

УДК 616-005.4; 616.441

*А. Р. Волкова¹, С. В. Дора¹, М. И. Бадмаева¹, В. В. Дорофейков², В. И. Иванов²,
Е. Н. Гринева¹, Е. В. Шляхто¹*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

²Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Нарушение функционального состояния щитовидной железы является одной из актуальных проблем эндокринологии. Гормоны щитовидной железы регулируют важнейшие метаболические процессы в организме, опосредуют рост и дифференцировку тканей. Как избыток, так и недостаток тиреоидных гормонов запускают ряд патологических реакций, которые вносят вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний [1–4]. Если в отношении явного тиреотоксикоза или гипотиреоза лечебная тактика достаточно четко определена, то в случае субклинических форм дисфункции щитовидной железы мнения специалистов расходятся [5].

Субклинические нарушения функции щитовидной железы — достаточно частые состояния, которые по данным разных авторов встречаются от 6 до 20 % в обследуемой популяции [2, 6–8]. В норме между гормонами щитовидной железы: трийодтиронином (Т3), тироксином (Т4) и тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ) существует отрицательная связь. При снижении уровня Т3, Т4 концентрация ТТГ увеличивается, т. е. по мере снижения функции щитовидной железы повышается уровень ТТГ. Поэтому повышение ТТГ является надежным маркером первичного гипотиреоза.

Субклинический гипотиреоз характеризуется незначительным повышением концентрации ТТГ (от 4,0 до 10 мМЕ/л) и нормальными значениями Т3 и Т4. Как правило, субклинический гипотиреоз является лабораторным феноменом, какие-либо клинические симптомы гипотиреоза выявляются редко. Наиболее часто повышение уровня ТТГ выявляются у лиц старшей возрастной группы [9]. В связи с этим в настоящее время обсуждается верхняя граница нормы ТТГ для лиц старшего возраста.

Известно, что 80–90 % обследуемых лиц имеют уровень ТТГ в диапазоне 0,5–2,5 мМЕ/л. В таком случае концентрация ТТГ от 2,5 до 4,5 мМЕ/л расценивается как пограничное значение [10, 11]. Поскольку некоторое снижение функции щитовидной железы развивается с возрастом, то, по мнению некоторых авторов, это не требует активного выявления, наблюдения и лечения [4]. С другой стороны, по данным Викгемского исследования [8] большой группы больных у людей с пограничным значением ТТГ и высоким уровнем антитиреоидных антител в последующем в половине случаев разовьется манифестный гипотиреоз, что потребует пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами. Очевидно, что такие пациенты должны наблюдаться врачом эндокринологом, им необходимо периодически оценивать уровень ТТГ для своевременного начала заместительной терапии тиреоидными гормонами.

© А. Р. Волкова, С. В. Дора, М. И. Бадмаева и др., 2008

В настоящее время активно обсуждается роль тиреоидной дисфункции в развитии и поддержании процессов атерогенеза, вклад гипотиреоза в течение ИБС [1, 2, 12, 13]. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны оказывают сложные разнонаправленные эффекты на показатели липидного обмена, гемодинамические параметры. При гипотиреозе обычно выявляют диастолическую дисфункцию миокарда, снижение сердечного выброса, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), эндотелиальную дисфункцию [14, 15]. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют экспрессию гена рецептора аполипопротеина В (АpoВ) в гепатоцитах и опосредуют катаболизм атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). У больных гипотиреозом содержание ЛПНП, как правило, увеличено. В большинстве исследований устанавливается положительная связь между уровнем ТТГ и индексом массы тела (ИМТ). Значительно чаще повышение концентрации ТТГ выявляют у больных метаболическим синдромом [16]. Возможно, эта категория больных должна подвергаться обязательному скринингу на ТТГ.

Таким образом, снижение функции щитовидной железы может вносить вклад в поражение сосудов коронарного русла и способствовать прогрессированию ИБС [3, 4]. В отношении субклинического гипотиреоза однозначного мнения не существует и данные клинических исследований противоречивы. Большая распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы среди больных ИБС, влияние тиреоидных гормонов на важнейшие этапы атерогенеза диктуют необходимость проведения дальнейших исследований по изучению взаимосвязей между функциональным состоянием щитовидной железы и течением ИБС [17].

Целью нашего исследования было изучить функциональное состояние щитовидной железы у мужчин и женщин различного возраста, больных ИБС.

Материалы и методы исследования. В настоящее время в исследование включено 489 больных. Диагноз ИБС подтвержден результатами коронарографического исследования. Исходно всем больным производили забор крови натощак для определения концентрации ТТГ в сыворотке. Концентрацию ТТГ в сыворотке крови определяли методом ИФА, наборами реагентов 3 поколения. Производился опрос больных, сбор данных анамнеза, объективный осмотр. Также измеряли вес, рост больного, рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м²). При обработке данных учитывали пол и возраст пациента.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS.

В исследование не включались больные с известным диагнозом гипотиреоза или тиреотоксикоза и, соответственно, получающие заместительную терапию. Мы также не включали больных после операций на щитовидной железе или после радиойодтерапии, пациентов, получающих кордарон или глюкокортикоиды, так как эти препараты могут влиять на показатели функции щитовидной железы.

По уровню ТТГ всех больных разделили на 4 группы: 1-я группа — ТТГ < 0,5 мМЕ/л, что соответствует субклиническому тиреотоксикозу; 2-я группа — ТТГ 0,5–2,5 мМЕ/л, что соответствует нормальным значениям; 3-я группа — ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л, что соответствует пограничным значениям; 4-я группа — ТТГ > 4,0 мМЕ/л, что соответствует субклиническому гипотиреозу.

Результаты исследования. Обследовано 489 больных ИБС, средний возраст которых составил 56,53±0,41 года. ИМТ колебался от 18,5 до 40 кг/м² и в среднем составил 27,23±0,17 кг/м². Уровень ТТГ колебался от очень низких значений — 0,01 мМЕ/л до высоких — 30,0 мМЕ/л. Следует отметить, что распределение ТТГ было не нормальным по многим критериям. При логарифмировании изучаемой величины очевидно, что это

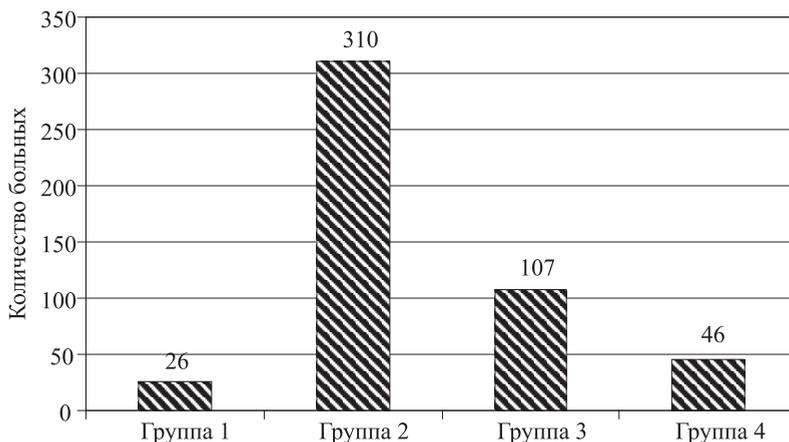


Рис. 1. Распределение больных ИБС по группам в зависимости от значения тиреотропного гормона

не нормальное распределение, поэтому логарифмирование в нашем случае нецелесообразно. Для оценки центральной тенденции числового ряда мы использовали робастные методы оценки центральной тенденции. Как указывалось выше, все больные ИБС в зависимости от уровня ТТГ были распределены на 4 группы (рис. 1).

Как видно из представленных данных, большинство больных (63,4 %) имели нормальный уровень ТТГ (среднее значение $1,53 \pm 0,30$ мМЕ/л), 5,3 % больных — низкий уровень ТТГ, что соответствует субклиническому тиреотоксикозу. Вероятно, эти пациенты имели участки автономии в щитовидной железе или скрытую форму болезни Грейвса.

У 107 больных (21,9 %) отмечалось пограничное значение ТТГ (среднее значение $3,12 \pm 0,04$ мМЕ/л), и это представляется несколько необычным, так как по данным других исследователей таких больных, как правило, не более 5 % (по данным общепопуляционного скрининга). Как указывалось выше, у подобных пациентов в последующем в половине случаев разовьется манифестный гипотиреоз, что потребует пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами. У 9,4 % больных, включенных в наше исследование, выявлен гипотиреоз.

В табл. 1 приведены средние значения ТТГ, возраста, ИМТ обследованных лиц. Как видно из таблицы, больные с низким значением ТТГ были моложе больных с нормальным и повышенным значением ТТГ. Также обращают на себя внимание различия по ИМТ. Этот показатель был достоверно больше у больных гипотиреозом по сравнению с ИМТ у пациентов в группах с нормальными и низкими значениями ТТГ. Действительно, больные гипотиреозом часто имеют избыточный вес и страдают ожирением. При обследовании

Таблица 1

Характеристика больных ИБС с различными уровнями ТТГ

Признак	Группа 1 (n = 26)	Группа 2 (n = 310)	Группа 3 (n = 107)	Группа 4 (n = 46)
ТТГ, мМЕ/л	$0,20 \pm 0,02$	$1,53 \pm 0,30$	$3,12 \pm 0,04$	$7,10 \pm 0,69$
Возраст, лет	$53,15 \pm 1,45$	$56,80 \pm 0,53^1$	$56,23 \pm 0,80$	$57,47 \pm 1,36^2$
ИМТ, кг/м ²	$26,59 \pm 0,69$	$26,99 \pm 0,21^3$	$27,64 \pm 0,35$	$28,88 \pm 0,69^2$

¹Различия по возрасту между группами 1 и 2 достоверны ($p = 0,04$). ²Различия по возрасту и ИМТ между группами 1 и 4 достоверны ($p = 0,04$ и $p = 0,03$). ³Различия по ИМТ между группами 2 и 4 достоверны ($p = 0,001$).

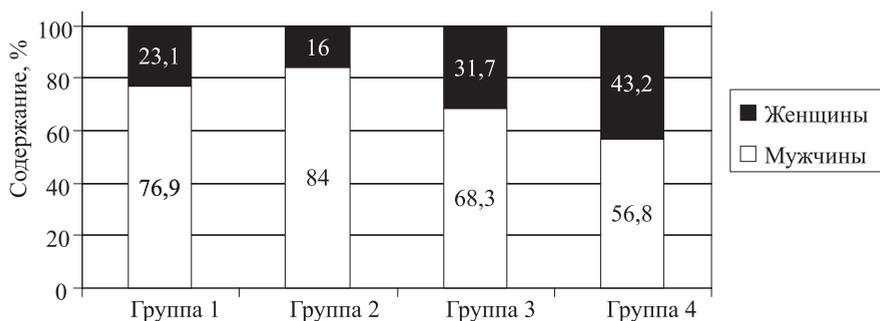


Рис. 2. Количество мужчин и женщин в подгруппах больных с различными концентрациями тиреотропного гормона

групп больных ожирением повышение уровня ТТГ выявляется довольно часто. Вероятно, снижение скорости обменных процессов в организме потенцирует нарастание массы тела у предрасположенных людей. Следует отметить четко выраженные различия уровней ТТГ у обследованных мужчин и женщин. Так, повышение концентрации ТТГ отмечено у 15,8 % женщин и 6,3 % мужчин ($p < 0,05$).

В нашей группе больных ИБС было 77,6 % мужчин и 22,4 % женщин. При анализе значений ТТГ отдельно у мужчин и женщин оказалось, что по мере повышения уровня ТТГ доля женщин в группах 3 и 4 увеличивается, в то время как доля мужчин уменьшается (рис. 2).

С учетом выявленных различий представляется целесообразным оценить уровень ТТГ, ИМТ отдельно в группе мужчин и в группе женщин (табл. 2). Как видно из таблицы, у женщин уровень ТТГ был достоверно выше, чем у мужчин, при том условии, что по возрасту группы обследованных мужчин и женщин были сопоставимы. Следует отметить, что ИМТ у женщин был также достоверно выше, чем у мужчин. В группе обследованных женщин выявлена достоверная разница по возрасту между группами 3 (с пограничным значением ТТГ) и 4 (гипотиреоз). Пациентки, у которых выявлен гипотиреоз, в среднем на 5 лет старше тех, у которых отмечался пограничный уровень ТТГ ($p = 0,02$). В группе больных с пограничным уровнем ТТГ средний возраст был $54,68 \pm 0,71$ года, а в группе больных гипотиреозом — $59,47 \pm 1,36$ года.

При анализе различных концентраций ТТГ в группе мужчин оказалось, что мужчины, имеющие различный уровень ТТГ, достоверно различались по ИМТ. Так, у мужчин с нормальным значением ТТГ ИМТ был $26,74 \pm 0,54$ кг/м², в то время как у мужчин, страдающих гипотиреозом, ИМТ был достоверно выше ($28,45 \pm 0,86$ кг/м²) ($p = 0,02$). Анализируя представленные данные, можно отметить, что у больных ИБС дисфункция щитовидной железы выявлена в 15,3 % случаев. Нарастание уровня ТТГ было ассоциировано с женским полом, возрастом и ИМТ пациентов. Как указывалось выше, распределение уровня

Таблица 2

Характеристика изучаемых показателей у мужчин и женщин, страдающих ИБС

Показатель	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
ТТГ, мМЕ/л	$2,11 \pm 0,08$	$3,15 \pm 0,36$	0,0001
Возраст, лет	$56,60 \pm 0,47$	$56,30 \pm 0,80$	0,76
ИМТ, кг/м ²	$26,99 \pm 0,19$	$28,07 \pm 0,40$	0,01

ТТГ было не нормальным по многим критериям. При анализе ТТГ отдельно у мужчин и женщин распределение оказалось близко к нормальному. Очевидно, у больных ИБС концентрация ТТГ в значительной степени зависит от пола, и рассматривать эти значения необходимо раздельно. Характеризуя распределение ТТГ у женщин, можно отметить, что кривая распределения больше смещена вправо, т. е. у женщин уровень ТТГ систематически выше по всем оценкам.

При проведении корреляционного анализа данных обследования групп больных ИБС выявлена положительная достоверная связь между уровнем ТТГ и ИМТ ($r = 0,13$; $p < 0,008$). Анализ результатов, полученных в группе мужчин и женщин, показал, что установленные корреляции сохранились. У женщин отмечена также положительная корреляция ТТГ с возрастом ($r = 0,3$; $p < 0,04$). Была выявлена отрицательная связь ТТГ с таким показателем, как курение ($r = 0,13$; $p < 0,008$). Уровень ТТГ был несколько чаще пограничным и повышенным у тех, кто не курил никогда, по сравнению с теми больными ИБС, которые курили в прошлом или курят в настоящее время. Этот факт представляется необычным, поскольку, по данным других авторов, курение является одним из факторов риска тиреопатий, в частности, независимым фактором риска тиреоидной офтальмопатии при болезни Грейвса [1, 2].

Обсуждение. Полученные нами результаты обследования больных ИБС подтверждают актуальность существующей проблемы. В нашем исследовании у каждого седьмого пациента были выявлены субклинические нарушения функции щитовидной железы. До настоящего времени остается спорным вопрос о том, у каких больных должна быть исследована функция щитовидной железы. В соответствии с современными рекомендациями ТТГ необходимо определять: женщинам старше 60 лет; лицам, получавшим лечение радиоактивным йодом; пациентам, перенесшим операцию на щитовидной железе; больным, имевшим нарушение функции щитовидной железы в анамнезе; больным сахарным диабетом тип 1; пациентам с семейным анамнезом заболеваний щитовидной железы; больным с мерцательной аритмией [14]. На основании данных нашего исследования становится очевидным, что у больных ИБС в обязательном порядке следует определять уровень ТТГ.

Скрининг больных ИБС для выявления дисфункции щитовидной железы до настоящего времени в Санкт-Петербурге не проводился, и в основном мы опираемся на данные зарубежных авторов. В нашем исследовании субклинический гипотиреоз наиболее часто выявлялся у женщин (15,8 %), средний возраст которых составил $59,47 \pm 1,36$ года. По данным Роттердамского исследования у 11 % женщин старше 60 лет был обнаружен субклинический гипотиреоз. Известно, что повышение уровня ТТГ чаще выявляют у женщин. Дело в том, что причиной гипотиреоза в йодобеспеченной популяции, как правило, является исход аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [1, 6, 16]. Повышение уровня ТТГ у таких больных ассоциировано с высокой концентрацией антитиреоидных антител. АИТ, как и другая аутоиммунная патология, чаще встречается у женщин. Длительное бессимптомное течение заболевания в половине случаев заканчивается развитием манифестного гипотиреоза.

В большинстве работ отмечено нарастание уровня ТТГ у лиц старшего возраста. В целом данные наших наблюдений согласуются с результатами крупных зарубежных исследований [7, 15]. Больные с пограничным и повышенным уровнем ТТГ были старше больных с нормальным и низким значением ТТГ, а женщины с субклиническим гипотиреозом — на 5 лет старше женщин с нормальной функцией щитовидной железы. Как указывалось выше, субклинический гипотиреоз в нашей популяции является исходом АИТ. Заболевание протекает скрыто, не всегда есть какая-либо клиническая симптоматика.

Маркером заболевания является наличие антитиреоидных антител в сыворотке больных. Но этот лабораторный тест не используют в рутинной клинической практике. По прошествии ряда лет у больных АИТ начинается постепенное повышение уровня ТТГ, вплоть до очень высоких значений. Следует отметить, что нередко диагноз гипотиреоза ставится на стадии микседемы. Это означает, что много лет заболевание оставалось не распознанным и человек не получал соответствующего лечения. Поэтому уточнение показаний для проведения теста на ТТГ крайне необходимо для современной клинической медицины.

Суммируя представленные данные, можно сделать следующие выводы.

У 15,3 % больных ИБС было выявлено нарушение функции щитовидной железы. Уровень ТТГ достоверно выше у женщин, чем у мужчин. Субклинический гипотиреоз отмечен у 15,8 % женщин и у 6,7 % мужчин. Повышение уровня ТТГ у женщин ассоциировано с более старшим возрастом. Как у женщин, так и у мужчин при повышении уровня ТТГ наблюдалось увеличение ИМТ.

Summary

Volkova A. R., Dora S. V., Badmaeva M. I., Dorofeikov V. V., Ivanov V. I., Grineva E. N., Shlyakhto E. V. Function of thyroid gland of patients with heart ischemic disease living in Saint-Petersburg.

Thyroid dysfunction is one of the most actual problem of modern endocrinology. Thyroid failure can promote the development and progression of heart ischemic disease. Subclinical hypothyroidism (SH) is very frequent condition in older population. It can occur in 12–20 % of patients older than 60. The purpose of our study was to evaluate the activity of the thyroid gland in heart ischemic disease patients. Methods: 489 patients participated in our study. In all patients coronarography (CG) was performed. We studied age, gender, body mass indices (BMI) of patients. Fasting blood samples were taken for measuring a thyroid stimulation hormone (TSH) level by reagent of the third generation. Results: There were 77,4 % of men and 22,6 % of women. Middle age was 56,53±0,41 years. BMI was 27,23±0,17 kg/m²; TSH level was 2,53±0,30 IU/l. In 9,5 % of patients SH was revealed (TSH level was more than 4,0 IU/l), in 5,8% of cases TSH level was less than 0,5 IU/l, which characterize subclinical thyrotoxicosis. SH was revealed in 15,8 % of women and 6,7 % of men. There was positive correlation between TSH level and BMI in all patients ($p = 0,008$; $r = 0,127$) and TSH level and age in women ($p = 0,043$; $r = 0,143$).

Key words: heart ischemic disease, subclinical hypothyroidism, thyroid stimulation hormone.

Литература

1. Bakker J. L., Maaten J. C., Popp-Snijders C. et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 2001. Vol. 86. N 3. P. 1206–1211.
2. Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132. P. 270–278.
3. Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis // *Amer. J. Med.* 2006. Vol. 119. N 7. P. 541–551.
4. Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA.* 2004. Vol. 291. N 2. P. 228–238.
5. Meier C., Staub J. J., Roth C. B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduced cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (basel thyroid study) // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 2002. Vol. 86. N 10. P. 4860–4866.
6. Cooper D. S. Subclinical hypothyroidism // *Clin. pract.* 2001. Vol. 345. P. 260–265.
7. Tunbridge W. M., Evered D. C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1977. N 7. P. 481–493.
8. 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. Vol. 165. N 21. P. 2467–2472.

9. *Helfand M.* Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U. S. preventive services task force // *Clin. Guidelines.* 2004. Vol. 140. N 2. P. 128–141.
10. *Браверман Л. И.* Болезни щитовидной железы. М., 2000.
11. *Фадеев В. В., Мельниченко Г. А.* Гипотиреоз: Руководство для врачей. М., 2002.
12. *Auer J., Berent R., Weber T. et al.* Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis // *Clin. Cardiol.* 2003. Vol. 26. N 12. P. 569–573.
13. *Uzunlulu M., Yorulmar E., Oguz A.* Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome // *Endocrin. J.* 2007. Vol. 54. N 1. P. 71–76.
14. *Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F.* Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 2002. Vol. 89. N 5. P. 2099–2106.
15. *Kahaly G. J., Dillmann W. H.* Thyroid hormone action in the heart // *Endocrin. Rev.* 2005. Vol. 26. N 5. P. 704–728.
16. *Michalaki M. A., Vagenakis A. G., Leonardou A. S.* Thyroid function in humans with morbid obesity // *Thyroid.* 2006. Vol. 16. N 1. P. 73–78.
17. *Rodondi N., Newman A. B., Vittinghoff E. et al.* Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. N 21. P. 2460–2466.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.