

Ранні маркери атеросклерозу та серцево-судинний ризик у жінок із гіпертонічною хворобою на тлі гіпотиреозу

О.І. Мітченко,
В.Ю. Романов,
М.В. Гвоздик

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України»

Резюме. Мета роботи — дослідження ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ, наявності атеросклеротичних бляшок у ЗСА, показника кісточно-плечового індексу) та ССР у жінок із гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Обстежено 134 жінки з ГХ (середній вік $56,8 \pm 0,5$ року). Усім пацієнтам визначали показники ліпідограми, товщину комплексу інтима-медіа КІМ) і наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях, кісточно-плечовий індекс КПІ), проводили стратифікацію серцево-судинного ризику (ССР) за допомогою шкал SCORE. **Результати.** Жінки із ГХ характеризуються вірогідно вищими рівнями ХС-ЛПНЩ порівняно з жінками без дисфункції ЩЗ — $6,7 \pm 1,5$ ммоль/л і $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л відповідно. Встановлено вірогідно більшу частоту потовщення КІМ і виявлення атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях у жінок із СГ порівняно з евтиреоїдними пацієнтами — 66,7% проти 45,7% і 45,5% проти 31,4% відповідно; нижчі показники КПІ — $1,07 \pm 0,02$ проти $1,16 \pm 0,02$. За стандартною шкалою SCORE високий і дуже високий ССР виявлено в 36,4% жінок із ГХ на тлі СГ, після додаткового проведення УЗД сонних артерій і КПІ — у 75,7%. **Висновки.** Підтверджено несприятливий ефект СГ на ранні маркери атеросклерозу та ССР у жінок з артеріальною гіпертензією. Гіпотиреоз має зв'язок із підвищеними рівнями ЗХС, ХС-ЛПНЩ, потовщенням КІМ, зниженням КПІ. Жінки з артеріальною гіпертензією та СГ на тлі терапії левотироксином мають ліпший профіль ліпідів і нижчий ризик серцево-судинних захворювань порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією та СГ без замісної терапії левотироксином.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, серцево-судинний ризик, кісточно-плечовий індекс, комплекс інтима-медіа, субклінічний гіпотиреоз.

Вступ

У структурі захворюваності та смертності населення України спостерігається невпинний ріст патології системи кровообігу, що па-

тогенетично обумовлено формуванням атеросклеротичного ураження та гіпертонічною хворобою (ГХ). В Україні близько 12 млн осіб хворіють на ГХ, що вимагає розробки ефективних профілактичних заходів щодо запобігання серцево-судинним ускладненням у даного контингенту хворих [1, 2]. Загальновідомим є

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України», вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03151, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

часте поєднання з артеріальною гіпертензією таких чинників ризику (ЧР), як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет [10]. Менш вивченим є вплив порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ), надто субклінічного гіпотиреозу (СГ), на серцево-судинний ризик (ССР) [3]. Актуальність даної проблеми підтверджується результатами Українського популяційного дослідження, де вивчались 20 ЧР у міській популяції в м. Дніпро. У ньому не проводилося додаткового скринінгу гормонального фону респондентів, аналізувалися лише відомості про раніше діагностовану тиреопатію. Патологію ЩЗ у респондентів було діагностовано в середньому у 8,9% випадків (2,4% серед чоловіків і 14,5% серед жінок). Дану патологію слід враховувати в клінічних й епідеміологічних розробках, по-перше, внаслідок тісного зв'язку гіпотиреозу з атерогенною дисліпідемією, а по-друге, через стрімке зростання патології ЩЗ після аварії на ЧАЕС [4].

Гіпотезу про зв'язок гіпотиреозу та атеросклерозу висунуто 1883 року Теодором Кохером, який звернув увагу на високу частоту розвитку атеросклерозу вінцевих артерій у хворих, які перенесли струмектомію. Одним з основних чинників, який прискорює прогресування атеросклеротичного ураження у хворих на гіпотиреоз, є атерогенна дисліпідемія. За результатами обстеження 25862 хворих у Колорадському дослідженні виявлено, що вираженість гіперхолестеринемії напряму залежить від рівня тиреотропного гормону ТТГ [7]. До інших відомих предикторів розвитку атеросклерозу на тлі гіпотиреозу належать діастолічна гіпертензія, інсулінорезистентність, схильність до гіперкоагуляції, підвищення жорсткості судинної стінки, ендотеліальна дисфункція. Останнім часом активно вивчаються інші додаткові можливі механізми розвитку атеросклеротичного ураження — зокрема, автоімунна агресія на тлі автоімунного тиреоїдиту, що призводить до розвитку локального запалення внаслідок активації прозапальних цитокінів, системи зсідання крові. Рецептори до ТТГ виявлено в печінці, передсердях і шлуночках, сонних і коронарних артеріях. Підвищення рівня ТТГ може ініціювати проліферацію гладеньком'язових клітин у сонних і коронарних судинах [4, 12]. Вивчається вплив СГ на товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії

(ЗСА), потовщення якого є раннім маркером розвитку атеросклерозу та незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [6, 9]. Існують дані про наявність потовщення КІМ у пацієнтів із СГ і зменшення товщини КІМ після 6-місячного приймання левотироксину. В декількох дослідженнях описано зв'язок гіпотиреозу з ураженням артерій нижніх кінцівок [13].

Понад 40 років тому вперше було висловлено припущення про зв'язок СГ із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), підтвердженням чому стали результати Роттердамського дослідження, яке продемонструвало, що в жінок із СГ ризик розвитку інфаркту міокарда та атеросклерозу вдвічі перевищує такий в осіб із нормальним рівнем ТТГ [14]. Потім двадцятирічне спостереження 2779 пацієнтів не виявило зв'язку між автоімунними захворюваннями ЩЗ і ССЗ, але в повторному аналізі результатів було виявлено негативний вплив СГ на серцево-судинні події та смертність [5, 22]. За результатами 4-річного спостереження пацієнтів встановлено, що СГ супроводжується підвищеним ризиком розвитку застійної серцевої недостатності в осіб із рівнем ТТГ > 7,0 мОд/л [19]. Іншими авторами також підтверджено прямий зв'язок між частотою серцево-судинних подій і рівнем ТТГ [8]. У пацієнтів із рівнем ТТГ 4,5-6,9 мОд/л збільшення серцево-судинної смертності виявлено не було (відносний ризик — ВР 1,09 [0,91-1,30]), тоді як у пацієнтів із ТТГ > 7,0 мОд/л серцево-судинна смертність зростала (ВР 1,42 [1,03-1,95]) [21]. СГ пов'язано з підвищеним ризиком фатальної та нефатальної ІХС. В аналізі даних 55 тис. пацієнтів з ІХС ВР із поправкою на вік склав 1,89 (95% ДІ 1,28-2,80) для подій ІХС у хворих із ТТГ > 10 мОд/л і 1,58 (95% ДІ 1,10-2,27) для летальної ІХС [18]. Цей ризик не збільшувався в осіб із ТТГ < 7 мОд/л, причому смертність від усіх причин не підвищувалася зі збільшенням показника ТТГ. Інше, пізніше опубліковане дослідження, також не виявило збільшення загальної смертності літніх пацієнтів із СГ. У дослідженні Leiden 85+ Study, навпаки, продемонстровано зниження серцево-судинної та загальної смертності осіб із СГ віком понад 85 років [20].

Отже, дані про розвиток ССЗ на тлі СГ є досить суперечливими. З метою відповіді на

Оригінальні дослідження

питання про можливий негативний вплив СГ на серцево-судинну систему проведено декілька мета-аналізів, результати яких вказують на наявність зв'язку між СГ і ССЗ. У двох дослідженнях встановлено, що в групі СГ набагато частіше траплялась ІХС або пов'язані з нею ускладнення. Крім того, проведені мета-аналізи дають важливу інформацію про демографічні характеристики пацієнтів, яких можна віднести до групи високого ризику [18]. В одному з досліджень, в якому взяли участь пацієнти віком понад 65 років, оцінювали вплив віку на серцево-судинний ризик за СГ [12]. Збільшення частоти серцево-судинних подій або смертності від них у групі СГ порівняно з показником пацієнтів без СГ виявлено не було. Натомість у групі молодих пацієнтів із СГ частота цих ускладнень була набагато вищою, ніж у групі без СГ [11]. Тобто, вік і рівень ТТГ, можливо, є одними з тих предикторів, які визначають більший ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із СГ.

Метою даної роботи було дослідження ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ, наявності атеросклеротичних бляшок у ЗСА, показника кісточно-плечового індексу) та ССР у жінок із гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Обстежено 134 жінки з ГХ II стадії 1-2-го ступеня, середній вік — $56,8 \pm 0,5$ року, з них 120 мали надмірну масу тіла або ожиріння I ступеня (середній ІМТ — $31,9 \text{ кг/м}^2$). 1). Тривалість ГХ у групах значуще не різнилася й у середньому склала $11,1 \pm 5,1$ р. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів 2013 року та рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.). Середній АТ за даними офісного вимірювання складав по групах: 1-ша — САТ $153,5 \pm 4,6$ мм рт. ст. і ДАТ $92,2 \pm 2,3$ мм рт. ст.; 2-га — $148,5 \pm 2,1$ мм рт. ст. і $88,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. відповідно; 3-я — $159,1 \pm 2,8$ мм рт. ст. і $97,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. відповідно; 4-та — $144,2 \pm 1,9$ мм рт. ст. і $79,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. відповідно.

Залежно від функції ЩЗ було сформовано чотири групи хворих: 1-ша — 33 жінки з ГХ і вперше виявленим СГ (середній вік

$57,6 \pm 1,0$ року, рівень ТТГ $5,50 \pm 0,24$ мОд/л, вільного тироксину — $vT_4 1,53 \pm 0,03$ пг/мл; 2-га — 32 жінки з ГХ (середній вік $55,8 \pm 1,4$ року, терапія левотироксином з приводу СГ — препарат Euthyrox® (Merck KGaA, Germany) у середній дозі $76,9 \pm 6,8$ мкг/добу, усі жінки на момент залучення до дослідження досягли евтиреоїдного стану (рівень ТТГ $2,16 \pm 0,26$ мОд/л, $vT_4 1,16 \pm 0,09$ пг/мл; 3-тя — 34 жінки з ГХ і вперше виявленим маніфестним гіпотиреозом (МГ), (середній вік $57,1 \pm 0,8$ року, рівень ТТГ $10,9 \pm 1,2$ мОд/л, $vT_4 0,48 \pm 0,09$ пг/мл; 4-та — 35 жінок із ГХ без патології ЩЗ (середній вік $56,7 \pm 1,0$ року, рівень ТТГ $1,60 \pm 0,14$ мОд/л, $vT_4 1,16 \pm 0,26$ пг/мл.

Визначення рівня глюкози в сироватці венозної крові проводили натще ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія). Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ендокринологів 2014 р нормоглікемією натще вважали показник $<5,6$ ммоль/л, за глікемії $\geq 5,6$ ммоль/л але <7 ммоль/л діагностували порушення толерантності до глюкози (ПТГ), за глікемії ≥ 7 ммоль/л — цукровий діабет (ЦД). За результатами перорального глюкозотолерантного тесту через 2 години після приймання 75 мг глюкози нормальною вважали глікемію $<7,8$ ммоль/л, ПТГ діагностували за глікемії $\geq 7,8$ ммоль/л але $<11,1$ ммоль/л, ЦД — $\geq 11,1$ ммоль/л. Визначали вміст інсуліну в сироватці венозної крові натще імуноферментним методом (набір DRG Insulin ELISA, Німеччина). Інсулінорезистентність (ІР) оцінювали за індексом НОМА, який розраховували за формулою: $\text{НОМА} = \text{інсулін} \times \text{глюкоза} / 22,5$. За індексу НОМА $\geq 2,77$ діагностували ІР. Вивчення ліпідного обміну включало визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) у сироватці венозної крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія). Фракції ХС ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedwald.

Критеріями встановлення діагнозу СГ були нормальний рівень vT_4 ($0,8-1,8$ нг/мл) і помірно підвищений рівень ТТГ — $4,01-10,0$ мОд/л. Критеріями встановлення діагнозу мГ було значне підвищення рівня ТТГ — по-

над 10 мОд/л або помірне підвищення вмісту ТТГ (4,01-10 мОд/л) на тлі зниженого рівня вТ₄ [16]. Визначення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, кісточно-плечового індексу (КПІ) та дослідження сонних артерій проводили на ультразвуковому діагностичному апараті Omnia № FAE0172 (Siemens Medical Inc., США). ЕЗВД встановлювали згідно з Рекомендаціями з ультразвукової оцінки ЕЗВД плечової артерії. КПІ вираховували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів. Сонні артерії досліджували згідно з Консенсусом Американського товариства ехокардіографістів 2008 р.: товщину КІМ ЗСА розраховували як середнє значення трьох вимірювань, які здійснювали на відстані 1 см від біфуркації ЗСА на задній стінці [15]. Товщину КІМ окремо вимірювали для правої та лівої ЗСА, нормальним вважали показник до 0,9 мм, а значення від 0,9 мм до 1,3 мм оцінювали як потовщення КІМ. З метою виявлення атеросклеротичних бляшок проводили ультразвукове обстеження екстракраніальних відділів сонних артерій на всій довжині сонних артерій, атеросклеротичну бляшку діагностували за товщини КІМ понад 1,3 мм або якщо вона на 50% перевищувала товщину прилеглих ділянок. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із профілактики серцево-судинних захворювань 2016 р. усім жінкам визначали загальний ССР з використанням стандартної шкали SCORE для країн із високим ССР [10].

Статистична обробка отриманих результатів передбачала створення бази даних і статистичний аналіз за допомогою програми SPSS v.17.0. Залежно від нормальності розподілу вибірки відмінності між двома групами визначали за допомогою t-тесту або U-критерію Манна-Уїтні, а кореляційний аналіз проводили за методами Пірсона або Спірмена. Відмінності вважали значущими за $p < 0,05$. Отримані результати представлено як $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка середнього арифметичного.

Результати та їх обговорення

Дослідження вуглеводного обміну не виявило вірогідних відмінностей між групами за рівнями глюкози, тоді як за вмістом інсуліну та

індексом НОМА встановлено більш виражену ІР у групах із гіпотиреозом. У 1-й групі хворих із вперше виявленим СГ індекс НОМА становив $3,17 \pm 0,18$, що вірогідно перевищувало показник жінок 4-ї групи без патології ЩЗ ($2,51 \pm 0,11$) і жінок 2-ї групи з медикаментозно компенсованою функцією ЩЗ ($2,40 \pm 0,19$). У 2-й групі з компенсованою функцією ЩЗ виявлено найменший індекс НОМА — $2,40 \pm 0,19$ і відсутність ІР. Найвищу частоту ІР відзначено в 3-й групі (МГ) — 88,2%, що може свідчити про наявність тісного патогенетичного зв'язку гіпофункції ЩЗ із розвитком ІР. Гормони ЩЗ справляють виражений вплив на гомеостаз глюкози. Цей вплив полягає в змінах рівня інсуліну та контрінсулінових гормонів у крові, абсорбції глюкози в кишечнику, продукції глюкози печінкою й утилізації її периферичними тканинами. У периферичних тканинах (м'язовій і жировій) тиреоїдні гормони контролюють процеси транспорту та утилізації глюкози, за гіпотиреозу ці процеси сповільнено, що може призводити до розвитку ІР.

За результатами визначення ліпідного профілю встановлено, що середні рівні ЗХС і ХС-ЛПНЩ перевищували цільові в усіх групах (табл. 1). У 1-й і 3-й групах, із вперше виявленими СГ і МГ, відзначено вірогідно ($p < 0,01$) вищі рівні ЗХС і ХС-ЛПНЩ, ніж у 4-й групі. Не виявлено вірогідних відмінностей між групами за рівнями ТГ і ХС-ЛПВЩ. Варто зазначити, що в 1-й групі жінок, із вперше виявленим СГ, порівняно з 2-ю групою, з компенсованою функцією ЩЗ, частіше виявляли підвищені рівні ЗХС ($> 5,0$ ммоль/л) і ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л) — 90,9% і 87,9% випадків

Таблиця 1. Показники вуглеводного та ліпідного профілю в обстежених ($M \pm m$)

Показник	Група			
	1	2	3	4
Глікемія натще, ммоль/л	$5,16 \pm 0,15$	$5,08 \pm 0,13$	$5,33 \pm 0,23$	$5,08 \pm 0,07$
Інсулін, мОд/мл	$13,53 \pm 1,18^*$	$10,50 \pm 1,08$	$17,66 \pm 1,97^*$	$11,19 \pm 0,19$
НОМА, ум. од.	$3,17 \pm 0,18^*$	$2,40 \pm 0,19$	$4,08 \pm 0,26^*$	$2,51 \pm 0,11$
ЗХС, ммоль/л	$6,89 \pm 0,22$	$5,88 \pm 0,17$	$7,66 \pm 0,24^*$	$5,85 \pm 0,18$
ТГ, ммоль/л	$1,43 \pm 0,10$	$1,36 \pm 0,11$	$1,57 \pm 0,10$	$1,52 \pm 0,14$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	$1,43 \pm 0,03$	$1,44 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,03$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	$4,43 \pm 1,22^*$	$3,81 \pm 0,14$	$5,60 \pm 0,19^*$	$3,72 \pm 0,17$

Примітка: * — вірогідна різниця з показником 4-ї групи ($p < 0,01$).

Оригінальні дослідження

проти 62,9% і 57,1% відповідно. Зміни в ліпідному спектрі пояснюються тим, що на тлі гіпотиреозу знижується активність печінкової ліпопротеїнліпази, погіршується транспорт та виведення атерогенних ліпідів із жовчю. Водночас відбувається порушення структури ХС-ЛПВЩ та апоА1, знижуються кількість і чутливість рецепторів до ХС-ЛПНЩ у гепатоцитах, що призводить до зниження печінкової екскреції ХС і подальшого підвищення вмісту ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПДНЩ.

З огляду на те, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) має тісний асоціативний зв'язок із розвитком атеросклеротичного процесу, одним із завдань роботи було дослідження ЕД шляхом визначення ЕЗВД плечової артерії. Встановлено, що жінки всіх груп, крім 2-ї, характеризувалися зменшенням середніх показників ЕЗВД від нормативних на 10%. Найнижчі показники ЕЗВД реєстрували в жінок 3-ї та 1-ї груп (6,4±1,1% і 7,8±1,0% відповідно), а найвищі — у жінок 2-ї групи, з компенсованою функцією ЩЗ (12,2±0,9%). Показник ЕЗВД у 1-й групі був вірогідно ($p<0,05$) нижчим, ніж у жінок 4-ї групи, без патології ЩЗ — 7,8±1,0% проти 9,8±1,2%. Дослідження ЕЗВД встановило, що ЕД (ЕЗВД<10%) мали більшість жінок із гіпофункцією ЩЗ, причому найчастіше ЕД діагностували в групі МГ (табл. 2). Частота виявлення ЕД у групі жінок із СГ була вірогідно ($p<0,05$) вищою, ніж в обстежених 4-ї (жінки без патології ЩЗ) і 2-ї груп (жінки з медикаментозно компенсованим гіпотиреозом). Привертає увагу відсутність значущої різниці в частоті ЕД між групою жінок, які приймали левотироксин, та евтиреоїдною групою, що підтверджує дані про позитивний вплив замісної терапії левотироксином на функцію ендотелію в пацієнтів із СГ [17]. Отже, результати дослідження свідчать про наявність зв'язку СГ із розвитком ЕД, механізм якої пов'язують із підвищенням у плазмі рівнів окислених

ЛПНЩ та пошкоджувальною дією імунних комплексів на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) на ендотелій судинної стінки.

З метою визначення товщини КІМ ЗСА і наявності атеросклеротичних бляшок усім пацієнтам провели ультразвукове дуплексне сканування сонних артерій. Середні показники перевищували нормативні (0,9 мм) в усіх групах, проте найбільшою була товщина КІМ ЗСА в жінок із вперше виявленими СГ і МГ — 0,98±0,04 мм і 1,09±0,05 мм відповідно, тоді як показник у групі жінок з евтиреозом був вірогідно ($p<0,05$) нижчим — 0,83±0,04 мм. Крім цього, відзначено різницю і в частоті його потовщення. Найчастіше наявність потовщення КІМ ЗСА фіксували в групах жінок із СГ і МГ — 66,7% і 76,5% відповідно, частота в 4-й групі була найменшою — 45,7%. Привертає увагу вірогідно ($p<0,05$) менша товщина КІМ ЗСА у 2-й групі жінок, із СГ на тлі застосування левотироксину, порівняно з показником 1-ї групи, жінок із вперше виявленим СГ — 0,87±0,03 мм проти 0,98±0,04 мм. Під час ультразвукового дослідження, крім вимірювання товщини КІМ у ділянці біфуркації ЗСА, проводили сканування шийного відділу сонних артерій із метою виявлення атеросклеротичних бляшок. Найчастіше атеросклеротичні бляшки виявляли в 3-й групі, із МГ — 55,9%, а найрідше — у групі з евтиреозом — 31,4%. У жінок 1-ї групи частота атеросклеротичних бляшок була вірогідно ($p<0,05$) вищою, ніж у пацієток 4-ї групи — 45,5% проти 31,4%, нижчою порівняно з 3-ю групою (55,9%) і не відрізнялася від показника жінок, які приймали левотироксин (43,8%).

Для виявлення атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок усім жінкам визначали КПІ. Середні показники КПІ в усіх групах були в межах норми (від 0,9 до 1,4). Вірогідно ($p<0,01$) нижчими вони були в групах жінок із МС або СГ порівняно з групою жінок без дисфункції ЩЗ — 0,97±0,03 і 1,07±0,02 відповідно проти 1,16±0,02. Лише в 2 жінок 1-ї групи КПІ був меншим від 0,9, що можна пояснити відносно молодим віком жінок, адже, за даними літератури, основна частка уражень артерій нижніх кінцівок припадає на вік понад 65 років. Натомість нижчі показники КПІ в жінок із гіпотиреозом можуть свідчити про наявність більш вираженого периферичного

Таблиця 2. Частота ендотеліальної дисфункції та ураження артерій (%) в обстежених

Порушення	Група			
	1	2	3	4
ЕЗВД<10%	54,5*	40,6*	79,4*	42,9
Потовщенням КІМ	66,7*	56,3*	76,5*	45,7
Бляшки в сонних артеріях	45,5*	43,8*	55,9*	31,4
КПІ<0,9	6,1	6,3	8,8	5,7

Примітка: * — вірогідна різниця з показником 4-ї групи ($p<0,01$).

атеросклерозу, що деякі автори пов'язують із розвитком атерогенної дисліпідемії [17, 21].

З метою виявлення зв'язку між СГ і серцево-судинними ЧР проведено кореляційний аналіз зв'язку між рівнями ТТГ, показниками ліпідограми, ЕЗВД і ранніми маркерами атеросклерозу (рис.).

Найбільшу кореляцію вмісту ТТГ виявлено з рівнями ЗХС ($p < 0,01$) і ХС-ЛПНЩ ($p < 0,01$), що підтверджує наявність прямого патогенетичного впливу підвищеного рівня ТТГ на розвиток атерогенної дисліпідемії.

Останнім етапом роботи стала стратифікація загального ССР за допомогою шкал SCORE з урахуванням ранніх маркерів атеросклерозу в групах обстеження. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, залежно від ризику фатальних ускладнень жінок відносили до однієї з чотирьох груп ризику — низького, помірнього, високого або дуже високого (табл. 3). Найчастіше високий ризик визначали в групах жінок із вперше виявленими СГ або МГ. Пацієнтів із дуже високим ССР

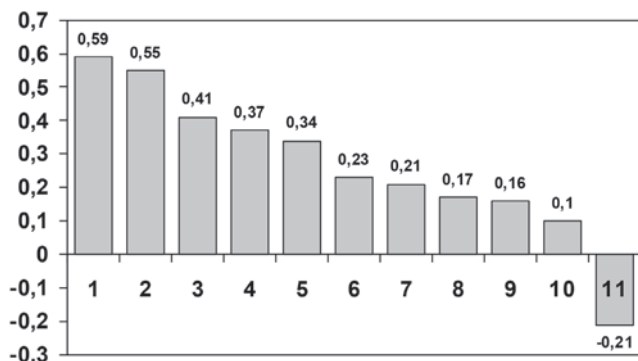


Рис. Коефіцієнти залежності рівнів ТТГ у жінок із МС і ГХ: 1 — ЗХС, 2 — ХС-ЛПНЩ, 3 — індекс НОМА, 4 — наявність ЕД, 5 — наявність потовщення КІМ ЗСА, 6 — товщина КІМ ЗСА, 7 — показник ЕЗВД, 8 — ТГ, 9 — наявність бляшок у сонних артеріях, 10 — ХС-ЛПВЩ, 11 — КПІ.

Таблиця 3. Стратифікація загального серцево-судинного ризику за допомогою шкал SCORE з урахуванням ранніх маркерів атеросклерозу (%)

Шкала	Ризик	Група			
		1	2	3	4
SCORE	низький (SCORE < 1%)	0	0	0	0
	помірний (1% ≤ SCORE < 5%)	63,6	87,5	50	88,6
	високий (5% ≤ SCORE < 10%)	36,4	12,5	50	11,4
	дуже високий (SCORE ≥ 10%)	0	0	0	0
SCORE +	низький (SCORE < 1%)	0	0	0	0
УЗД судин	помірний (1% ≤ SCORE < 5%)	24,3	56,2	38,2	62,9
	високий (5% ≤ SCORE < 10%)	24,2	0	0	2,9
	дуже високий SCORE ≥ 10%)	51,5	43,8	61,8	34,3

за стандартною шкалою SCORE в усіх групах виявлено не було.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із профілактики серцево-судинних захворювань 2016 р. пацієнтів, які мають ознаки атеросклеротичного ураження периферичних артерій (атеросклеротична бляшка за даними УЗД сонних артерій, зниження КПП < 0,9), необхідно відносити до груп високого та дуже високого ризику. Тому після врахування даних УЗД периферичних артерій відсоток пацієнтів із високим і дуже високим ризиком у 4-й групі жінок, без патології ЩЗ, збільшився з 11,4% до 37,2%, у 2-й групі, з компенсованою функцією ЩЗ на тлі приймання левотироксину (Euthyrox®, Merck KGaA, Germany) — з 12,5% до 43,8%, у 1 групі, із вперше виявленим СГ — з 36,4% до 75,7% та із вперше виявленим МГ — з 50,0% до 61,8%.

Отже, жінки із ГХ і наявністю як субклінічного, так і маніфестного гіпотиреозу характеризуються більшими проявами та частішим виявленням ІР та атерогенних дисліпідемій, ЕД, вірогідно більшими показниками товщини КІМ ЗСА та меншими значеннями КПП, вірогідно частішим виявленням атеросклеротичних бляшок, що свідчить про значний атерогенний потенціал гіпофункції ЩЗ ще на передклінічній стадії та необхідність вирішення питання про призначення терапії левотироксином для запобігання прогресуванню атеросклеротичного процесу.

Висновки

1. У жінок із ГХ наявність СГ поглиблює атерогенні зсуви за рахунок дисліпідемії та ІР, про що свідчить вища частота підвищених рівнів ЗХС і ХС-ЛПНЩ, а також ІР у них порівняно з групою жінок без порушень функції ЩЗ.
2. Наявність СГ у жінок із ГХ супроводжується більш вираженими ознаками сурогатних маркерів атеросклерозу (зниження ЕЗВД, потовщення КІМ, збільшення частоти атерогенних бляшок, зменшення КПП).
3. У жінок із ГХ і СГ найсильніший кореляційний зв'язок виявлено між рівнями ТТГ і ЗХС і ХС-ЛПНЩ, що підтверджує патогенетичне значення СГ у розвитку атерогенної дисліпідемії. Розподіл кореляцій-

Оригінальні дослідження

них зв'язків між ТТГ і проаналізованими характеристиками в порядку поступового зменшення сили зв'язку виглядає так: ЗХС > ХС-ЛПНЩ > наявність ЕД > наявність потовщення КІМ ЗСА > товщина КІМ ЗСА > індекс НОМА > показник КПП > показник ЕЗВД.

4. У жінок із ГХ наявність СГ і МГ, на відміну від пацієнтів із ГХ на тлі приймання левотироксину (Euthyrox®, Merck KGaA, Germany) та без патології ЩЗ супроводжується більшою частотою виявлення пацієнтів із високим ССР за допомогою стандартної шкали SCORE. Додаткове визначення ранніх маркерів атеросклерозу (КІМ і КПП) підвищує кількість осіб груп високого та дуже високого ризику серед когорти хворих на ГХ із вперше виявленим СГ.

Довідка

Оригінальний левотироксин Еутирокс виробництва компанії Merck KGaA, Німеччина представлений ТОВ «Такеда Україна» — єдиний в Україні левотироксин, зареєстрований в шести дозуваннях — 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг та 150 мкг, що спрощує підбір дози пацієнтам з гіпотиреозом залежно від індивідуальної потреби. Доза замісної терапії оригінальним препаратом Еутирокс, згідно інструкції для медичного застосування розраховується індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Оцінка ефективності лікування заснована на визначенні рівня ТТГ, який повинен бути в межах нормальних величин. У більшості випадків лікування починається з призначення повної розрахованої дози левотироксину, за винятком літніх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, для яких безпечним буде поступове (кожні 2 тижні) збільшення дози з 12,5 мкг / добу до підтримуючої під регулярним контролем рівня гормонів щитоподібної залози. (Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06).

Список використаної літератури

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. — К., 2013. — 239 с. (Kovalenko V.M., Kornatsky V.M. Regional medical and social problems of cardiovascular diseases. Dynamics and analysis. — Kyiv, 2013. — 239 p.)
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сиренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. — К.: Моріон, 2016. — С. 53-59. (Kovalenko V.M., Lutay M.I., Sirenko Yu.M., Sychov O.S. Cardiovascular disease. Classification, standards, diagnosis, and treatment. — Kyiv: Morion, 2016. — P. 53-59.)
3. Зубкова С.Т. Сердечно-сосудистые нарушения при субклинических изменениях функции щитовидной железы // Здоров'я України. — 2015. — Тематич. № 1 березень: Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. — С. 29-31. (Zubkova S.T. Cardiovascular disorders in subclinical changes of thyroid function // Zdorov'ya Ukrainy. — 2015. — Tematychn. № 1 berezen': Diabetologiya. Tiroeyidologiya. Metabolichni rozlady. — P. 29-31.)
4. Митченко Е.І., Колесник Т.В. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины // Здоров'я України — 2014. — № 10 (335). — С. 20-21. (Mitchenko E.I., Kolesnik T.V. Actual aspects of cardiovascular risk in city population of Ukraine // Zdorov'ya Ukrainy. — 2014. — № 10 (335). — P. 20-21.)
5. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of sub-clinical thyroid dysfunction // Endocr. Rev. — 2008. — Vol. 29, № 1. — P. 76-131.
6. Cabral M.D., Teixeira P.F.S., Silva N.A.O., Morais F.F.C., Soares D.V., Salles E., Henriques J.M., Leite S.P., Montenegro C.A.B., Vaisman M. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2009. — Vol. 42, № 5. — P. 426-432.
7. Canaris G., Manowitz N., Mayor G. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526-534.
8. Collet T.H., Gussekloo J., Bauer D.C., den Elzen W.P., Cappola A.R., Balmer P., Iervasi G., Åsvold B.O., Sgarbi J.A., Völzke H., Gencer B., Maciell R.M., Molinaro S., Bremner A., Luben R.N., Maisonneuve P., Cornuz J., Newman A.B., Khaw K.T., Westendorp R.G., Franklyn J.A., Vittinghoff E., Walsh J.P., Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // Arch. Intern. Med. — 2012. — Vol. 172, № 10. — P. 799-809.
9. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R. A Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 257-265.
10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37, № 29. — P. 2315-2381.
11. Garin M.C., Arnold A.M., Lee J.S., Tracy R.P., Cappola A.R. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 99, № 4. — P. 1220-1226.
12. Gang Chen, Juan Wu, Yinghua Lin, Baoying Huang, Jin Yao, Gang Chen, Qiqin Jiang, Junping Wen, Lixiang Lin. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, b-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China // Eur. J. Endocrinol. — 2010. — Vol. 163. — P. 775-782.
13. Mya M., Aronow W. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary arterial disease in older persons // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. — 2002. — Vol. 57. — P. 658-659.

14. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk indicator for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 270-278.
15. Stein J.H., Korcarz S.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall Ch.B., Mohler E.R., S.S. Najjar, Rembold Ch.M., Post W.S. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine // *J. Amer. Society Echocardiography.* — 2008. — Vol. 21, № 2. — P. 93-111.
16. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., Meinders A.E., Frolich M., Westendorp R.G. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, № 21. — P. 2591-2599.
17. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172, № 10. — P. 811-817.
18. Rodondi N., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, № 6. — P. 2267-2269.
19. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E., de Rekeneire N., Satterfield S., Harris T.B., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165, № 21. — P. 2460-2466.
20. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 6. — P. 1962-1969.
21. Vahab Fatourehchi. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84, № 1. — P. 65-71.
22. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley E.J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1995. — Vol. 43, № 1. — P. 55-68.

(Надійшла до редакції 02.11.2016)

Ранние маркеры атеросклероза и сердечно-сосудистый риск у женщин с гипертонической болезнью на фоне гипотиреоза

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

ГУ «ННЦ Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАН України

Резюме. С целью изучения связи субклинического гипотиреоза (СГ) с маркерами атеросклероза и ССР обследованы 134 женщины (средний возраст 56,8±0,5 года) с гипертонической болезнью, которые в зависимости от функции ЩЖ сформировали 4 группы: с впервые выявленным СГ, скомпенсированным гипотиреозом на фоне приема левотироксина, с впервые выявленным мг и без дисфункции ЩЖ. **Результаты.** Установлено достоверно более высокую частоту утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у женщин с СГ по сравнению с эутиреоидными пациентами — 66,7% против 45,7% и 45,5% против 31,4% соответственно; низкие показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) — 1,07±0,02 против 1,16±0,02. По стандартной шкале SCORE высокий и очень высокий ССР обнаружен у 36,4% женщин с ГБ и МС на фоне СГ, в то время как учет данных УЗИ сонных артерий и ЛПИ увеличивает процент обнаружения до 75,7%. **Выводы.** Подтвержден неблагоприятный эффект СГ на ранние маркеры атеросклероза и ССР

у женщин с артериальной гипертензией. Гипотиреоз имеет связь с повышенными уровнями ОХС, ХС-ЛПНП, утолщением КИМ, снижением ЛПИ. Женщины с артериальной гипертензией и СГ на фоне терапии левотироксином имеют лучший профиль липидов и более низкий ССР по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией и СГ без заместительной терапии левотироксином.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, лодыжечно-плечевой индекс, комплекс интима-медиа, периферический атеросклероз, субклинический гипотиреоз.

Early markers of atherosclerosis and cardiovascular risk in women with hypertensive disease against the background of hypothyroidism

O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, M.V. Gvozdyk

SI «National Scientific Center of M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Aim — to study the early markers of atherosclerosis (intima-media thickness, presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries, and ankle-brachial index) and cardiovascular risk in women with hypertensive disease and hypothyroidism. **Methods.** 134 women (mean age 56.8 ± 0.5 years) with hypertensive disease were examined for studying the relationship between subclinical hypothyroidism (SH) and markers of atherosclerosis and cardiovascular risk. 4 groups of patients were formed depending on thyroid function: with newly diagnosed SH, with compensated hypothyroidism against the background of levothyroxine taking, with newly diagnosed manifested hypothyroidism, and without thyroid dysfunction.

Results. Significant higher frequency of the intima-media thickness, and prevalence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries of hypothyroid women comparing to euthyroid patients — 66.7% vs 45.7% and 45.5% vs 31.4%; and low indicators of ankle-brachial index — 1.07±0.02 vs 1.16±0.02 were established respectively. The high and very high risk was found in 36.4% women with hypertensive disease and manifested hypothyroidism against the background of SH by SCORE scale while the percent of detection is increased by 75.7% with accounting ultrasound data of the carotid arteries and ankle-brachial index. **Conclusion.** Adverse effect of SH on early markers of atherosclerosis and cardiovascular risk in women with hypertensive disease was confirmed. Hypothyroidism was associated with increased level of total cholesterol, LDL-cholesterol, intima-media thickness, and decreased ankle-brachial index. Women with arterial hypertension and SH against the background of levothyroxin treatment have the better lipids profile and lower cardiovascular risk comparing to patients with arterial hypertension and SH without levothyroxine replacement therapy.

Keywords: hypertensive disease, endothelial dysfunction, ankle-brachial index, intima-media complex, peripheral atherosclerosis, subclinical hypothyroidism.

Стаття друкується за підтримки ТОВ «Такеда-Україна»
UA/XMP/1116/0222