

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Л.В. Казакова¹, Т.А. Некрасова², Л.Г. Стронгин², А.Ю. Лукушкина²,
С.А. Семашко², Е.И. Карпович², Ю.А. Орлова²,

¹ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России», г. Н. Новгород,

²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Казакова Лариса Васильевна – e-mail: klara200463@inbox.ru

Целью исследования стало комплексное клиничко-инструментальное изучение структурно-функционального состояния артерий у больных субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии. В ходе исследования было сформировано 2 группы: 1-я группа (34 женщины) с заместительной терапией в течение 3 месяцев, 2-я группа (35 человек) без заместительной терапии. Инструментальное обследование включало УЗИ ЩЖ, электрокардиографию, эхокардиографию, оценку эндотелиальной функции и жесткости артерий ультразвуковым методом. В результате в группе пациентов с СГ выявлено повышение жесткости артерий с дисфункцией эндотелия при нормальных показателях эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД). Назначение заместительной терапии в течение 3 месяцев приводит к достоверному улучшению показателей ЭНВД и уменьшает прогрессирование сосудистой жесткости.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, жесткость артерий, заместительная терапия.

The purpose of the research was a complex clinical-instrumental examination of structural and functional artery condition of patients with subclinical hypothyroidism on the background of substitution therapy. Two groups were made during the research: 1 group (34 women) with substitution therapy during 3 months, 2 group (35 people) without substitution therapy. The instrumental examination included US of thyroid gland, electrocardiography, echocardiography, assessment of endothelial function and artery hardness by ultrasound method. The results showed that the group of patients with subclinical hypothyroidism was characterized by the increase of artery hardness with endothelium dysfunction, having normal indices of endothelium-independent vasodilatation (EIVD). The prescription of substitution therapy during 3 months led to the improvement of the indices of EDVD and to the decrease of the progressing of vascular hardness.

Key words: autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, endothelial dysfunction, artery hardness, substitution therapy.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) занимает одно из ведущих мест среди всей патологии ЩЖ и часто ведет к нарушениям тиреоидной функции. Начальным проявлением тиреоидной недостаточности является субклинический гипотиреоз (СГ), лабораторным подтверждением которого считают сочетание нормального уровня свободного тироксина (свТ4) с умеренным повышением тиреотропного гормона (ТТГ) [1, 2].

Состояние сердечно-сосудистой системы при данной патологии изучено недостаточно, а результаты многочисленных исследований о связи АИТ и СГ с функцией миокарда [3, 4], структурно-функциональным состоянием артерий [5, 6] и сердечно-сосудистыми рисками противоречивы [7, 8].

В этом плане представляет интерес более глубокое изучение состояния артерий эластического и мышечного типа при АИТ и минимальной тиреоидной дисфункции с помощью современных ультразвуковых технологий и оборудования.

Субклинический гипотиреоз – это хроническое, медленно прогрессирующее заболевание щитовидной железы иммуно-патологического характера, сопровождающееся повышением ТТГ выше верхней границы референтного интервала на фоне нормальных значений свободного тироксина (свТ4), занимает ведущее место среди всей патологии ЩЖ по частоте ее распространения в популяции [1-3].

Данные о состоянии сердечно-сосудистой системы при данной патологии противоречивы, поскольку патогенетические механизмы их изучены к настоящему моменту недостаточно [4-5]. Также остается открытым вопрос о необходимости назначения заместительной терапии при СГ [1-3, 5]. В последнее время большое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции и показателям эластичности сосудов при

СГ, как наиболее чувствительных факторов сердечно-сосудистого риска, а также влиянию заместительной терапии на структурно-функциональное состояние сосудов [6-8].

Целью исследования было комплексное клиничко-инструментальное изучение структурно-функционального состояния артерий у больных субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии.

Материалы и методы

В ходе обследования у всех пациентов оценивали гормональный статус (ТТГ, Т4 св, Т3 св), уровень антител к тиреоглобулину (АТТГ) и к тиреоидной пероксидазе (АТПО), объем и структуру ЩЖ по данным ультразвукового исследования. Обследовано 69 женщин в возрасте от 21 до 55 лет с установленным диагнозом АИТ и СГ (ТТГ > 4 мкЕд/мл при нормальных показателях свТ4).

В ходе исследования было сформировано 2 группы. 1-я группа (34 женщины) с заместительной терапией в течение 3 месяцев. 2-я группа включала 35 человек, не получавших за период исследования заместительной терапии. Контрольная группа – 30 женщин без тиреоидной патологии сходного возраста.

1-й группе в заместительной терапии пациентам был назначен тироксин в дозе от 25 до 100 мкг/сут. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от исходного уровня ТТГ до минимально необходимой для приведения ТТГ к целевому терапевтическому диапазону значений.

В данное исследование не включались пациенты с артериальной гипертензией, ИБС, ожирением, пациенты пожилого возраста, с вредными привычками (курение) и пациентки с наступлением менопаузы.

Основные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Основные различия в исследуемых клинических группах в сравнении с контрольной группой содержались в уровнях ТТГ, ТЗ, Т4.

ТАБЛИЦА 1.
Основные характеристики обследованных пациентов ($M \pm SD$)

	Контроль (n=30)	СГ (n=69)	P 1-2
Возраст, лет	38±2,16	38,2±1,63	0,34
ИМТ, кг /м ²	24,4±0,76	24,8±0,74	0,58
Объем ЩЖ, мл	11,7±1,26	14,6±1,57	0,91
САД, мм рт. ст.	114,7±8,66	124,6±11,57	0,71
ДАД, мм рт. ст.	76,6±7,36	80,6±9,9	0,91
ТТГ, мкед/мл	1,9±0,15	6,6±0,42	0,05
Т4 св, мкмоль/л	15,9±0,39	11±0,74	0,024
ТЗ, нг/л	4,6±0,15	9,6±4,1	0,54
АТ-ТГ	21,3±4,02	203,1±85,27	0,06
АТПО	22±5,68	331,5±57,09	0,061
ХС, ммоль/л	4,6±0,16	5,1±0,13	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,06	1,4±0,044	0,46

Продолжительность наблюдения составила 3 месяца. Клинико-инструментальное обследование пациентов проводилось в обеих групп СГ в момент включения в исследование, а затем через 3 месяца наблюдения.

Использовались следующие методы исследования: общеклинические (осмотр, определение антропометрических данных (веса, роста), высчитывался ИМТ по формуле вес (в кг)/рост (м.), измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений и т. д.); гормональное исследование (ТТГ, Т4 св., ТЗ св., АТПО, АТТГ); УЗИ щитовидной железы; биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография.

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась с помощью механического теста (манжеточной пробы), вызывающего зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий. Правая плечевая артерия лоцировалась выше локтевого сгиба на 5–10 см в продольном сечении. В месте наилучшей визуализации в исходном состоянии измеряли диастолический диаметр плечевой артерии (ПА). Использовали дуплексное сканирование плечевой артерии по методике D. Celermajer с соавт., 1992 (Кунцевич Г.И., 2006) на ультразвуковом сканере «Toshiba Applio» (Япония) с помощью ультразвукового линейного датчика частотой 7,5 МГц. В манжете создавали давление, превышающее систолическое артериальное давление в плечевой артерии на 50 мм рт. ст. Компрессию сохраняли в течение 5 мин., затем проводили быструю декомпрессию. Усредненную за цикл скорость кровотока оценивали в покое и сразу после декомпрессии. Измерение диаметра просвета артерии проводили с использованием двух точек: одна – на границе адвентициальной стенки передней стенки артерии, другая – на границе медиа-адвентициальной стенки задней стенки. Диаметром плечевой артерии считали среднюю величину, вычисленную по трем сердечным циклам. В ходе исследования диаметр плечевой артерии измеряли в покое (0), через 4,5 мин. наложения манжеты, через 30 секунд, 60 секунд, 90 секунд после декомпрессии в миллиметрах (мм).

Реакцию ПА на усиление кровотока после реактивной гиперемии рассчитывали как разницу диаметра на 60-й секунде к исходному, выраженную в процентах (ЭЗВД, %). За норму принимали значение, равное $10 \pm 3,3\%$ (Celermajer D.S.

et al 1993). Выраженность дисфункции эндотелия (ДЭ) оценивали следующим образом: прирост диаметра ПА в ответ на манжеточную пробу 9–7,5% относили к легкой степени ДЭ (I), от 7,5 до 3,0% – к средней тяжести ДЭ (II), 2,0–3,0% – к III степени тяжести и вазоспазм – к IV степени тяжести. III и IV степени расценивались как тяжелая степень нарушения функции эндотелия.

Определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в дистальном отделе общей сонной (ОСА) проводилось в В-режиме по общепринятой методике P. Pignolli (1986). Измерение ТИМ задней стенки ОСА и ОБА проводилось при параллельной записи кривой ЭКГ.

Расчет показателей эластичности артериальных сосудов проводился с учетом систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ТИМ, диаметра правой ОСА в систолу (Ds) и в диастолу (Dd), полученных в М-режиме при параллельной записи ЭКГ с курсором, перпендикулярным к стенке сосуда на участке 2–3 см проксимальнее бифуркации.

Вычислялись: модуль эластичности Петерсона ($E_p = \Delta P \cdot Dd / \Delta D$, кПА); индекс жесткости бетта ($\beta = \ln(P_s/P_d) \cdot Dd / (D_s - D_d)$, Ед), коэффициент податливости $CC (CC = \pi(D_s^2 - D_d^2) / 4\Delta P$, мм²/кПА); коэффициент растяжимости $DC (DC = (D_s^2 - D_d^2) / Dd^2 \cdot \Delta P$, % кПА); модуль Юнга ($E_{inc} = \Delta P \cdot Dd / \Delta D \cdot IMT$, н/м²); деформация просвета (стрейн диаметра, $LS = \Delta D / Dd \cdot 100$, %), где: ΔP – пульсовое давление, ΔD – показатель абсолютного систоло-диастолического прироста диаметра ($\Delta D = (D_s - D_d)$), \ln – натуральный логарифм, P_s – систолическое артериальное давление, P_d – диастолическое артериальное давление, D_s – систолический диаметр, D_d – диастолический диаметр, IMT – толщина комплекса интима-медиа в диастолу.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Применяли методы χ^2 для оценки нормальности распределения, критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных количественных сравнений, коэффициент Спирмена для характеристики корреляционных взаимосвязей. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ параметров эластичности ОСА в двух исследуемых группах показывает, что больные СГ отличались от контроля достоверным снижением эластичности и увеличением жесткости стенок артерий эластического типа: коэффициенты DC и CC достоверно снижались, модули Юнга (E_{inc}) и E_p значимо увеличивались, в то же время достоверно не увеличивался индекс β (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Показатели структурно-функционального состояния ОСА в исследуемых группах ($M \pm SD$)

	Контроль (n=30)	СГ (n=69)	p1-2
Модуль Юнга- E_{inc} , н/м ²	529,9±89,7	1276,9±961,4	0,01
DC, %кПА	7,8±3,2	10,1±5,3	0,01
CC, мм ² /кПА	0,17±0,08	0,15±0,09	0,05
E_p , кПА	261,6±77,3	454,5±302,5	0,05
β , Ед	2,8±0,7	4,87±3,37	0,08
LS, %	17,2±4,8	13,4±6,16	0,001
ЭЗВД	16,69±7,6	11,9±6,8	0,05
ЭНВД	16,0±5,0	14,3,8±9,5	0,9

Статистически значимое снижение эндотелиальной дисфункции наблюдалось в группе СГ в сравнении с контрольной.

В обеих группах различий в ЭНВД не было выявлено, что согласуется с результатами предыдущих исследований о сохранении функции гладкомышечных клеток сосудов при АИТ.

По данным нашего исследования в 1-й группе через 3 месяца после начала приема препаратов заместительной терапии отмечалось статистически значимое увеличение показателей ЭЗВД. Поскольку в группе СГ получена отрицательная средней силы корреляция между величиной ЭЗВД и уровнем ТЗ ($r=0,41$, $p<0,01$) и Т4 ($r=0,41$, $p<0,01$), не исключено влияние трийодтиронина и тироксина на сосуды, осуществляемое через эндотелий сосудов (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.
Динамика показателей структурно-функционального состояния ОСА у пациентов 1-й группы заместительной терапии

	Контроль (n=30)	СГ (n=69)	p 1-2
Модуль Юнга-Епс, н/м ²	1302±806,2	1316,4±837	0,5
DC,%кПА	9,8±5,2	8,7±5,3	0,7
СС, мм ² /кПА	0,15±0,09	0,089±0,09	0,12
Ер, кПА	459,7±102,8	440,9±108,9	0,6
β, Ед	4,9±3,7	4,6±3,7	0,7
LS,%	12,7±4,5	10,6±5,4	0,14
ЭЗВД	12,3±1,2	15,4±1,4	0,05
ЭНВД	162,8±62	183,6±51	0,5

В группе без заместительной терапии за период наблюдения значения ЭЗВД не изменялись. При естественном течении СГ имеет место стойкое нарушение функции эндотелия и снижение эластично-упругих свойств артерий, проявлением чего служит снижение показателей ЭЗВД и показателей эластичности ОСА (таблица 4).

ТАБЛИЦА 4.
Динамика показателей структурно-функционального состояния ОСА у пациентов 2 группы с СГ динамического наблюдения

	Исходно (n=35)	Через 3 мес. (n=35)	P 1-2
Модуль Юнга-Епс, н/м ²	814,2±202,2	1102±503,1	0,5
DC,%кПА	8,1±3,1	12,7±4,1	0,1
СС, мм ² /кПА	0,15±0,05	0,29±0,03	0,01
Ер, кПА	356,1±89,1	655±364	0,05
β, Ед	3,6±1,01	5,5±4,9	0,1
LS,%	15,5±4,5	8,5±5,3	0,05
ЭЗВД	12,2±6,5	13,8±5,4	0,49
ЭНВД	119±44	128±45	0,6

Достижение эутиреоза, по данным нашего исследования, влияет на улучшение показателей ЭЗВД. В то же время положительной динамики в показателях эластичности ОСА достигнуто не было.

В группе 2 динамического наблюдения отмечалось статистически значимое ухудшение эластических свойств ОСА за период наблюдения.

Данные результаты могут объясняться небольшим сроком заместительной терапии, не повлиявшим на уровень эластичности сосудов. На повышение жесткости артерии по нашим наблюдениям оказывают влияние такие факторы, как уровень систолического и диастолического артериального давления, возраст пациентов.

Получены достоверные корреляционные связи между АД сист АД диаст. и модулем Юнга ($r=0,41$, $r=0,61$, $p<0,01$), коэффициентом DC($r=0,41$, $r=0,61$, $p<0,01$) и СС($r=0,41$, $r=0,61$, $p<0,01$).

Достоверной корреляционной связи между уровнем липидного обмена и показателями ТТГ, ТЗ, Т4, а также эластичностью

ОСА в исследуемых подгруппах получено не было. Возможно, достоверные взаимосвязи не получены из-за незначительного изменения спектра липидного обмена у исследуемых пациентов с СГ.

Результаты проведенного исследования показали, что при субклиническом гипотиреозе имеет место сосудодвигательная дисфункция эндотелия сосудов, носящая обратимый характер на фоне заместительной терапии, тогда как в отсутствие заместительной терапии изменения сохраняются стабильными.

Полученные нами данные отражают активно развивающуюся в течение двух последних десятилетий концепцию об эндотелиальной дисфункции как одного из основных патогенетических механизмов реализации сердечно-сосудистого заболевания – как традиционных, так и нетрадиционных, к которым относят маркеры малоинтенсивного хронического воспаления, гипергомоцистеинемию, нарушение вязкости крови, а также фактора риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности [3, 5].

Хотя до настоящего времени не существует единого мнения о необходимости заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе, в последнее время появляется всё больше и больше аргументов за этот подход. Одним из дополнительных факторов, свидетельствующих в пользу решения о назначении заместительной терапии субклинического гипотиреоза и являющихся критерием оценки эффективности заместительной терапии субклинического гипотиреоза, следует считать выявление нарушений вазорегуляторной функции эндотелия.

Таким образом, пациентов с субклиническим гипотиреозом целесообразно обследовать с включением инструментальных методик оценки жесткости и эндотелиальной дисфункции артерий.

Выводы

1. При субклиническом гипотиреозе развивается эндотелиальная дисфункция и повышается жесткость сосудистой стенки.
2. Назначение заместительной терапии в течение 3 месяцев приводит к достоверному улучшению показателей ЭЗВД и уменьшает прогрессирование сосудистой жесткости.
3. Полученные взаимосвязи между системным АД и показателями эластичности артерий увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СГ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М: РКИ Соверо пресс; 2002; с. 147-170.
2. Сыч Ю.П., Калашникова В.Ю. и др. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе. Клин. медицина 2003; 11: 4-9.
3. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. Thyroid. 2007; 17(7):625-30
4. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(6):2126-32.
5. Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, Alevizaki M. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. Int J Cardiol. 2005; 3;103(1):1-6.
6. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39(2):257-265.
7. Agewall S, Doughty RN, Bagg W, Whalley GA, Braatvedt G, Sharpe N. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. Clin Physiol 2001; 21(1):9-14.
8. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104(22):2673-2678.