

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МАНИФЕСТНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414006, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: Svetlanaagma@yandex.ru, тел. 8-905-362-26-02

С целью изучения влияния заместительной терапии манифестного гипотиреоза на маркеры сердечно-сосудистого риска обследовано 67 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с манифестным гипотиреозом в возрасте от 45 до 60 лет (в среднем $53,45 \pm 5,92$ года). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и комплексом интима-медиа (КИМ) ($r=0,67$), а также уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,77$) и sVCAM-1 на момент включения в исследование ($r=0,86$). Наблюдение в динамике заболевания (через год) показало, что указанные выше корреляционные связи стали слабее в связи с проведенным лечением.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие манифестного гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа служит дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска. Назначение заместительной терапии позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, манифестный гипотиреоз, комплекс интима-медиа, молекулы адгезии.

S. G. KASATKINA, T. N. PANOVA, S. N. KASATKIN

THE EFFECT OF SUBSTITUTION THERAPY OF CLINICAL HYPOTHYROIDISM ON THE MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

*Chair of internal medicine propaedeutics with the course of rheumatology
state budget educational institution of higher professional education*

«Astrakhan state medical academy» of the Ministry of health and social development of Russia, Russia, 414006, Astrakhan, Bakinskaya street, 121. E-mail: Svetlanaagma@yandex.ru, tel. 8-905-362-26-02

67 patients with diabetes mellitus of the second type with clinical hypothyroidism at the age of 45–60 (the average age is $53,45 \pm 5,92$ years) have been examined to study the effect of substitution therapy of clinical hypothyroidism on the markers of cardiovascular risk. We have found a direct correlation between the level of thyroid stimulating hormone (TSH) and intima-media complex (IMC) ($r = 0,67$), as well as between the level of IMC and the level of adhesion molecules sICAM-1 ($r = 0,77$) and sVCAM-1 at the time of inclusion into the study ($r = 0,86$). The observation of the dynamics of the disease (one year) showed that the above mentioned correlations have become weaker due to the treatment. The obtained results show that the presence of clinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes serves as an additional factor of cardiovascular risk. The appointment of substitution therapy will significantly slow down the progression of the disease and reduce the incidence of vascular complications.

Key words: diabetes mellitus, clinical hypothyroidism, intima-media complex, adhesion molecules.

Введение

Манифестный гипотиреоз (МГ) – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в организме. Это одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний после сахарного диабета 2-го типа. По данным различных авторов [3, 6], частота манифестного гипотиреоза в популяции достигает от 0,2% до 2%. В то же время субклинический (латентный, скрытый, «молчащий») гипотиреоз (СГ) диагностируется в 5–10 раз чаще. Он выявляется у 7–10% женщин и у 2–3% мужчин. По статистике, ежегодно 5% случаев латентного гипотиреоза переходит в манифестный. Частота вновь выявленных больных манифестным гипотиреозом среди женщин составила 4,1 на 1000 в год, а среди мужчин – 0,6 на 1000 в год [6].

В недавних мета-анализах была продемонстрирована [9, 10] более высокая вероятность развития ишемической болезни сердца на фоне СГ для пациентов в возрасте моложе 65 лет. При этом результаты круп-

ного исследования MONICA [7] свидетельствуют о том, что такие классические факторы сердечно-сосудистого риска, как уровень ХС, артериальная гипертензия, пол, избыточная масса тела, курение, не могут полностью объяснить вероятность возникновения и прогноз сердечно-сосудистых осложнений, поскольку их распространенность не превышает 40% у мужчин и 15% у женщин. В связи с этим в течение двух последних десятилетий активно развивается концепция эндотелиальной дисфункции как одного из основных механизмов реализации всех факторов сердечно-сосудистого риска: как традиционных, так и «неклассических», к которым относят маркеры малоинтенсивного хронического воспаления, гипергомоцистеинемии, нарушение вязкости крови, а также отдельные вещества, секретируемые эндотелием (NO, фактор Виллебранда, Р-селектин, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, эндотелин-1, PAI-I).

Высокий риск сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) 2-го типа дал основание Американской

кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [4].

Распространенность сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы возрастает, однако вопрос о влиянии нарушения функции щитовидной железы на сосудистые осложнения недостаточно изучен.

Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования [2]. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Процессы атеросклеротического поражения сосудов медленно прогрессируют в течение многих лет, задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммунореактивные реакции [5].

Наибольшие перспективы в диагностике связывают с использованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) [8]. Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [5, 8].

Оптимальным методом лечения гипотиреоза является применение L-тироксина в индивидуально подобранных адекватных дозах. Согласно рекомендациям Американской тиреодологической ассоциации (2000 г.) [6] даже «пограничные» значения тиреотропного гормона (ТТГ) от 2,01 до 5,00 мМЕ/л (при наличии антитиреоидных антител) являются показанием для применения препаратов L-тироксина.

Целью исследования явилось изучение влияния заместительной терапии манифестного гипотиреоза на маркеры сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 67 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с манифестным гипотиреозом, находившихся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении МУЗ ГКБ № 3 им. С. М. Кирова г. Астрахани в период с 2007 по 2010 г. В ходе работы также изучались амбулаторные карты данных больных.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД 2-го типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий макросо-

судистых осложнений (для диагностики СД типа 2 использовались совокупность жалоб больного, анамнез заболевания, характер клинического течения болезни, результаты объективного и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с диагностическими критериями, утвержденными ВОЗ в 1999 г.); подтвержденный диагноз МГ (выявление уровня ТТГ > 10,0 мМЕ/мл, свободного тироксина (св.Т4) < 10,2 н/моль/л); добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, имеющие в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальную гипертензию, тяжелые хронические заболевания легких, онкопатологию, заболевания системы крови, инфекционные болезни, а также острые воспалительные процессы любой локализации.

Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование: оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3» ТМ (США) с линейным датчиком 7,5 МГц.

Методом пальпации определяли размеры щитовидной железы, оценивали ее форму, консистенцию, смещаемость, наличие узлов. УЗИ щитовидной железы определяли объем железы, эхогенность, наличие кист, кальцификатов, узлов. Иммуноферментным методом контролировали уровень св. Т4 и ТТГ в сыворотке крови, титр антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы. Оценивался в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c), показатели липидного спектра.

Все пациенты получали заместительную терапию эутироксом 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 — 0,4–4,0 мМЕ/мл).

Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось в момент включения в исследование и через 1 год.

У всех пациентов было исследовано содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1. Данные маркеры определяли в венозной крови иммуноферментным методом, используя соответствующие тест-системы производства компании «Bender Medsystems».

Группу сравнения составили 134 больных СД 2-го типа с эутиреозом (ЭТ), средний возраст — 51,46±5,17 года, длительность СД — 4,23±5,36 года. Средний объем ЩЖ составил 20,1±0,25 мл.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. Для анализа связи 2 признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении клинического обследования были получены следующие клинико-лабораторные данные (табл. 1).

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2-го типа (M±m)

Показатели	СД 2-го типа с МГ	СД 2-го типа с ЭТ	Референсные значения
Пол (ж/м)	50/17	90/44	-
Возраст, годы	53,45±5,92	51,46±5,17	-
Длительность СД, годы	4,61±5,16	4,23±5,36	-
HbA1c (%)	8,51±0,12	8,30±0,02	<6,0
ТТГ, мКМЕ/мл	15,27±0,87*	2,14±0,12	0,2–3,4
Св. Т4, нмоль/л	5,86±0,76*	14,67±0,13	10,2–22,5
АтТПО, Ед/мл	389,17±1,86*	23,94±0,16	0–30
ИМТ, кг/м ²	29,5±1,4	26,2±1,8	–

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой с СД 2-го типа + ЭТ.

У обследуемых больных (50 женщин и 17 мужчин) с СД 2-го типа и МГ возраст колебался от 45 до 60 лет (в среднем 53,45±5,92 года), средняя длительность заболевания СД 2-го типа составила 4,61±5,16 года. У всех пациентов данной группы наблюдались повышенный уровень ТТГ (15,27±0,97 мКМЕ/мл) и пониженный Св. Т4 (5,86±0,76 нмоль/л). Данные АтТПО в группе с СД 2-го типа с МГ достоверно ($p < 0,05$) превышали нормальные показатели. Средний объем ЩЖ составил 19,30±0,47 мл.

У больных были обнаружены нарушения углеводного и липидного спектров крови: в основном гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Уровень гликемии натощак в данной группе пациентов составил в среднем 8,56±0,12 ммоль/л, постприанальная гликемия – 11,46±0,48 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – 8,51±0,12%.

На момент включения в исследование показатели липидного спектра у больных СД 2-го типа с МГ были достоверно выше, чем в группе сравнения: общий холестерин составил 6,50±0,92 ммоль/л и ЛПНП – 3,30±0,08 ммоль/л, триглицериды – 3,20±0,07 ммоль/л. Обследование пациентов через год после включения в исследование показало, что у больных, получавших эутирокс, отмечалось достоверное их снижение ($p < 0,05$): общий холестерин составил 5,50±1,34 ммоль/л и ЛПНП – 2,70±0,05 ммоль/л, триглицериды – 2,65±0,11 ммоль/л.

Учитывая то, что атеросклеротический процесс сопровождается структурными и функциональными изменениями тканей сердца и периферических сосудов, мы сочли возможным исследовать маркер его ранней доклинической стадии, каковым является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Обследование пациентов через год после включения в исследование показало, что у больных СД 2-го

типа + МГ, находившихся на заместительной терапии эутироксом, КИМ значительно уменьшился (1,62±0,32 мм) по сравнению с исходными показателями в 1,5 раза и по сравнению с больными СД 2-го типа+ЭТ (в 2,62 раза) (табл. 2).

Таким образом, у больных СД 2-го типа и МГ отмечено стойкое повреждение эндотелия в виде увеличения ТИМ. Имеющееся в данной группе увеличение КИМ не обратимо даже на фоне достижения эутиреоза при назначении заместительной терапии.

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ТТГ и комплексом интима-медиа (КИМ) ($r=0,67$).

Известно, что под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии, таких как внутриклеточная молекула адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1). Эти молекулы усиливают прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение моноцитов в интиму сосудов.

У больных СД 2-го типа +МГ уровень sICAM-1 составил 287,8±0,12 нг/мл, что в 1,5 раза выше такового в группе сравнения (табл. 3).

На фоне проведения заместительной терапии эутироксом уровень sICAM-1 достоверно снизился и составил 234,8±0,11 нг/мл.

Уровень молекулы sVCAM-1 у больных СД 2-го типа+МГ исходно превышал таковой в группе СД 2-го типа+ЭТ: в 3 раза (1987,4±0,32 нг/мл). Через год у больных, получавших эутирокс, он достоверно снизился – до 1436,5±0,22 нг/л.

Корреляционный анализ показал высокий уровень корреляции (прямая корреляционная связь) между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и КИМ ($r=0,67$),

Таблица 2

Изменения КИМ у больных СД 2-го типа с манифестным гипотиреозом (M±m) (мм)

СД 2-го типа+ ЭТ	СД 2-го типа + МГ	
	Установл. МГ (исходно)	Лечение эутироксом ч/з год
0,94± 0,28	2,47± 0,18*	1,62± 0,32**

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой СД 2-го типа + ЭТ,

** $p < 0,05$ по сравнению с группой СД 2-го типа + МГ (исходно).

Изменения молекул адгезии у больных СД 2-го типа с манифестным гипотиреозом в зависимости от терапии ($M \pm m$) (нг/мл)

Молекула адгезии	СД 2-го типа+ЭТ	СД 2-го типа + МГ	
		Установл. МГ (исходно)	Лечение эутироксом ч/з год
sICAM-1	187,14 $\pm$ 0,09	287,8 $\pm$ 0,12*	234,8 $\pm$ 0,11**
sVCAM-1	1303,15 $\pm$ 0,12	1987,4 $\pm$ 0,32*	1436,5 $\pm$ 0,22**

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой СД 2-го типа + ЭТ,
** $p < 0,05$ по сравнению с группой СД 2-го типа + МГ (исходно).

а также уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,77$) и sVCAM-1 на момент включения в исследование ($r=0,86$).

Наблюдение в динамике (через год) показало, что указанные выше корреляционные связи стали слабее в связи с проведенным лечением. Была выявлена слабая положительная корреляционная связь между уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,2$) и sVCAM-1 ($r=0,3$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие МГ у больных СД 2-го типа служит дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска. Назначение заместительной терапии позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: при манифестном гипотиреозе у больных сахарным диабетом 2-го типа наблюдается проатерогенное изменение липидного спектра крови в виде повышения уровней ХС и ЛПНП; на фоне заместительной терапии наблюдается значимое уменьшение уровней ХС и ЛПНП.

Установлена положительная корреляционная связь между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и КИМ ($r=0,67$), а также уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,77$) и sVCAM-1 на момент включения в исследование ($r=0,86$). Выраженность нарушений эндотелия зависит от степени тиреоидной недостаточности, определяемой уровнем ТТГ.

Указанные особенности являются признаками эндотелиальной дисфункции и наряду с дислипидемией могут свидетельствовать о повышенном риске ССЗ для пациентов с СД 2-го типа с МГ.

Назначение заместительной терапии позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
2. Балахонова Т. В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дис. д-ра мед. наук. — М., 2002.
3. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз (руководство для врачей). — М.: РКИ Северопресс, 2002.
4. American diabetes association; national heart, lung and blood institute; juvenile diabetes foundation international; National institute of diabetes and digestive and kidney disease; American heart association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // Circulation. — 1999. — V. 100. — P. 1132–1133.
5. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis // Acta physiol. scand. — 2001. — Vol. 173. № 1. — P. 35–43.
6. International thyroid testing guidelines. National academy of clinical biochemistry. — Los Angeles, 2001 ([http:// www.nacb. org/ Thyroid _ LMPG. htm](http://www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm)).
7. Koenig W., Sund M., Frohlich M., et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992 // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 237–242.
8. Malik I., Danesh J., Whincup P. et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 971–975.
9. 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. — Vol. 148. — P. 832–845.
10. 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. — Vol. 93. — P. 299–3007.

Поступила 03.10.2011

**Н. В. КОЛЕСНИКОВА, Е. И. КОНДРАТЬЕВА, И. В. НЕСТЕРОВА, Е. Г. ГАПРИНДАШВИЛИ,
Ю. Б. ПОНОМАРЕНКО, Т. В. АСЕКРЕТОВА, Г. А. ЧУДИЛОВА, Л. В. ЛОМТАТИДЗЕ**

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Кубанский государственный медицинский университет,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: troickaya@rambler.ru, тел. 8-861-262-90-19