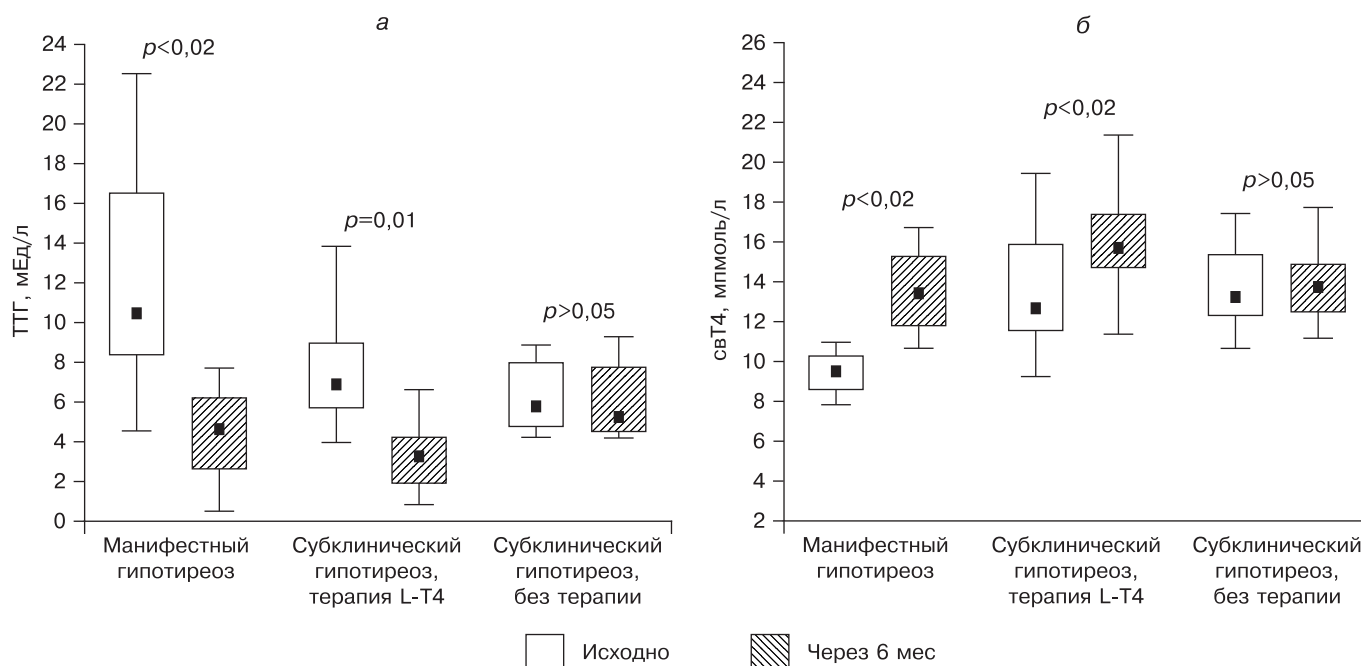


Рис. 1. Изменение уровня ТТГ (а), свТ4 (б) на протяжении исследования (Мед[НКв; ВКв]).

Таблица 5

**Изменение уровня ОХС и ТГ в разных группах пациенток на протяжении исследования (Ме [НКв; ВКв])**

Группа пациенток	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Общий холестерин, ммоль/л			
МГ	6,12 [6,0; 6,96]	5,4 [5,17; 6,08]	< 0,02
СГ, терапия L-T4	5,8 [5,28; 6,36]	5,57 [5,2; 6,3]	> 0,05
СГ, без терапии	5,96 [5,17; 6,32]	5,76 [5,21; 6,08]	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л			
МГ	1,2 [0,98; 1,43]	1,07 [0,8; 1,1]	< 0,02
СГ, терапия L-T4	1,4 [0,92; 1,6]	1,12 [0,89; 1,51]	> 0,05
СГ, без терапии	0,98 [0,9; 1,3]	0,89 [0,84; 1,04]	> 0,05

Таблица 6

**Изменения показателей состояния сосудистой стенки в группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])**

Группа пациенток	Исходно	Через 6 мес	W; <i>p</i>
СПВпл			
МГ	13,75 [13; 14,9]	12,9 [12,2; 14,2]	< 0,02
СГ, терапия L-T4	15,0 [12,9; 15,9]	13,9 [13; 15,0]	0,032
СГ, без терапии	14,5 [12,5; 15,2]	13,8 [13,5; 14,9]	> 0,05
ЛПИ			
МГ	1,03 [0,99; 1,11]	1,07 [0,97; 1,13]	> 0,05
СГ, терапия L-T4	0,99 [0,94; 1,05]	1,02 [0,98; 1,05]	> 0,05
СГ, без терапии	1,05 [0,97; 1,08]	0,99 [0,92; 1,12]	> 0,05
CAVI			
МГ	7,2 [6,8; 8,55]	7,4 [7,15; 8,65]	> 0,05
СГ, терапия L-T4	8,5 [7,5; 9,7]	7,9 [7,25; 8,85]	< 0,02
СГ, без терапии	9,2 [8,2; 9,8]	8,4 [7,2; 9,07]	> 0,05

пии динамики показателей жесткости артерий — СПВпл и CAVI не было ( $p < 0,05$ ). Динамики ЛПИ ни в одной из групп пациенток на протяжении исследования отмечено не было ( $p < 0,05$ ).

В настоящей работе оценивалось влияние заместительной терапии левотироксином на состояние сосудистой стенки и отдельные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с гипотиреозом и АГ. В исследование были включены пациентки с МГ и СГ; исходно группа была достаточно однородной — только женщины с АГ в постменопаузе. Выбор группы для исследования обусловлен рядом факторов, прежде всего тем, что распространенность гипотиреоза значительно увеличивается у женщин старшего возраста, кроме того, у этих пациенток наступление менопаузы и наличие АГ приводят к повышению риска развития ССЗ.

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако на сегодняшний день опубликованы результаты лишь нескольких эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь между субклиническими нарушениями функции ЩЖ и риском ССЗ, причем проведенные исследования в основном были не популяционными, а выполнены на ограниченной группе пациентов [7]. Наибольший интерес представляют результаты роттердамского исследования, продемонстрировавшего более высокий риск развития инфаркта миокарда у женщин с СГ старше 55 лет [8]. В последние годы были опубликованы результаты нескольких метаанализов, целью проведения которых было изучение вопроса о влиянии СГ на риск развития ССЗ. В двух работах, S. Razvi и соавт. и S. Singh и соавт., было показано значимое повышение риска ССЗ при СГ [9, 10].

Жесткость магистральных артерий рассматривается многими авторами как маркер системного сосудистого ремоделирования [11—13]. В ряде работ [14, 15] демонстрируется связь СПВпл с количеством и степенью стенозирования коронарных сосудов в популяции. В работе M. Izuhara и соавт. не только СПВпл ( $p = 0,014$ ), но и CAVI ( $p < 0,001$ ) были достоверно связаны с тяжестью атеросклероза. Многофакторный логистический анализ показал, что CAVI был независимым предиктором ( $p = 0,034$ ) мультифокального поражения сосудов [16]. Кроме того, изменения эластичности стенки магистральных сосудов имеют собственное значение в патофизиологии ССЗ. Нарушение демпфирующих свойств артерий способствует увеличению постнагрузки на ЛЖ и снижению перфузии миокарда, приводя к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. В больших популяционных исследованиях было показано, что повышение жесткости крупных артерий у пациентов с АГ является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности.

В ряде работ было показано увеличение жесткости артерий у пациентов с МГ по сравнению со здоровыми людьми такого же возраста, пола, ИМТ [17, 18]. По данным T. Nagasaki и соавт., при анализе пульсовой волны была отмечена более высокая жесткость артерий также и у пациентов с СГ [19].

Однако сама по себе ассоциация повышения артериальной ригидности с неблагоприятным прогнозом еще не означает, что снижение жесткости автоматическим приведет к уменьшению риска развития ССО. A. Guegin и соавт. [20] первыми показали, что снижение СПВ приводит к улучшению выживаемости. 150 пациен-

там с хронической почечной недостаточностью назначалась антигипертензивная терапия различными препаратами. СПВ измерялась исходно и по достижении целевого уровня АД (в среднем через 8 нед). По окончании 10-летнего срока наблюдения смертность среди пациентов, у которых СПВ не менялась или возрастала, составила 70%, а в группе с отрицательной дельтой СПВ — 26%. Обращает на себя внимание то, что в группе выживших жесткость снижалась параллельно снижению АД, в группе умерших уменьшение среднего АД не сопровождалось улучшением эластических свойств артерий.

Распространенность СГ достаточно высока, однако до настоящего времени нет единой стратегии ведения таких пациентов. Основной вопрос — целесообразность назначения заместительной терапии при СГ пациентам старшего возраста — вызывает дискуссии. В отношении развития ССЗ или смертности от них на фоне заместительной терапии L-T4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось.

В нашей работе изучалось влияние заместительной терапии L-T4 на суррогатные точки прогноза — показатели жесткости магистральных артерий. Все пациентки с МГ получали заместительную терапию L-T4, а женщины с СГ были рандомизированы на группы лечения L-T4 и наблюдения. Через 2 мес после назначения L-T4 оценивалась компенсация гипотиреоза по уровню ТТГ и при необходимости корректировалась доза препарата. При проведении повторного обследования большинство пациенток, получавших заместительную терапию, были компенсированы (уровень ТТГ в пределах 0,4—4,0 мЕд/л). Закономерно снижение уровня ТТГ и повышение уровня свТ4 произошло на фоне L-T4 у пациенток как с СГ, так и с МГ.

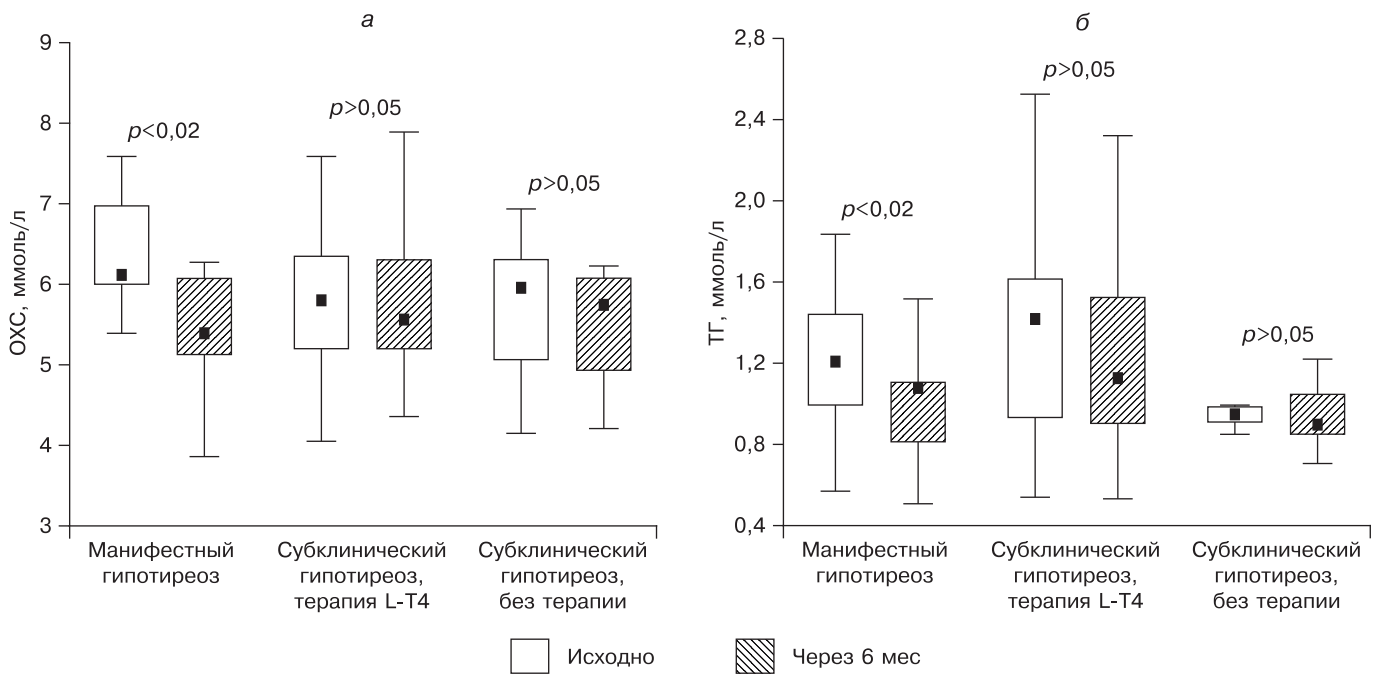


Рис. 2. Изменение уровня ОХС (а) и ТГ (б) в группах пациенток на протяжении исследования (Ме [25; 75]).

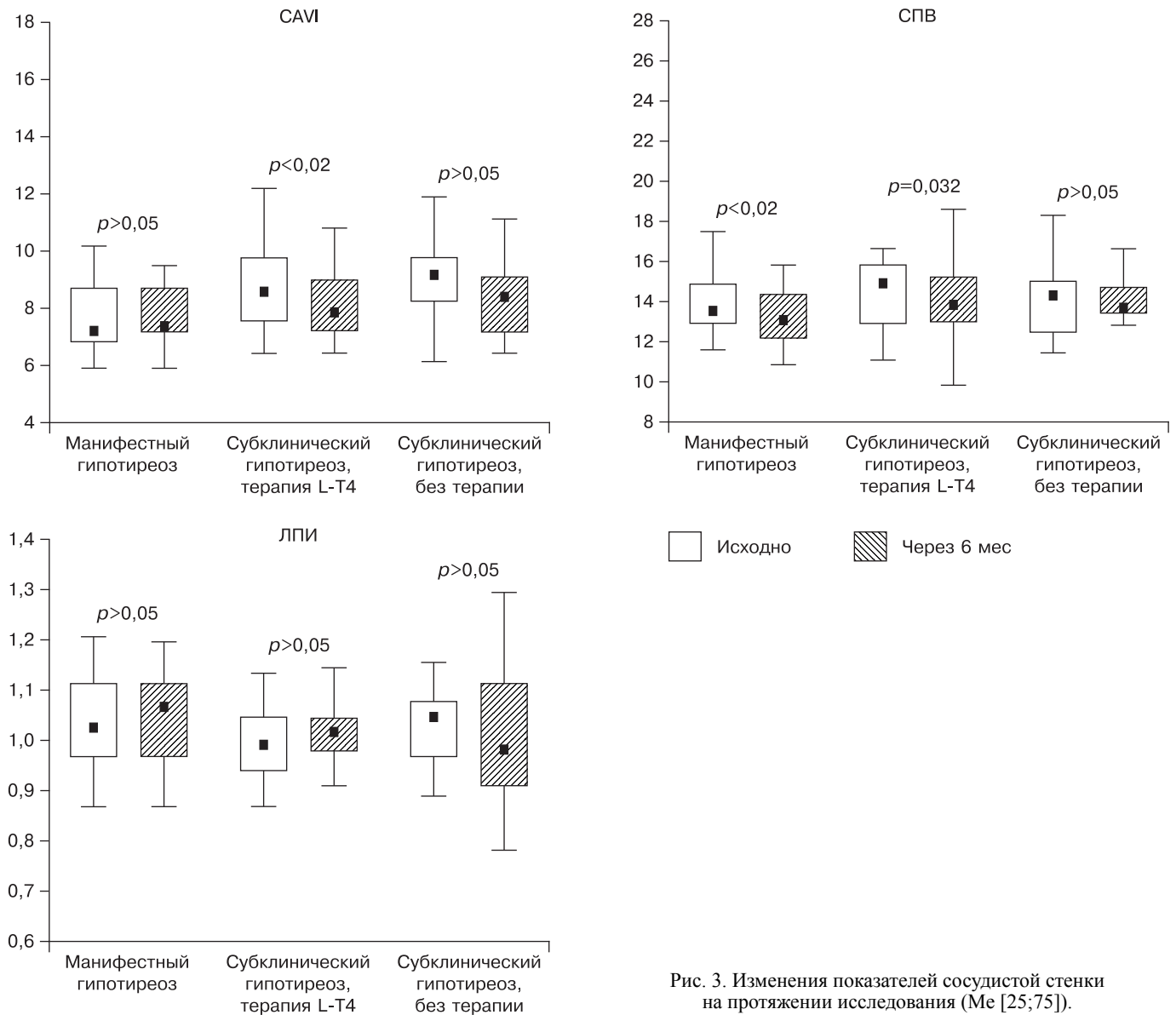


Рис. 3. Изменения показателей сосудистой стенки на протяжении исследования (Ме [25;75]).

При оценке АД на фоне лечения выраженной динамики не выявлено. По-видимому, это можно объяснить тем, что все пациентки получали адекватную антигипертензивную терапию до включения в исследование и преимущественно имели уровень АД в пределах целевых значений. Только у пациенток с СГ достижение эутиреоза привело к снижению САД.

Хорошо известно, что МГ часто сопровождается развитием атерогенных дислипидемий, а достижение компенсации заболевания приводит к улучшению показателей липидного спектра. Вопрос о состоянии липидного спектра у пациентов с СГ и динамике при назначении заместительной терапии остается не до конца изученным [21]. В ряде исследований было показано, что развитие СГ сопровождается повышением уровня ОХС и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [22, 23]. Закономерны изменения липидного спектра более выражены у пациентов с уровнем ТГГ выше 10 мМЕ/л [24—26]. В 2000 г. были опубликованы результаты метаанализа, проведенного М. Danese и соавт., в котором оценивались изменения показателей липидного спектра у пациентов с СГ при назначении препаратов L-T4. В анализ были включены 247 пациентов, участвовавших в 13 исследованиях. Среднее снижение уровня ОХС составило 0,20 ммоль/л (95% ДИ от -0,09 до -0,34). Степень снижения ОХС была прямо пропорциональна его исходному уровню. Уровень ЛНП снизился на -0,26 ммоль/л (95% ДИ от -0,12 до -0,41); значимой динамики уровней липопротеинов высокой плотности и ТГ выявлено не было. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что назначение препаратов L-T4 пациентам с СГ сопровождается снижением уровня ОХС и ЛНП. Указанная динамика была более выраженной при исходно более высоких значениях ОХС [27]. В проведенном нами исследовании наиболее выраженной была динамика уровня ОХС и ТГ у пациенток с МГ при назначении им L-T4 (ОХС  $p < 0,02$ ; ТГ  $p < 0,02$ ). В группе пациенток с СГ на фоне достижения компенсации заболевания отмечалось некоторое снижение уровня ОХС и ТГ, однако эта динамика не была значимой ( $p < 0,05$ ). И у пациенток с СГ, не получавших заместительной терапии L-T4, динамика уровня ОХС и ТГ не произошло ( $p < 0,05$ ).

При изучении состояния сосудистой стенки на фоне достижения эутиреоза было выявлено достоверное снижение показателя СПВпл у пациенток как с МГ, так и с СГ. Кроме того, при СГ компенсация заболевания привела к выраженному снижению САВИ. Согласованное улучшение показателей, отражающих состояние сосудистой стенки, позволяет говорить об обратном развитии поражения органа-мишени на фоне длительной терапии L-тироксинном. Близкие данные были получены и в других работах [28, 29]. Т. Nagasaki и соавт. считают, что уменьшение артериальной ригидности на фоне терапии L-T4 было связано с его влиянием на процессы системного воспаления [30].

Достижение компенсации нарушений функции ЩЖ у пациенток в постменопаузе с АГ и при МГ, и при СГ сопровождалось значимым улучшением показателей артериальной жесткости. Выраженный ангиопротективный эффект L-тироксина дает основание считать, что длительная заместительная терапия может привести к снижению риска развития ССО у этой категории больных. У пациенток с МГ терапия L-T4 также приводила к улучшению показателей липидного спектра.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А. "Недодиагностика" гипотиреоза. Ориентация на терапевтов" Поликлиника. 2012; 5: 11—3.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2003; 49 (6): 50—2.
3. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. Функциональная диагностика, 2004; 1: 33—9.
4. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. Hypertens Res. 2002; 25 (3): 359—64.
5. Yambe T., Yoshizawa M., Saijo Y. et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). Biomed Pharmacother. 2004; 58 (Suppl. 1): S95—8.
6. Díez J.J., Iglesias P., Burman K.D. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (7): 4124—7.
7. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 2467—72.
8. Hak A.E., Pols H.A., 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; 132: 270—8.
9. 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. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 2998—3007.
10. Singh S., Duggal J., Molnar J. et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. Int. J. Cardiol. 2008; 125 (1): 41—8.
11. Hirai T., Sasayama S., Kawasaki T., Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. Circulation. 1989; 80: 78—86.
12. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke. 2001; 32: 454—60.
13. Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Илюхина М.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны у больных коронарным атеросклерозом. Кардиология. 2005; 6: 42.
14. Imanishi R., Seto S., Toda G. et al. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. Hypertens. Res. 2004; 7 (2): 71—8.
15. Fukuda D., Yoshiyama M., Shimada K. et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. Heart. 2006; 92 (6): 759—62.
16. Izuohara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. Circ. J. 2008; 72 (11): 1762—7.
17. Dagne A.G., Lekakis J.P., Papaioannou T.G. et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. Int. J. Cardiol. 2005; 103: 1—6.
18. Obuobie K., Smith J., Evans L.M. et al. Increased arterial central stiffness in hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 4662—6.
19. Nagasaki T., Inaba M., Henmi Y. et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. Clin. Endocrinol. (Oxfprd). 2003; 59: 607—12.
20. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation. 2001; 103 (7): 987—92.
21. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 2438—44.
22. Bauer D.C., Ettinger B., Browner W.S. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. Am. J. Med. 1998; 104 (6): 546—51.
23. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Int. Med. 2000; 160: 526—34.
24. Kung A.W., Pang R.W., Janus E.D. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxford). 1995; 43: 445—9.
25. Pirich C., Mullner M., Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. J. Clin. Epidemiol. 2000; 53: 623—9.
26. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H. et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am. J. Med. 1992; 92: 631—42.
27. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L., Powe N.R. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 2993—3001.

28. Hamano K., Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endocr. J.* 2005; 52 (1): 95—101.
29. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D. et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (6): 2126—32.
30. Nagasaki T., Inaba M., Shirakawa K. et al. Increased levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomed. Pharmacother.* 2007; 61 (2—3): 167—72.

#### REFERENCES

1. Troshina E.A. "Hypodiagnosics" of hypothyroidism. Focus on therapists. *Policlinika.* 2012; 5: 11—3 (in Russian).
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Gerasimov G.A. et al. Russian Association of Clinical Endocrinologists guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. *Problemy endokrinologii.* 2003; 49 (6): 50—2 (in Russian).
3. Milyagin V.A., Milyagin I.V., Grekova M.V. et al. A new automated method for the determination of pulse wave velocity. *Funktsional'naya diagnostika.* 2004; 1: 33—9 (in Russian).
4. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens. Res.* 2002; 25 (3): 359—64.
5. Yambe T., Yoshizawa M., Saijo Y. et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed. Pharmacother.* 2004; 58 (Suppl. 1): S95—8.
6. Díez J.J., Iglesias P., Burman K.D. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (7): 4124—7.
7. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 2467—72.
8. Hak A.E., Pols H.A., 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; 132: 270—8.
9. 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. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2998—3007.
10. Singh S., Duggal J., Molnar J. et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2008; 125 (1): 41—8.
11. Hirai T., Sasayama S., Kawasaki T., Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1989; 80: 78—86.
12. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001; 32: 454—60.
13. Ilyukhin O.V., Kalganova E.L., Ilyukhina M.V., Lopatin Y.M. Pulse wave velocity in patients with coronary atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2005; 6: 42 (in Russian).
14. Imanishi R., Seto S., Toda G. et al. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. *Hypertens. Res.* 2004; 7 (2): 71—8.
15. Fukuda D., Yoshiyama M., Shimada K. et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2006; 92 (6): 759—62.
16. Izuohara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ. J.* 2008; 72 (11): 1762—7.
17. Dagne A.G., Lekakis J.P., Papaioannou T.G. et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int. J. Cardiol.* 2005; 103: 1—6.
18. Obuobie K., Smith J., Evans L.M. et al. Increased arterial central stiffness in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4662—6.
19. Nagasaki T., Inaba M., Henmi Y. et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin. Endocrinol. (Oxfprd).* 2003; 59: 607—12.
20. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001; 103 (7): 987—92.
21. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2438—44.
22. Bauer D.C., Ettinger B., Browner W.S. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am. J. Med.* 1998; 104 (6): 546—51.
23. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Int. Med.* 2000; 160: 526—34.
24. Kung A.W., Pang R.W., Janus E.D. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 1995; 43: 445—9.
25. Pirich C., Mullner M., Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 623—9.
26. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H. et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92: 631—42.
27. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L., Powe N.R. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2993—3001.
28. Hamano K., Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endocr. J.* 2005; 52 (1): 95—101.
29. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D. et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (6): 2126—32.
30. Nagasaki T., Inaba M., Shirakawa K. et al. Increased levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomed. Pharmacother.* 2007; 61 (2—3): 167—72.

Поступила 16.09.13