

УДК 616.12-008.331.1-092:616.441-008.64:611.13/16-018.74

Беловол А.Н., Немцова В.Д., Потапенко А.

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Харьковский национальный медицинский университет

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Целью исследования явилось изучение гормонально-метаболических показателей и факторов кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия (СЭ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и субклиническим гипотиреозом (СГ). В зависимости от уровня десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови 74 пациента (29 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет с АГ II стадии, с СГ как в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (n=35), так и без него (n=39), были разделены на 2 группы: 1 группа - с умеренно выраженной степенью повреждения стенок сосудов, 2 группа - с выраженной степенью повреждения стенок сосудов. Контрольная группа - 20 здоровых добровольцев. Определяли состояние углеводного, липидного, тиреоидного обмена, состояние функции эндотелия, структурное состояние артерий. У больных с АГ и СГ по сравнению с контролем отмечены существенные изменения СЭ: 26 человек составили 1-ю группу, 48 пац. - 2-ю группу, на фоне увеличения плазменного уровня высокочувствительного С-реактивного протеина ($p < 0,05$) толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий ($p < 0,05$). Во 2-й группе пациентов наблюдалась более выраженная дислипидемия ($p < 0,05$), гипергликемические сдвиги, признаки инсулинорезистентности, женщин было почти в 2 раза больше, чем мужчин вне зависимости от продолжительности СГ и АГ. У пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом имеет место преимущественно выраженный характер эндотелиальной дисфункции, что сопряжено со значительной дислипидемией, инсулинорезистентностью и подтверждает более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярный риск, циркулирующие эндотелиальные клетки.

Данная работа является фрагментом НИР кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета «Оптимізувати діагностику артеріальної гіпертензії та виявлення субклінічного ураження органів-мішеней в осіб молодого віку», № гос. реєстрації 0112U002385.

Несмотря на огромное количество лечебно-профилактических мероприятий, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре смертности. Среди ССЗ показатели смертности и инвалидизации, связанные с артериальной гипертензией (АГ), в Украине, как и в других странах, продолжают оставаться высокими. По данным 2010 года, в нашей стране приблизительно у 12 млн лиц диагностирована АГ [1]. Данные эпидемиологических исследований, проведенные ведущими медицинскими учреждениями Украины показали, что повышенный уровень артериального давления имеет место у более чем 35% взрослого населения [1]. Изолированная АГ в настоящее время является редкостью, наиболее часто приходится сталкиваться с клинической ситуацией, которая сопряжена с эндокринопатиями. Если сочетание АГ и сахарного диабета достаточно хорошо изучено, то в последние годы сочетание АГ с дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ) является предметом пристального внимания и изучения. Неуклонный рост патологии ЩЖ, сопровождающийся развитием гипотиреоза и частое сочетание его с АГ все больше привлекают внимание врачей разных специальностей. В настоящее время гипотиреоз встречается сравнительно часто, примерно у 2-3% всего населения, причем манифе-

стный гипотиреоз (МГ) в популяции встречается значительно реже (0,2—2%), чем субклинический (7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин) [2,3]. Однако, в разных регионах и странах заболеваемость гипотиреозом может существенно отличаться от среднестатистических. Так в исследовании, проведенном в одном из госпиталей Непала, частота субклинического гипотиреоза (СГ) оказалась 20,42% [4], что значительно превышает среднестатистические показатели. Предполагается, что в Украине около 24% населения имеют признаки аутоиммунной тиреопатии [2]. Факт наличия связи между СГ и АГ не вызывает сомнения. Тем не менее, несмотря на отношение к АГ как значимому неблагоприятному фактору риска ССЗ, инвалидизирующих осложнений и смертности, накопленные к настоящему времени данные относительно роли СГ как фактора риска ССЗ достаточно противоречивые [2,3,4]. В 2014 году стратификация факторов риска ССЗ позволила предположить, что объединение гипотиреоза и ССЗ по степени влияния на кардиоваскулярный риск (КВР) может быть сравнимо с влиянием таких факторов как сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, почечная недостаточность [3]. Наряду с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), заболевания ЩЖ вносят существенный вклад в формирование кардиометаболических факторов риска, опреде-

ляющих прогноз при АГ, ИБС и других состояниях. Считается, что от 31% до 46.5% больных СД-2 имеют дисфункцию ЩЖ.

В течение двух последних десятилетий активно развивается концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из основных механизмов реализации всех факторов сердечно-сосудистого риска и как раннего маркера развития и прогрессирования атеросклероза, в частности у лиц с АГ. Известно, что риск развития ЭД увеличивается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска и их комбинации [5,6]. Нет никаких сомнений, что механизмы развития ЭД при коморбидной патологии, а именно АГ в сочетании с СГ, сложны и изучены недостаточно. Определение в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) как маркера повреждения эндотелия сосудистой стенки является в настоящее время одним из наиболее простых, достаточно информативных и доступных методов [6]. Рядом авторов показано увеличение этих клеток при различных патологических состояниях, включающих и широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Кроме того, у больных с острым инфарктом миокарда высокий уровень ЦЭК в первые сутки являлся независимым предиктором смерти и сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде, что позволяет использовать этот маркер для стратификации КВР [6].

Цель исследования

Изучение гормонально-метаболических показателей и факторов кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 74 пациента (29 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет с ГБ II стадии, с СГ как в сочетании с СД-2 (35 пац.), так и без него (39 пац.) Обязательным критерием являлось наличие СГ в исходе аутоиммунного тиреозита.

В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, СД 1 типа и другими эндокринологическими нарушениями, клиническими признаками ИБС либо тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями. Критериями исключения пациентов из исследования также были прием препаратов йода, глюкокортикоидов, амиодарона, препаратов лития, прием эстрогенсодержащих препаратов, беременность, получающие терапию пациенты с ранее установленным диагнозом МГ или СГ, пациенты после хирургического лечения ЩЖ.

Для отбора пациентов были использованы диагностические критерии АГ, одобренные Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2013) [7]. Диагноз СГ и СД-2 ставился согласно утвержденному Приказу N356

МОЗ Украины от 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [8] и согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации (2013) [9].

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле Кетле, измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) и их соотношения.

С целью верификации диагноза СГ и АИТ определялась концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4) и антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови посредством иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реактивов ООО НПЛ «Гранум» (Украина), ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ.

Все пациенты, включенные в данное исследование, на фоне диетических рекомендаций получали базисную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных соответствующей патологии. [8,9].

Состояние сосудистого эндотелия и степень его повреждения изучали путем определения количества ЦЭК в крови по методу Hladovec J. (1978) в модификации Rajes J. и соавт. (2007) с использованием методики фазово-контрастной микроскопии.

Для оценки влияния степени ЭД на изучаемые показатели все пациенты были условно разделены на 2 группы: 1-ая группа - с умеренно выраженной степенью повреждения стенок сосудов (уровень ЦЭК до 10 кл./100 мкл), 2 группа – с выраженной степенью повреждения стенок сосудов (более 10 кл./100 мкл). Двадцать здоровых добровольцев без выявленной патологии, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой выборкой пациентов, составили контрольную группу.

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2-х минутные интервалы в положении сидя. Индекс массы тела определяется по формуле: $ИМТ = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Нормальные значения ИМТ – до 27 кг/м².

Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкоксидазным методом на анализаторе «Humolizer» (производство Германия). Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыворотке крови ферментативным фотокolorиметрическим методом наборами фирмы «Human» (производство Германии). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. Т. с учетом измерения показателя в ммоль/л: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$. Концентрации инсулина в сы-

воротке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Для определения ИР использовали индекс НОМА - IR (нормальные значения до 2,7), который рассчитывали по формуле:

$(\text{глюкоза натощак}) \times (\text{инсулин натощак})$
ммоль/мл/22,5. Иммуноферментным методом с использованием набора реактивов "Hummer" (США) определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA), с использованием набора реактивов "Вектор-Бест" определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Структурное состояние артерий с определением кровотока в общих сонных артериях (ОСА) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) оценивали с помощью ультразвуковой диагностической системы „Phillips IU” (США) в положении пациента лежа с опрокинутой назад головой в состоянии покоя.

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SD$). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 8.0. Для оценки раз-

личий между группами при распределении, близком к нормальному, использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось на базе клинических отделений и консультативной поликлиники ГУ "Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины".

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с сочетанным течением АГ и СГ отмечены существенные изменения сосудистого эндотелия на клеточном уровне по данным ЦЭК, что выражается в значительном росте десквамированной фракции ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Среди изучаемой выборки не было пациентов, уровень ЦЭК у которых, был бы в пределах контрольных значений. Из 74 пациентов данного исследования у 26 человек была выявлена умеренная степень повреждения сосудов (составили 1-ю группу сравнения), а у 48 пац. – выраженная степень повреждения сосудов (составили 2-ю группу сравнения) (табл.).

Таблица
Сравнительная характеристика гормонально-метаболических показателей у пациентов с АГ и СГ в зависимости от степени ЭД

Показатель	Контроль (n=20)	1 группа (n=26)	2 группа (n=48)
ЦДЭК, кл./100 мкл	4,5±0,14	8,19*	14,57*,**
Продолжительность АГ (лет)	0	7,2± 3,1	8,1±2,01
Продолжительность СГ до 5 лет/более 5 лет	0	17/9	33/15
Пол жен/муж	11/9	15/11	31/17
САД мм.рт.ст.	125±3,86	153±6,91*	161±5,87*
ДАД	78± 7,01	85±6,24*	93,14±7,2*
ТТГ мкМЕ/м	2,1±1,03	4,32±2,41 *	4,89±3,11*
ОХ, ммоль/л	4,77± 0,52	5,86±1,03*	6,73±1,17***
ХСЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 0,33	3,46±0,71*	3,92±0,25*
ХСЛПВП, ммоль/л	1,49 ± 0,30	0,82±0,21*	0,71±0,14***
ТГ, ммоль/л	1,00 ± 0,30	1,89±0,61*	2,53±0,51***
вч-СРБ мг/л	0,61±0,18	6,44±2,27 *	8,11±3,68***
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	9,8 ± 2,20	12,61 ± 2,71 *	14,2 ± 3,14 *
НbА (%)	4,62±1,08	7,75 *	7,32 *
НОМА	2,23 ± 0,36	3,21 ± 0,31 *	3,61 ± 1,6 *
ТКИМ ОСА (мм)	0,81±0,062	0,91±0,071*	0,98±0,016* **
ИМТ	22,1 ± 2,51	30,71±2,31*	33,24±2,93*

Примечание: * - сравнение с контрольной группой ($p < 0,05$);
** - сравнение между первой и второй группой ($p < 0,05$)

Не вызывает сомнений, что дисфункция эндотелия играет одну из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при АГ [5]. Так же целым рядом исследователей было показано, что и при гипотиреозе имеется нарушение эндотелиальной функции [3,10]. Причем в исследовании J. Lekakis и соавт. было показано, что ЭД обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ и ухудшается по мере возрастания уровня ТТГ [10].

При распределении по полу в группе с более выраженной ЭД женщин было практически в 2 раза больше, чем мужчин вне зависимости от продолжительности СГ и АГ. Эти данные совпадают с существующим мнением, что женщины

более часто страдают гипотиреозом, видимому и субклинической формой в том числе.

Согласно критериям отбора, достоверных отличий в возрасте пациентов исследуемых групп и здоровых лиц не наблюдалось.

У всех больных с АГ и СГ было зафиксировано повышенное АД по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), однако между 1-й и 2-й группами пациентов различия не достигали достоверных значений.

Ассоциация СГ и АГ показана в целом ряде исследований [3,11,12]. В двух норвежских исследованиях Tromso [11] и HUNT [12] выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с увели-

чением АД. Стоит отметить, что в литературе описаны исследования, в которых не было обнаружено связи между наличием у пациентов СГ и АГ [13]. Данные нашего исследования совпадают с результатами проведенного в 2010г. китайскими исследователями метаанализа 7 перекрестных исследований, посвященных изучению влияния СГ на АД, где было продемонстрировано, что он ассоциируется с повышенным уровнем как САД, так и ДАД [14]. Отсутствие в нашем исследовании достоверных отличий между группами пациентов в показателях среднего значения как САД, так и ДАД, несмотря на различную степень ЭД, а также, хоть и не носящий достоверных отличий, но все же различный стаж АГ, объясняется, скорее всего, применением регулярной стандартной гипотензивной терапии, что изначально было критерием включения пациентов в исследование.

Наличие коморбидной патологии у пациентов в нашем исследовании сопровождалось выраженной дислипидемией, носящей достоверный характер по отношению к контрольной группе по всем оцениваемым показателям ($p < 0,05$). Практически у всех больных с АГ и СГ (69 человек) наблюдались нарушения липидного обмена: повышенный уровень ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и низкие значения ХС ЛПВП. Эти результаты могут объясняться тем, что частая ассоциация АГ и дислипидемии может быть связана как со случайным сочетанием этих широко распространенных факторов риска, так и с общими для двух патологий метаболическими нарушениями, лежащими в основе их развития. Кроме того, связь между СГ и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях [3,12]. Результаты исследования HUNT демонстрируют, что у лиц без заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета связь между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ, тем выше уровень холестерина [12]. С другой стороны, в исследовании Нью-Мехико [15] не было выявлено различий в содержании ХС, ЛПВП и ТГ между лицами с ТТГ $< 4,6$ мМЕ/л и в диапазоне от 4,7 до 10 мМЕ/л. После распределения включенных в исследование пациентов по уровню ЦЭК было выявлено, что у пациентов 2-й группы уровни ОХС и ТГ были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с более низким содержанием ЦЭК крови, а уровень ХС ЛПВП достоверно ниже ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают мнение о том, что более высокая степень ЭД сопровождается более выраженными нарушениями липидного обмена, тем самым увеличивая риск развития атеросклероза.

При изучении показателей углеводного обмена были получены результаты, свидетельствующие о наличии выраженных гипергликемических сдвигов и признаков инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с АГ и СГ, достоверно

отличающиеся от показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на тенденцию к увеличению, степень ЭД существенно не влияла на уровни инсулина натощак, индекс НОМА, НbA ($p < 0,06$; $p < 0,12$; $p < 0,16$ соответственно).

В настоящее время существуют две точки зрения на эндотелиопатию при ИР. Сторонники первой гипотезы утверждают, что ЭД вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР – гипергликемии, АГ, дислипидемии [5]. Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии) [6]. Однако, до настоящего времени не получено достаточных данных в пользу первичной или вторичной роли эндотелиопатии в генезе ИР. В то же время неоспоримым является факт, что ЭД является первым звеном в развитии атеросклероза, связанного с синдромом ИР. Несомненно, принимая во внимание, что ИР и ЭД тесно связаны друг с другом и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям, становится объяснимым тот факт, что из 35 включенных пациентов с диагностированным СД-2 умеренная ЭД наблюдалась у 14 человек, а у 21 пациента – высокая степень повреждения эндотелия. Вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома ИР и ЭД по-прежнему дискутируется.

В последние годы огромное значение уделяется изучению ранних предикторов ЭД, в частности С-реактивного белка, поскольку показано влияние повышенного содержания этого показателя на увеличение КВР [16]. Наличие сочетанной патологии в виде АГ и СГ в нашей работе также сопровождалось достоверным увеличением плазменного уровня вч-СРБ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$), причем отличия сохраняли достоверный характер и при различной степени повреждения эндотелия ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают имеющееся мнение, что повышение вч-СРБ представляет собой ключевое патологическое событие, ведущее к ЭД, ИР, по-видимому актуальное и по отношению к такой сочетанной патологии, как АГ и СГ [5,16]. Факт, что СРБ играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе и является предиктором сердечно-сосудистых событий, является твердо и окончательно установленным. Тем не менее, данные относительно уровня СРБ у пациентов с СГ носят противоречивый характер. Имеются работы, в которых показано повышение уровня СРБ и увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в 3,4 раза у больных с СГ [17]. Однако справедливости ради стоит отметить, что встречаются и такие работы, где не выявлено повышения уровней СРБ у больных СГ по сравнению

с больными без тиреоидной патологии [18].

При анализе структурно-морфологических изменений сосудов у пациентов с АГ и СГ в нашей работе были выявлены не только достоверные изменения ТКИМ ОСА у пациентов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), но и усугубление структурных изменений сосудистой стенки у лиц с более высоким содержанием ЦЭК ($p < 0,05$), степенью ИР и дислипидемией. Вопрос взаимосвязи ТКИМ с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями при различных патологических состояниях продолжает изучаться. Данные исследования ELSA [19] показывают, что базовая толщина КИМ сонных артерий является предиктором сердечно-сосудистых осложнений независимо от уровня АД. В ряде работ описано утолщение ТКИМ у страдающих СГ лиц по сравнению со здоровыми участниками исследования [20]. Результаты нашей работы пересекаются с данными проведенного недавно метаанализа 8 исследований (2013 г.), посвященных оценке связи ТКИМ с СГ, свидетельствующими о наличии ассоциации СГ с увеличением ТКИМ в сонных артериях, что может быть связано с повышением уровня ТТГ, дислипидемией и гипертензией [21]. Отмечено, что выводы в большей мере справедливы для лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л, т.к. при меньших значениях ТТГ наблюдается значительная гетерогенность результатов. Поэтому представляет научно-практический интерес изучение сочетанного воздействия АГ и СГ на структурно-функциональное состояние сосудов и возможного их взаимного отягощения с точки зрения прогрессирования изменений, усугубления риска развития атеросклероза и его осложнений, особенно в сочетании с имеющимися другими факторами риска.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом выявлена эндотелиальная дисфункция, которая чаще носит выраженный характер.

2. На степень выраженности эндотелиальной дисфункции достоверно влияют нарушения углеводного, липидного обменов, независимо от уровня артериального давления и уровня ТТГ.

3. Изменения уровня циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом сопряжено с выраженной дислипидемией, инсулинорезистентностью и подтверждает более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

4. Существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции вносят женский пол, уровень ТТГ, гликозилированного гемоглобина, толщина комплекса интим-медиа сосудов, что в совокупности может быть отнесено к «нетрадиционным» факторам кардиоваскулярного риска

и должно стать в перспективе терапевтической «мишенью» для снижения сердечно-сосудистой смертности.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучение дополнительных факторов кардиоваскулярного риска и их взаимосвязь с маркерами эндотелиальной дисфункции, а также дальнейшие исследования значительно большего объема и продолжительности для оценки вклада субклинического гипотиреоза как дополнительного фактора КВР.

Литература

1. Коваленко В. М. Артериальная гипертензия — профилактика и лечение в Украине [Электронный ресурс] / В. М. Коваленко // «Еженедельник Аптека». — 2013. — Режим доступа до ресурсу: <http://www.apteka.ua/article/233241>.
2. Бобрик М. И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы / М.И. Бобрик // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. - № 3. - С. 127-132.
3. Агеев Ф.Т. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / Ф.Т. Агеев, О.Н. Свирида, З.Н. Бланкова [и др.] // РМЖ. — 2014. - № 13. — С. 980.
4. Rohil V. Subclinical hypothyroidism in eastern Nepal: a hospital based study / V. Rohil, A. K. Mishra, M. K. Shrewastawa [et al.] // Kathmandu University medical journal (KUMJ). — 2010. - Vol. 8 (30). - P. 231-237.
5. Задюченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // РМЖ. — 2002. - № 1. - P. 11-13.
6. Lampka M. Circulating endothelial cells in coronary artery disease / M. Lampka, Z. Grobczewska, E. Jendryczka-Mackiewicz [et al.] // Kardiologia Polska. - 2010. - Vol. 68 (10). - P. 1100-1105.
7. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. of Hypertension. — 2013. — Vol. 31 (7). — P. 1281-1357.
8. Приказ N 356 МОЗ України от 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями // МОЗ України [Електронний ресурс]. - Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090805_574.html.
9. Pearce Simon H.S. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / Simon H.S. Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas [et al.] // Eur. Thyroid J. — 2013. - № 2. - P. 215-228.
10. Lekakis J. Flow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and highnormal serum thyrotropin (TSH) values / J. Lekakis, C. Papamichael, M. Alevizaki [et al.] // Thyroid. - 1997. - Vol. 7. - P. 411-414.
11. Iqbal A. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study / A. Iqbal, Y. Figenschau, R. Jorde // J. Hum. Hypertens. - 2006. - Vol. 20. - P. 932-936.
12. Asvold B.O. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T.I. Nilsen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. - 2007. - Vol. 156 (2). - P. 181-186 (33).
13. Duan Y. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure / Y. Duan, W. Peng, X. Wang [et al.] // Endocrine. - 2009. - Vol. 35. - P. 136-142.
14. Cai Y. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data / Y. Cai, Y. Ren, J. Shi // Hypertens. Res. - 2011. - Jul 28. — Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796125>.
15. Lindeman R. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community / R. Lindeman, D. Shade, A. LaRue [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. - 1999. - Vol. 43. - P. 703-709.
16. Mendall M.A. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardio vascular risk factors in man / M.A. Mendall, D.P. Strachman, B.K. Butland [et al.] // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1584-1590.
17. Kvetny J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P.E. Heldgaard, E.M. Bladbjerg [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2004. - Vol. 61. - P. 232-238.
18. Luboshitzky R. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, P. Herer // Neuroendocrinol. Lett. - 2004. - Vol. 25(4). - P. 262-266.

19. Zanchetti A. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA / A. Zanchetti, M. Hennig, R. Hollweck [et al.] // *Circulation*. – 2009. - Vol. 120. - P. 1084-1090.
20. Kim S.K. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement / S.K. Kim, S.H. Kim, K.S. Park [et al.] // *Endocr. J.* - 2009. - Vol. 56 (6). - P. 753–758.
21. Gao N. Carotid intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta analysis / N. Gao, W. Zhang, Y.Z. Zhang [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2013. - Vol. 227 (1). - P. 18–25.

Реферат

ФАКТОРИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ

Біловол О.М., Немцова В.Д., Потапенко Г.В.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз, ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярний ризик, циркулюючі ендотеліальні клітини.

Метою дослідження стало вивчення гормонально-метаболічних показників і чинників кардіоваскулярного ризику в залежності від стану судинного ендотелію (СЕ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і субклінічним гіпотиреозом (СГ). Залежно від рівня десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) в крові 74 пацієнтів (29 чоловіків і 45 жінок) у віці від 45 до 65 років з АГ II стадії, з СГ як в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу ($n = 35$), так і без нього ($n = 39$), були розділені на 2 групи: 1 група - з помірним ступенем пошкодження стінок судин, 2 група - з вираженим ступенем пошкодження стінок судин. Контрольна група - 20 здорових добровольців. Визначали стан вуглеводного, ліпідного, тиреоїдного обміну, стан функції ендотелію, структурний стан артерій. У хворих з АГ і СГ у порівнянні з контролем відзначені істотні зміни СЕ: 26 осіб склали 1-шу групу, 48 пац. - 2-гу групу, на фоні збільшення плазмового рівня високочутливого С-реактивного протеїну ($p < 0,05$) товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій ($p < 0,05$). У 2-й групі пацієнтів спостерігалася більш виражена дисліпідемія ($p < 0,05$), гіперглікемічні порушення, ознаки інсулінорезистентності, жінок було майже в 2 рази більше, ніж чоловіків незалежно від тривалості СГ і АГ. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і субклінічним гіпотиреозом має місце переважно виражений характер ендотеліальної дисфункції, що пов'язано зі значною дисліпідемією, інсулінорезистентністю і підтверджує більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Summary

FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK depending on the state of vascular endothelium IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND COMORBID Hypothyroidism

Bilovol O. M., Nemtsova V.D., Potapenko G.V.

Key words: hypertension, hypothyroidism, endothelial dysfunction, cardiovascular risk, circulating endothelial cells.

The aim of this research was to study the hormonal and metabolic parameters and cardiovascular risk factors depending on the condition of the vascular endothelium (VE) in patients with arterial hypertension (AH) and subclinical hypothyroidism (SH). Depending on the level of desquamated circulating epithelial cells (CEC) in the blood of 74 patients (29 males and 45 females) aged from 45 to 65 with hypertension stage II and comorbidities including SH ($n = 39$) and combination of SH and diabetes mellitus type 2 diabetes ($n = 35$) were divided into 2 groups: group 1 - with moderately damaged vessel walls, group 2 involved patients with markedly damaged vessel walls. The control group comprised 20 healthy volunteers. We assessed the status of carbohydrate, lipid, thyroid metabolism, the state of endothelium, the structural condition of the arteries. The patients with hypertension and SH demonstrated significant changes in VE compared with the control group: 26 individuals made up the 1st group, 48 individuals formed the 2nd group against the background of increasing plasma levels of highly sensitivity C-reactive protein ($p < 0.05$) and increased thickness of intima-media complex of common carotid arteries ($p < 0.05$). The patients of the group 2 were observed to have severe dyslipidemia ($P < 0.05$), hyperglycemic disorders, signs of insulin resistance, and females were almost double more than male, regardless of the duration of the SH and AH. The patients with comorbidities of hypertension and subclinical hypothyroidism develop the most pronounced endothelial dysfunction, which is associated with significant dyslipidemia, insulin resistance and confirms a higher risk of cardiovascular complications.