

УДК 616.441-008.64+611.018.74+616.61

ДІДУШКО О.М.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

**Резюме. Вступ.** Установлено, що ендотеліальна дисфункція виявляється навіть у межах нормальних значень тиреотропного гормону і погіршується в міру зростання рівня тиреотропного гормону. **Мета дослідження:** вивчення стану ендотелію та його впливу на функцію нирок у хворих на первинний гіпотиреоз.

**Матеріали та методи.** Обстежено 188 пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом. Пацієнти були розділені на групи: I групу становили 45 пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту без ожиріння; II групу — 46 хворих на автоімунний тиреоїдит із гіпотиреозом та ожирінням; III групу — 47 хворих на післяопераційний гіпотиреоз без ожиріння; IV групу — 50 хворих на післяопераційний гіпотиреоз з ожирінням.

**Результати.** При дослідженні ендотеліальної функції у всіх групах хворих на гіпотиреоз виявлена вірогідна різниця в її показниках, причому ендотеліальна дисфункція була більш вираженою в пацієнтів II та IV груп. Приріст діаметра плечової артерії після компресії як у II, так і в IV групі був удвічі менший, і, відповідно, ендотеліальна вазодилатація (ЕЗВД) теж була меншою, ніж у здорових, на 46,4 та 47,7 %. В об'єднаній групі маніфестного гіпотиреозу було виявлено зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем тиреотропного гормону та ЕЗВД, а також між ЕЗВД та загальним холестерином і ліпопротеїнами низької щільності. Установлено також середньої сили зворотний зв'язок у I і II групах та слабкий, але позитивний зворотний зв'язок у III та IV групах між васкулоендотеліальним фактором росту і швидкістю клубочкової фільтрації. **Висновки.** Отримані кореляційні зв'язки вказують на взаємобтяжуючий вплив гіпофункції щитоподібної залози, ожиріння та гіперхолестеринемії на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Поєднане застосування левотироксину, інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу та аторвастатину суттєво покращує ЕЗВД.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, ендотеліальна дисфункція, васкулоендотеліальний фактор росту.

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»: «Розробка нових підходів до комплексного лікування гіпотиреозу» (№ держреєстрації 0113U005376; 2013–2018 рр.). Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.*

### Вступ

Ендотелій — орган внутрішньої секреції, що регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, контролює транспортування розчинних речовин у клітини судинної стінки, здійснює контроль імунних, запальних і репаративних процесів, підтримує баланс місцевих процесів гемостазу [2, 3]. Зазначені функції ендотелію реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих (оксид азоту (NO), простаці-

клін, ендотеліальний фактор гіперполяризації) та вазоконстрикторних/протромбогенних (ендотелін-1, тромбоксан А2, простагландин Н2, ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) і утворюваний за його допомогою ангіотензин II (А II)). NO — найпотужніший серед зазначених вище вазодилататорів — молекула малого розміру, високореактивний радикал, ліпофільність якого зумовлює його вільне проникнення через клітинні мембрани. На сьогодні ендотелій — ще один орган-мішень. Відомо, що порушення його функції — ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним із ранніх і важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань [2, 4].

Адреса для листування з автором:

Дідушко О.М.

E-mail: did-oksana@ukr.net

© Дідушко О.М., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Низкою дослідників було показано, що при гіпотиреозі спостерігаються порушення ендотеліальної функції [10]. Причому в дослідженні J. Lekakis і співавторів було показано, що ЕД виявляється навіть у межах нормальних значень тиреотропного гормону (ТТГ) і погіршується в міру зростання його рівня [5, 7, 10]. Стан ендотелію при гіпотиреозі, у тому числі субклінічному, поліпшується при призначенні замісної терапії левотироксином і пов'язаний із нормалізацією рівня NO-синтази [10].

Порушення вуглеводного обміну, інсулінорезистентність (ІР) та ожиріння належать до важливих негемодинамічних компонентів ЕД та раннього судинного старіння [1]. ІР у дітей супроводжується розвитком ЕД. Найбільш чутливими маркерами ЕД у дітей з ІР є NO та загальний лептин, що тісно асоційовані з базальним інсуліном та ІР. Предиктором розвитку ЕД та артеріальної жорсткості є індекс НОМА-ІР як показник ІР [1, 5]. Участь лептину в ендотеліальній функції доведена наявністю рецепторів в ендотелії судин [2, 4].

**Мета дослідження:** вивчення стану ендотелію та його впливу на функцію нирок у хворих на первинний гіпотиреоз.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені 188 пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом, які знаходяться на диспансерному обліку в ендокринологах поліклінік м. Івано-Франківська, а також в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ. Середній вік хворих —  $56 \pm 8$  років; тривалість документально підтвердженого анамнезу гіпотиреозу —  $7,88 \pm 2,30$  року. У контрольну групу були включені 30 осіб без тиреоїдної патології.

Критерії включення в дослідження: попередньо підтверджений діагноз гіпотиреозу (вперше виявленого або декомпенсованого первинного гіпотиреозу) — за наявності виявлення рівня ТТГ, що перевищує верхню межу референтного діапазону ( $4,0$  мМО/л), у поєднанні зі зниженими рівнями вільного тироксину ( $FT_4$ ) ( $< 10,3$  пмоль/л) і вільного трийодтироніну ( $FT_3$ ) ( $< 2,3$  пмоль/л); добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: наявність в анамнезі порушень мозкового кровообігу, будь-якої з форм ішемічної хвороби серця (за даними анамнезу та проведеного обстеження, що включає електрокардіографію, ехокардіографію, виявлення симптомів недостатності кровообігу); артеріальна гіпертензія вище I ступеня; хронічні захворювання серцево-судинної системи з розвитком недостатності кровообігу вище II функціонального класу за класифікацією NYHA; наявність в анамнезі будь-якого хронічного захворювання нирок; хронічні захворювання печінки; онкологічні захворювання; системні захворювання сполучної тканини; хронічні захворювання з алергічним компонентом в генезі (бронхіальна астма та ін.); автоімунні захворювання (за винятком автоімунного тиреоїдиту); гостре запальне та/або загострення хронічного запального захворювання; вагітність; прийом гіполіпідемічних препаратів; психічні захворювання; інші ендокринні захворювання.

Комплексне лабораторно-інструментальне дослідження функції нирок містило проведення загальноклінічного, лабораторного, інструментального обстеження. Оцінку функції ендотелію проводили на початку дослідження, через 3 та 6 місяців після лікування за допомогою проби з реактивною гіперемією на основі дослідження ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) за методикою Selermajer (1992) на апараті ультразвукографічного обстеження Logiq Booq XR за допомогою лінійного датчика частотою  $10$  МГц. Нормальною реакцією плечової артерії у фазу реактивної гіперемії вважали її дилатацію більше ніж на  $10\%$  від вихідного значення. Якщо ЕЗВД становила менше  $10\%$  або була наявна вазоконстрикція, то вважали, що пацієнт має ЕД. Аналогічно до проби з реактивною гіперемією здійснювали розрахунок показника ендотелійнезалежної вазодилатації — відносну зміну внутрішнього діаметру ПА після сублінгвального прийому нітромінту. Також визначали рівень васкуло-ендотеліального фактора росту (ВЕФР) у плазмі крові.

Усім хворим проводили комплексне загальноклінічне обстеження, визначення індексу маси тіла (ІМТ). Рівень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), а також ТТГ визначали в імунологічній лабораторії обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора Stat Fax 303 та набору реактивів DRG (USA). Концентрацію ВЕФР визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, РФ) на початку дослідження та через 6 місяців лікування. Наявність ураження нирок констатували за наявністю порушення проникності клубочкового фільтра — появою альбумінурії та показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), визначеної за формулами СКД-ЕРІ. Для оцінки впливу автоімунного процесу в ЩЗ, а також ІМТ пацієнти були розділені на групи: I групу становили 45 пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) без ожиріння; II групу — 46 хворих на АІТ із гіпотиреозом та ожирінням; III групу — 47 хворих на явний гіпотиреоз без ожиріння; IV групу — 50 хворих на явний гіпотиреоз з ожирінням. Між хворими основної та контрольної груп не було суттєвих відмінностей за віковими, гендерними критеріями та базовою терапією.

Аналізували динаміку клінічних ознак гіпотиреозу, показників ЕД на тлі застосування левотироксину, інгібітора АПФ еналаприлу та аторвастатину.

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом. При аналізі матеріалу розраховували середні величини (M), їх стандартні похибки (m) і довірчий інтервал. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ . Залежність показників оцінювалася методом Спірмана з обчисленням коефіцієнта кореляції. Статистичне опрацювання матеріалу проведене за допомогою варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Excel 6.0 на персональному комп'ютері Pentium III.

## Результати

Оцінку функції ендотелію ми проводили за визначенням показника ЕЗВД (табл. 1).

При дослідженні ендотеліальної функції у всіх групах хворих на гіпотиреоз виявлена вірогідна різниця в її показниках, причому ЕД була більш вираженою в пацієнтів II та IV груп, що свідчить про вплив ожиріння на ЕД. Так, приріст діаметра плечової артерії після компресії як у II, так і у IV групі був удвічі менший, і, відповідно, ЕЗВД теж була меншою, ніж у здорових, на 46,4 та 47,7 % ( $p < 0,05$ ).

Існує велика доказова база того, що ВЕФР індукує експресію ендотеліну-1 — одного з найпотужніших чинників ЕД [2, 3, 6].

Як показали результати проведеного нами дослідження, при маніфестному гіпотиреозі суттєво зростає рівень ВЕФР у плазмі крові хворих порівняно з контролем. Так, виявлено вірогідно значуще підвищення рівня даного медіатора порівняно із групою контролю у хворих із гіпотиреозом на тлі АІТ без ожиріння, що становив  $46,46 \pm 1,39$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі АІТ та ожирінням —  $48,09 \pm 1,82$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). У групі пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом також спостерігалось статистично значиме підвищення даного хемокіну:  $43,00 \pm 1,45$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) — у пацієнтів без надмірної маси тіла та до  $45,76 \pm 2,51$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів

із післяопераційним гіпотиреозом та ожирінням. Отже, найбільш виражені зміни продукції ВЕФР спостерігали у хворих із гіпотиреозом на тлі АІТ та ожиріння, що підтверджується іншими дослідниками [4, 12].

При проведенні кореляційного аналізу встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем ВЕФР у плазмі крові пацієнтів I групи —  $r = 0,448$  ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів II групи цей зв'язок був прямий сильний —  $r = 0,76$  ( $p < 0,05$ ), у хворих III групи був прямий помірний —  $r = 0,314$  ( $p < 0,05$ ) і в IV групі — прямий значної сили —  $r = 0,505$  ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів I та II груп виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ВЕФР та рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази:  $r = 0,51$  та  $r = 0,581$  ( $p < 0,05$ ) відповідно, у хворих III та IV груп даний зв'язок відсутній, що узгоджується із даними інших дослідників [3].

Виявлено також прямий кореляційний зв'язок між рівнями ВЕФР та загальним холестеринем: помірний у хворих I групи —  $r = 0,311$  ( $p < 0,05$ ), значний у II групі —  $r = 0,633$  ( $p < 0,05$ ), у хворих III та IV груп помірний —  $r = 0,486$  ( $p < 0,05$ ) та значний —  $r = 0,619$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Отже, при маніфестному гіпотиреозі суттєво зростає рівень ВЕФР у плазмі крові хворих як з ожирінням, так і без ожиріння, проте найвищі показники зафіксовані у хворих із гіпотиреозом на тлі АІТ та ожиріння.

**Таблиця 1. Показники проби з реактивною гіперемією в пацієнтів із первинним гіпотиреозом**

Показник	Здорові, n = 30	I група, n = 45	II група, n = 46	III група, n = 47	IV група, n = 50
Діаметр плечової артерії вихідний, мм	$4,03 \pm 0,03$	$4,00 \pm 0,04$	$3,96 \pm 0,04$	$4,01 \pm 0,03$	$4,03 \pm 0,03$
Діаметр плечової артерії після компресії, мм	$4,64 \pm 0,03$	$4,32 \pm 0,04^*$	$4,20 \pm 0,04^*$	$4,32 \pm 0,03^*$	$4,18 \pm 0,03^*$
Приріст діаметра ПА, мм	$0,61 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01^*$	$0,24 \pm 0,01^*$	$0,30 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,01^*$
ЕЗВД, %	$15,23 \pm 0,26$	$7,93 \pm 0,35^*$	$6,04 \pm 0,35^*$	$7,57 \pm 0,36^*$	$5,84 \pm 0,31^*$

**Примітка:** \* — різниця вірогідна щодо показників практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2. Показники рівнів ВЕФР у пацієнтів із первинним гіпотиреозом**

Показник	Здорові	I група, n = 45	II група, n = 46	III група, n = 47	IV група, n = 50
ВЕФР, пг/мл	$30,27 \pm 0,98$	$46,46 \pm 1,39^*$	$48,09 \pm 1,82^*$	$43,00 \pm 1,45^*$	$45,76 \pm 2,51^*$

**Примітка:** \* — різниця вірогідна щодо показників практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3. Розподіл пацієнтів залежно від схеми лікування**

I група (n = 45) — хворі з АІТ, гіпотиреозом без ожиріння	IA група (n = 20)	IB група (n = 25)
	Базове лікування $LT_4$	$LT_4$ + аторвастатин 20 мг/добу 6 міс., еналаприл
II група (n = 46) — хворі з АІТ, гіпотиреозом і ожирінням	IIA група (n = 20)	IIБ група (n = 26)
	Базове лікування $LT_4$	$LT_4$ + аторвастатин 20 мг/добу 6 міс., еналаприл
III група (n = 47) — хворі на явний гіпотиреоз без ожиріння	IIIA група (n = 21)	IIIB група (n = 26)
	Базове лікування $LT_4$	$LT_4$ + аторвастатин 20 мг/добу 3 міс., еналаприл
IV група (n = 50) — хворі на явний гіпотиреоз із ожирінням	IVA група (n = 22)	IVБ група (n = 28)
	Базове лікування $LT_4$	$LT_4$ + аторвастатин 20 мг/добу 6 міс., еналаприл

**Таблиця 4. Вплив базового та комплексного лікування гіпотиреозу на динаміку ендотеліязалежної вазодилатації (%)**

Група хворих		До лікування	Після лікування 3 міс.	Після лікування 6 міс.	p
I група	IA	8,08 ± 0,43	9,06 ± 0,29	9,80 ± 0,53	< 0,05
	IB	7,82 ± 0,53	11,08 ± 0,48*	12,63 ± 0,90*	< 0,05
II група	IIA	6,00 ± 0,44	7,44 ± 0,52	9,07 ± 0,48	< 0,05
	IIB	5,92 ± 0,52	8,54 ± 0,47*	10,81 ± 0,86*	< 0,05
III група	IIIA	7,69 ± 0,60	8,47 ± 0,33	9,41 ± 0,51	> 0,05
	IIIB	7,48 ± 0,46	9,83 ± 0,54*	11,38 ± 0,80*	< 0,05
IV група	IVА	5,99 ± 0,45	6,50 ± 0,58	7,64 ± 0,31	> 0,05
	IVБ	5,97 ± 0,42	8,27 ± 0,44*	10,69 ± 0,67*	< 0,05

**Примітки:** Δ (%) — співвідношення кінцевого до початкового значення показника в процентах; p — коефіцієнт вірогідності відмінності щодо вихідного значення показника; \* — вірогідність різниці показника (після лікування) між групами А і Б.

За даними літератури, найбільш широко вивчено вплив на функцію ендотелію препаратів, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (інгібітори АПФ і блокатори рецепторів до ангіотензину II та статини), проте даних про комплексне застосування даних груп препаратів у хворих на гіпотиреоз немає.

Для детальнішої характеристики отриманих результатів лікування всі пацієнти залежно від схеми лікування були поділені на підгрупи.

Лікування складалося з двох етапів. Перший етап — титрування дози левотироксину (LT<sub>4</sub>) та еналаприлу. Інгібітор АПФ (еналаприл) призначали методом титрування відповідно від 2,5 мг/добу до досягнення максимально переносимої дози, оптимізувавши підбір дози для кожного пацієнта під контролем гемодинамічних показників.

Другий етап лікування — до індивідуально підібраних доз LT<sub>4</sub> та еналаприлу додавали аторвастатин 20 мг/добу. У жодного з пацієнтів не було протипоказань до призначення аторвастатину та еналаприлу.

Як видно з табл. 4, у пацієнтів I та II груп компенсація гіпотиреозу через 6 місяців сприяла вірогідному зростанню ЕЗВД, проте на тлі комплексного лікування із застосуванням аторвастатину та еналаприлу зміни

ЕЗВД були вірогідно кращими (p < 0,05) вже через 3, а також 6 місяців. У групах із післяопераційним гіпотиреозом призначення левотироксину сприяло тенденції до підвищення ЕЗВД, проте зміни були не вірогідними навіть через 6 місяців, тоді як у пацієнтів, які отримували комплексне лікування, ЕЗВД вірогідно підвищилися вже через 3 місяці.

У табл. 5 представлена динаміка рівнів ВЕФР під впливом базового та комплексного лікування. У IB групі хворих із АІТ, гіпотиреозом без ожиріння, які на тлі базової терапії отримували аторвастатин та еналаприл, експресія ВЕФР зменшилася з 46,52 ± 1,09 до 39,90 ± 1,73 пг/мл, тобто в середньому на 14,23 % (p < 0,05), тоді як у IA групі виявлено лише тенденцію до зниження — з 46,39 ± 2,63 до 44,73 ± 3,83 пг/мл (p > 0,05).

У групі хворих з АІТ, гіпотиреозом та ожирінням на тлі прийому LT<sub>4</sub> вміст ВЕФР знизився невірогідно (p > 0,05), тоді як під впливом комплексного лікування досягнуто зниження з 47,74 ± 1,73 до 37,37 ± 2,18 пг/мл, тобто на 21,72 % (p < 0,05).

Подібна тенденція відмічалась у хворих на явний гіпотиреоз без ожиріння. Рівень ВЕФР знизився невірогідно в IIIA групі, тоді як у IIIB — у середньому знизився на 25,26 % (p < 0,05).

**Таблиця 5. Вплив базового та комплексного лікування гіпотиреозу на динаміку ВЕФР, пг/мл**

Групи хворих		До лікування	Після лікування	Δ, %	p
I група	IA	46,39 ± 2,63	44,73 ± 3,83	-3,58	0,36 (> 0,05)
	IB	46,52 ± 1,09	39,90 ± 1,73	-14,23	0,0023 (< 0,05)
II група	IIA	48,43 ± 3,30	44,75 ± 3,22	-7,6	0,22 (> 0,05)
	IIB	47,74 ± 1,73	37,37 ± 2,18	-21,72	0,001 (< 0,05)
III група	IIIA	43,00 ± 1,91	39,60 ± 1,61	-7,9	0,095 (> 0,05)
	IIIB	42,99 ± 2,29	32,13 ± 0,81	-25,26	0,001 (< 0,05)
IV група	IVА	45,88 ± 1,76	39,90 ± 1,49	-13,03	0,009 (< 0,05)
	IVБ	45,64 ± 4,85	33,57 ± 0,98	-26,45	0,01 (< 0,05)

**Примітки:** Δ (%) — відношення кінцевого до початкового значення показника в процентах; p — коефіцієнт вірогідності відмінності щодо вихідного значення показника.

У випадку хворих на явний гіпотиреоз з ожирінням під впливом базового лікування рівень ВЕФР у ІВА знизився з  $45,88 \pm 1,76$  до  $39,90 \pm 1,49$  пг/мл, тобто в середньому на 13,03 % ( $p < 0,05$ ), а в ІVB — вірогідно знизився з  $45,64 \pm 4,85$  до  $33,57 \pm 0,98$  пг/мл, тобто в середньому на 26,45 % ( $p < 0,05$ ).

Отже, поєднане застосування  $LT_4$ , інгібітора АПФ еналаприлу та аторвастатину суттєво інгібує утворення ВЕФР. Статистичний аналіз показав, що динаміка була найбільш вираженою в ІVB групі.

## Обговорення

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших авторів, згідно з якими у хворих на некомпенсований гіпотиреоз спостерігається ендотеліальна дисфункція — порушується ЕЗВД. Порушення ендотеліальної незалежної вазодилатації не було зафіксовано як в нашому, так і в інших дослідженнях. Аналогічна тенденція, за даними, отриманими іншими авторами [3], спостерігається і при обстеженні хворих на субклінічний гіпотиреоз.

У проведеному нами дослідженні встановлено в об'єднаній групі маніфестного гіпотиреозу зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та ЕЗВД ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ), а також між ЕЗВД та загальним холестерином ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ) і холестерином ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Деякі автори вказують на участь лептину в ендотеліальній функції, що доведена наявністю рецепторів в ендотелії судин [1]. Нами вивчено кореляційні зв'язки між ВЕФР і лептином: у всіх групах вони були прямі середньої сили:  $r = 0,332$  ( $p < 0,05$ ) — у хворих І групи,  $r = 0,394$  ( $p < 0,05$ ) — у хворих ІІ групи,  $r = 0,312$  ( $p < 0,05$ ) — у хворих ІІІ та  $r = 0,539$  ( $p < 0,05$ ) — ІV групи.

Отримані кореляційні зв'язки вказують на взаємобтяжуючий вплив гіпофункції щитоподібної залози, ожиріння та гіперхолестеринемії на розвиток ЕД у хворих на первинний гіпотиреоз.

ЕД визнано одним з основних чинників патогенезу атеросклерозу, атеротромботичних ускладнень, серцевої недостатності, вона відіграє роль у формуванні клінічних проявів деяких кардіоваскулярних патологічних станів, зокрема стенокардії [2, 3]. З метою вивчення впливу ЕД на функцію нирок нами проведено кореляційний аналіз між одним із маркерів ендотеліальної дисфункції — ВЕФР і ШКФ, що виявив середньої сили зворотний зв'язок у І і ІІ групах ( $r = -0,416$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,337$ ,  $p < 0,05$ ) та слабкий, але позитивний зворотний зв'язок у ІІІ та ІV групах ( $r = -0,219$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,173$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Отже, можна стверджувати, що ЕД негативно впливає на функцію нирок у хворих на гіпотиреоз.

За даними міжнародних досліджень, одним із основних класів ендотеліопротекторів вважають статини. Ендотеліопротекторний ефект статинів обумовлений тим, що на поверхні ендотелію розташовані спеціальні рецептори до різних макромолекул, зокрема до ЛПНЩ. Показано, що при гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію: змінюється співвідношення ХС/фосфоліпіди в мембрані ЕК, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його про-

никності для ЛПНЩ [4, 6]. Отримані нами результати лікування при поєднаному застосуванні левотироксину, інгібітора АПФ еналаприлу та аторвастатину доводять вірогідне покращення функції ендотелію у хворих на гіпотиреоз незалежно від етіології та наявності ожиріння. Отже, поєднане застосування левотироксину, інгібітора АПФ еналаприлу та аторвастатину суттєво інгібує утворення ВЕФР та покращує ЕЗВД.

## Висновки

1. Отримані кореляційні зв'язки вказують на взаємобтяжуючий вплив гіпофункції щитоподібної залози, ожиріння та гіперхолестеринемії на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз та зниження ШКФ.

2. Поєднане застосування левотироксину, інгібітора АПФ еналаприлу та аторвастатину суттєво покращує ендотеліальну вазодилатацію.

## Список літератури

1. Бекезин В.В. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / В.В. Бекезин, Л.В. Козлова, Н.С. Козлова // Педиатрия. — 2008. — Т. 84, № 4. — С. 32-36.
2. Гавриленко Т.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 87-95.
3. Жаринова В.Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема / В.Ю. Жаринова // Кровообіг і гомеостаз. — 2015. — № 1-2. — С. 9-14.
4. Зубкова С.Т. Оцінка стану ендотеліальної функції судин у хворих на гіпотиреоз / С.Т. Зубкова, О.В. Булат, Е.Ю. Михайленко // Ендокринологія. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 49-54.
5. Козлова Л.В. Эффективность медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции эналаприлом у детей и подростков с метаболическим синдромом / Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, Н.С. Козлова // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 111-115.
6. Кошля В.І. Динаміка VEGF під впливом аторвастатину та фенофібрату у хворих на стабільну стенокардію напруження та рак молочної залози: Матеріали XI Нац. конгресу кардіологів України [Київ, 28-30 вересня 2010 р.] / В.І. Кошля, О.О. Голобородько // Укр. кардіологічний журнал. Додаток 2. — 2010. — С. 196-197.
7. Мартинів І.В. Ендотеліальна дисфункція у хворих на артеріальну гіпертензію та функціональний стан нирок / І.В. Мартинів // Галицький лікарський вісник. — 2010. — Т. 17, № 3. — С. 75-79.
8. Пиріг Л.А. Эндокринопатії-нефропатії: клініко-діагностичні аспекти / Л.А. Пиріг // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 1. — С. 73-76.
9. Приступок О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів і систем / О.М. Приступок // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 4(36). — С. 104-109.
10. Самитин В.В. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе / В.В. Самитин, Т.И. Родионова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. — 2009. — № 1. — С. 26-29.

Отримано 11.03.16 ■

Дидушко О.Н.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

**Резюме. Введение.** Установлено, что эндотелиальная дисфункция проявляется даже в пределах нормальных значений тиреотропного гормона и ухудшается по мере роста уровня ТТГ. **Цель исследования:** изучение состояния эндотелия и его влияния на функцию почек у больных первичным гипотиреозом. **Материалы и методы.** Обследовано 188 пациентов с манифестным гипотиреозом. Пациенты были разделены на группы: I группу составили 45 пациентов с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита без ожирения; II группу — 46 больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом и ожирением; III группу — 47 больных послеоперационным гипотиреозом без ожирения; IV группу — 50 больных послеоперационным гипотиреозом с ожирением. **Результаты.** При исследовании эндотелиальной функции во всех группах больных гипотиреозом выявлена достоверная разница в ее показателях, причем эндотелиальная дисфункция была более выраженной у пациентов II и IV группы. Прирост диаметра плечевой артерии после компрессии как во II, так и в IV группе был вдвое меньше, и, соответственно, эндотелийзависимая

вазодилатация (ЭЗВД) тоже была меньше, чем у здоровых, на 46,4 и 47,7 %. В объединенной группе манифестного гипотиреоза была обнаружена обратная средней силы корреляционная связь между уровнем тиреотропного гормона и ЭЗВД, а также между ЭЗВД и общим холестерином и липопротеинами низкой плотности. Установлена также средней силы обратная связь в I и II группах и слабая, но положительная обратная связь в III и IV группах между васкулоэндотелиальным фактором роста и скоростью клубочковой фильтрации. **Выводы.** Полученные корреляционные связи указывают на взаимоусугубляющее влияние гиподисфункции щитовидной железы, ожирения и гиперхолестеринемии на развитие эндотелиальной дисфункции у больных первичным гипотиреозом и снижение скорости клубочковой фильтрации. Сочетанное применение левотироксина, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и аторвастатина существенно улучшает ЭЗВД.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, васкулоэндотелиальный фактор роста.

Didushko O.N.

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A FACTOR OF RENAL IMPAIRMENT DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

**Summary. Introduction.** The endothelial dysfunction was found to be detected even within normal range of thyroid-stimulating hormone and it worsens while the growth of thyroid-stimulating hormone levels. The objective of the investigation was to study the condition of the endothelium and its influence on renal function in patients with primary hypothyroidism. **Materials and methods.** 188 patients with manifested hypothyroidism were examined. They were divided into following groups: group I involved 45 non-obese patients with hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis; group II included 46 obese patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism; group III consisted of 47 non-obese patients with post-operative hypothyroidism and group IV consisted of obese patients with postoperative hypothyroidism, n = 50. **Results.** Investigating endothelial dysfunction in all groups of patients suffering from hypothyroidism, a significant difference in its indices has been revealed, moreover, endothelial dysfunction has appeared to be more pronounced in patients from group II and group IV. Increase in the diameter of the brachial artery after compression in group II and

group IV has turned out to be twice less and respectively, endothelium-dependent vasodilation (EDVD) has become 46.4 % and 47.7 % less than the one in healthy people. An inverse correlation of medium strength has been established between thyroid-stimulating hormone and EDVD levels as well as between EDVD and total cholesterol and low-density lipoproteins in a joint group that involved patients with manifested hypothyroidism. The same inverse correlation of medium strength has been revealed in group I and group II; and weak, but positive inverse correlation between vasculoendothelial growth factor and glomerular filtration rate has been established in group III and group IV. **Conclusions.** Revealed correlations indicate mutually aggravating influence of thyroid hypofunction, obesity and hypercholesterolemia on the development of endothelial dysfunction in patients with primary hypothyroidism and on decrease of glomerular filtration rate. Use of levothyroxine, ACE inhibitor enalapril and atorvastatin in combination significantly improves EDVD.

**Key words:** hypothyroidism, endothelial dysfunction, vasculoendothelial growth factor.