

О.Ю. Михайленко, С.Т. Зубкова

ГОМОЦИСТЕЇН ЯК ЧИННИК КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", Київ

ВСТУП

Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) є одним із найчастіших захворювань ендокринної системи і ризиком серцево-судинних ускладнень [1, 2]. За даними МОЗ України, за останні 5 років захворюваність на патологію ЩЗ у нашій країні збільшилась у 5 разів. Одним із таких найчастіших захворювань ЩЗ є гіпотиреоз, який на цей час має комплекс визначених чинників ризику розвитку серцево-судинних пошкоджень. Встановлено зв'язок підвищеного рівня ТТГ із рівнем загального холестерину (ЗгХС), підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), артеріальною гіпертензією [3-5]. Проте ці класичні чинники ризику остаточно не пояснюють динаміку серцево-судинних катастроф за ендокринних захворювань [6], у тому числі за гіпотиреозу.

До потенційних чинників ризику атеросклерозу останнім десятиріччям відносять підвищення концентрації гомоцистеїну (Гц). Гомоцистеїн – сірковмісна кислота, що утворюється у процесі обміну цистеїну. Порушення цих перетворень призводить до підвищення рівня Гц у плазмі крові та виділення з сечею. Цьому сприяє комплекс чинників (недостатність вітамінів групи В і фолатів; генетичні дефекти метаболізму Гц; токсична дія тютюнокуріння та деяких медикаментів; ниркова недостатність тощо) [7, 8, 11, 12]. Майже 80 клінічних і епідеміологічних досліджень підтвердили, що рівень Гц є одним із головних, значущих і самостійних чинників ризику раннього розвитку й швидкого прогресування атеросклерозу та тромбозу коронарних, церебральних і периферичних артерій і може бути прогностичним маркером летальності. Збільшення концентрації Гц є цитотоксичним: пошкоджуючи стінки судин, він робить їхню поверхню рихлою, що полегшує відкладення холестерину та Са на цю поверхню. Він підвищує тромбоутворення, стимулюючи агрегацію тромбоцитів і порушуючи функцію тканинного активатора плазміногену, сприяє поєднанню ліпопротеїнів із фібрином, а також інгібує функцію

антикоагулянтів, таких як антитромбін III і протеїн С [7-12].

Взаємозв'язок рівня Гц зі збільшенням ризику серцево-судинної патології встановлено фремінгемським дослідженням [12, 13]. Показано, що гипергомоцистеїнемія (ГГц) – незалежний модифікований чинник ризику серцево-судинних захворювань, порівнюваний, хіба що, з гіперхолестеринемією, тютюнокурінням та артеріальною гіпертензією [7]. Підвищення рівня Гц на 5 мкмоль/л призводить до зростання ризику атеросклеротичного пошкодження судин на 80% у жінок і на 60% у чоловіків. Підвищення рівня Гц дослідники виявляють у 13-47% хворих на ішемічну хворобу серця та вважають критерієм, який є передумовою розвитку гострих епізодів серцево-судинних ускладнень [7, 12-14, 17].

На сучасному етапі діагностики та лікування серцево-судинних захворювань дії лікарів спрямовуються на реалізацію первинної профілактики, що досягається виявленням та усуненням широкого спектра умов розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз, що поліпшуватиме якість життя пацієнтів, запобігатиме ускладненням.

Отже, метою дослідження було визначення рівня гомоцистеїну у хворих на гіпотиреоз залежно від наявності артеріальної гіпертензії та зіставлення його з рівнями ЗгХС, ТТГ і показниками стану сонних артерій (діаметр, наявність деформацій та атеросклеротичних бляшок).

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 104 пацієнти віком від 17 до 75 років, серед яких 39 хворих мали гіпотиреоз, що розвинувся на тлі аутоімунного тиреоїдиту, після тиреоїдектомії або був спонтанним. У 31 пацієнта гіпотиреоз був асоційований з артеріальною гіпертензією (АГ).

Для аналізу результатів пацієнтів було розподілено на 4 групи. Першу групу сформували хворі (31 особа) з АГ ($160,6 \pm 4,41$ / $97,41 \pm 1,76$ мм рт. ст.) на тлі гіпотиреозу, середній

вік яких становив $58,45 \pm 1,62$ року. До другої групи увійшли 8 пацієнтів із гіпотиреозом без АГ (середній тиск – $107 \pm 3,92/70 \pm 1,88$ мм рт. ст.), середній вік – $43,5 \pm 3,58$ року. До третьої групи увійшли 34 пацієнти з АГ ($160 \pm 3,74 / 97 \pm 2,16$ мм рт. ст.) на тлі евтиреозу, середній вік – $54,44 \pm 2,23$ року. Четверту групу (31 особа) склали практично здорові люди, які перебували на спостереженні з різних причин, їх середній вік – $43,12 \pm 2,31$ року, АТ – $108 \pm 1,65 / 69 \pm 1,24$ мм рт. ст. Індекс маси тіла був підвищеним (значення норми у межах ІМТ $17,9-24,9$ кг/м²) у пацієнтів 1-ї і 3-ї груп.

Хворі з АГ (65 осіб) приймали гіпотензивну терапію. 39 пацієнтів зі 104 приймали замісну гормонотерапію (еутирокс або L-тироксин у дозі від 25 мкг до 150 мкг).

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові було визначено імуноферментним методом. УЗД щитоподібної залози виконано на апараті Philips IU 22. Функцію ЩЗ оцінювали за рівнями тиреоїдних гормонів (ТТГ, Т₃ віль., Т₄ віль.), визначеними імунохемилюмінесцентним методом. Структуру та гемодинаміку сонних артерій визначали методом дуплексного сканування (ДС) екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин. Дослідження було здійснено на апараті УЗД Philips IE 33 із використанням ультразвукових датчиків лінійного формату 5-10 МГц. Обстежували загальні сонні артерії (ЗгСА), зовнішні сонні артерії (ЗСА), внутрішні сонні артерії (ВСА) в екстракраніальних відділах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз величин рівня Гц у плазмі крові пацієнтів досліджуваних груп встановив його коливання від 5,0 мкмоль/л до 20 мкмоль/л і збільшення середніх значень у хворих 2-ї групи (з гіпотиреозом) на 12,6% і 3-ї (лише з наявністю артеріальної гіпертензії) – на 12,3% порівняно з

середніми значеннями контрольної 4-ї групи (табл. 1). Рівень Гц у хворих 1-ї групи також був більшим на 11,2%, але ця різниця не набула статистичної вірогідності. Підвищення рівня Гц понад середній показник контрольної групи ($7,42 \pm 0,43$ мкмоль/л) спостерігали у 33%, 50%, 44% хворих 1-3-ї груп відповідно.

Є повідомлення, що збільшення Гц на 5 мкмоль/л підвищує ризик серцево-судинних захворювань і загальної смертності в 1,3-1,7 рази [17].

Щодо референтних значень рівня Гц у плазмі крові у літературі існують розбіжності. На думку одних авторів [7, 12], нормальними можна вважати його коливання у межах 5-15 мкмоль/л, за даними інших – у межах 9-11 мкмоль/л [21]. Якщо порівняти отримані нами рівні Гц у хворих на гіпотиреоз із референтними величинами у межах 9-11 мкмоль/л, то такі величини ми виявили у 25,8%, 40,0% та у 35,48% хворих обстежених груп відповідно. Середні значення Гц у хворих цих груп були вищими за 11,0 мкмоль/л та асоціювалися у пацієнтів із гіпотиреозом із підвищеним рівнем ТТГ і в обстежених 1-ї та 3-ї груп із підвищеним ЗгХС (табл. 2).

За даними різних досліджень, підвищені рівні Гц спостерігаються у 13-47% хворих із серцево-судинними захворюваннями [14, 17, 20]. Частіше ГГц виявляється на тлі гострих серцево-судинних подій (інфаркт, інсульт). ГГц відносять до маркерів розвитку ІХС. У чоловіків із рівнем Гц понад 12% спостерігається підвищення ризику серцевих нападів у 3 рази. 10% ризику коронарної хвороби серця у загальній популяції пов'язано з ГГц. Гц справляє токсичний вплив на ендотелій судин, підсилює адгезію тромбоцитів, ініціює каскад запальних реакцій, знижує активність антитромбіну III й ендогенного гепарину, пригнічує активацію протеїнів С і S, які справляють антикоагулянтну дію.

Таблиця 1

Показники, асоційовані з артеріальною гіпертензією

Показник	1-а група n=31	2-а група n=8	3-я група n=34	4-а група n=32
ІМТ, кг/м ²	$31,20 \pm 0,72^*$	$23,20 \pm 1,13$	$32,20 \pm 1,13^*$	$24,10 \pm 0,64$
ТТГ, мОД/л	$8,33 \pm 1,15^*$	$8,15 \pm 2,35^*$	$1,52 \pm 0,13$	$1,91 \pm 0,20$
ЗгХС, ммоль/л	$6,04 \pm 0,23^*$	$4,09 \pm 0,39$	$5,76 \pm 0,25^*$	$4,85 \pm 0,35$
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$8,63 \pm 0,63$	$9,40 \pm 1,14^*$	$9,22 \pm 0,59^*$	$7,42 \pm 0,43$

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла, ТТГ – тиреотропний гормон, ЗгХС – загальний холестерин; * – вірогідна різниця з показниками 4-ї групи ($p < 0,05$); 1-а група – хворі на гіпотиреоз у поєднанні з АГ, 2-а група – пацієнти з гіпотиреозом, 3-я група – хворі на АГ, 4-а група – контрольна.

Рівні Гц, ТТГ, ЗгХС у хворих із вмістом Гц понад межу референтних значень

Група	Гц, мкмоль/л	ТТГ, мЛОД/л	ЗгХС, ммоль/л
1-а	11,96±1,13*	7,76±1,56*	6,25±0,41*
2-а	11,50±0,98*	8,28±2,35*	4,10±0,32
3-я	11,91±1,38*	1,74±0,38	5,88±0,28*
4-а	7,83±0,48	2,79±0,20	3,80±0,31

Примітка: визначення груп аналогічне таблиці 1; * – вірогідна різниця з контрольною 4-ю групою ($p < 0,05$).

Зміни рівня Гц в обстежених відбувалися на тлі підвищеного рівня ТТГ. У групі хворих з АГ на тлі гіпотиреозу та у групі хворих на гіпотиреоз без АГ середній рівень ТТГ перевищував верхню межу референтного значення норми майже у 2 рази (референтні значення – 0,17-4,05 мЛОД/л) і був значно вищим за величини контрольної групи (див. табл. 1). Тобто, підвищення рівня гомоцистеїну відбувалося на тлі декомпенсації гіпотиреозу. Середній показник ЗгХС був також підвищеним у пацієнтів 1-ї і 3-ї груп. Рівень ЗгХС понад 4,5 ммоль/л свідчить про наявність серцево-судинного ризику.

Отже, ГГц за гіпотиреозу й АГ виявлялись на тлі підвищених рівнів ТТГ і ЗгХС. Тобто, спостерігалась сукупність трьох чинників ризику одночасно. Необхідно відзначити також, що ГГц виявлялась в осіб віком 60-73 роки з підвищеним ІМТ.

Окрім здійсненого аналізу, порівнювали рівень ГГц з ознаками змін структури сонних артерій, до яких входили деформація судин, наявність атеросклеротичних бляшок (АсБ), зміни діаметра ЗгСА (табл. 3). Згідно з даними доплерографії, деформація сонних артерій у хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, була частішою у 2,5 разу порівняно з контрольною групою та на 18% порівняно з 3-ю групою пацієнтів, що свідчило про порушення еластичності судин. У цій групі обстежених частіше (42,3%) виявлялись атеросклеротичні бляшки, які були розташовані у зоні біфуркації ЗгСА або у гирлі внутрішньої сонної артерії, а у 23% із них були з обох боків. В усіх хворих 2-ї групи деформація артерій також мала місце, АсБ не виявлялись. У 3-й групі деформація судин спостерігалася в 1,5 разу частіше, ніж у контрольній, наявність АсБ відзначали у 24,13% випадків, з яких двобічне розташування було у 20,6% випадків. У 4-й групі деформацію сонних артерій було встановлено у третини обстежених з обох боків, атеросклеротичні бляшки виявлено лише у

10% випадків. Діаметр ЗгСА збільшувався у хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ.

Також було проаналізовано зміни рівня Гц за наявності АсБ разом із показниками ТТГ і ЗгХС залежно від наявності АГ. Встановлено підвищення рівня Гц ($9,53 \pm 1,41$ мкмоль/л) порівняно з його величиною в контрольній групі ($7,23 \pm 0,43$ мкмоль/л, $p < 0,05$). АсБ виявлялись у хворих із гіпотиреозом за рівня Гц від 6 мкмоль/л до 19,10 мкмоль/л. Ці зміни рівня Гц відбувалися на тлі збільшення вмісту ЗгХС ($6,17 \pm 0,40$ ммоль/л, $p < 0,05$) і діаметра загальної сонної артерії ($5,76 \pm 0,10$ мм, у контрольній групі – $5,24 \pm 0,08$ мм, $p < 0,05$).

Фремінгемським дослідженням показано, що ризик розвитку стенозу сонної артерії підвищується залежно від рівня Гц. Так, зі збільшенням вмісту Гц із 9 мкмоль/л до 14 мкмоль/л ризик звуження судин підвищується на 25% [12]. Відзначено також зростання частоти рестенозів у кардіохірургічних хворих із концентрацією Гц у плазмі крові понад 9 мкмоль/л [16]. Ступінь стенозу судин залежить від концентрації Гц. Встановлено, що у хворих на ІХС із рівнем Гц нижчим від 10 мкмоль/л виявляється стеноз коронарних артерій менший від 50%, за рівня Гц 10-15 мкмоль/л стеноз становить 80%, понад 15 мкмоль/л – 90% [13].

Підвищені рівні Хс ЛПНЩ, ТТГ, С-реактивного білка та гомоцистеїну розцінюються як додаткові чинники ризику ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних захворювань [6]. Холестерин і ліпопротеїни низької щільності беруть участь в атерогенезі, виконуючи функцію переносника Гц у формі ЛПНЩ-Гц агрегатів. Гц має прооксидантну активність. Створені в процесі окислення Гц іони ініціюють перекисне окислення ліпідів, що, у свою чергу, стимулює оксидативний стрес і каскад прозапальних реакцій, зменшує синтез NO та його біодоступність і порушує функцію ендотелію [7].

Отже, визначення рівня Гц у хворих на гіпо-

Показники порушення структури сонних артерій

Показники	1-а група, n=26	2-а група, n=5	3-а група, n=29	4-а група, n=20
Діаметр (мм)				
1	5,72±0,10*	5,30±0,11	5,87±0,14*	5,25±0,08
2	5,67±0,09*	5,30±0,06	5,73±0,13*	5,24±0,09
Деформація ЗгСА (%)				
1	76,90	3	58,62	30
2	63,38	3	58,62	35
Кількість АсБ				
1	11	0	7	2
2	6	0	5	2
% стенозу ЗгСА				
1	42,38	0	24,13	10
2	23	0	17,24	10

Примітка: АсБ – атеросклеротична бляшка, ЗгСА – загальна сонна артерія; 1 – права ЗгСА, 2 – ліва ЗгСА; * – вірогідна різниця з 4-ю групою ($p < 0,05$).

тиреоз показало його підвищення порівняно з контрольною групою та референтними значеннями, яке відбувається на тлі збільшеного вмісту ТТГ і ЗгХС, підвищеного ІМТ та асоційовано з атеросклеротичними ознаками загальної сонної артерії (наявність АсБ і збільшення діаметра артерії). Тобто у хворих на гіпотиреоз відзначено на тлі класичних чинників ризику серцево-судинних пошкоджень наявність ГГц, що підтверджує її участь у розвитку серцево-судинних змін. Натомість, враховуючи розбіжність даних літератури відносно частоти ГГц і референтних значень Гц, що відповідають нормі, треба продовжити накопичення спостережень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гіпотиреоз спостерігається підвищення рівня Гц у плазмі крові на 12,6% на тлі декомпенсації захворювання, яке за наявності АГ супроводжується підвищеною масою тіла, збільшенням рівнів ТТГ і ЗгХС. ГГц виявляється у пацієнтів, хворих на гіпотиреоз, віком 60-73 років.

2. За даними доплерографії судин сонної артерії, у більшості хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, наявні деформація судин та у 42,3% випадків – гемодинамічно незначущі (стеноз <50%) атеросклеротичні бляшки. АсБ виявлялись за рівнів Гц у межах від 6 мкмоль/л до 19 мкмоль/л. ГГц спостерігається на тлі підвищеного рівня ЗгХС і збільшення діаметра загальної сонної артерії, які є ознаками наявності атеросклерозу судин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будневский А.В. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология / А.В. Будневский, В.Е. Бурлачок, Г.И. Грекова // Медицинский научный и научно-методический журнал. – 2007. – №38. – С. 85-105.
2. Sylvia Vela B. Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система / В. Sylvia Vela // Новости медицины и фармации. – 2011. – №389. – С. 14-33.
3. Воронцов В.Л. Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом / В.Л. Воронцов, О.И. Смирнова // Клин. вестник. – 1997. – №2. – С. 64-67.
4. Зубкова С.Т. Факторы сердечно-сосудистого риска при гипотиреозе / С.Т. Зубкова, Ю.В. Булдыгина, Е.Ю. Михайленко // Семейная медицина. – 2011. – №4. – С. 31-36.
5. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе / Г.А. Мельниченко, А.Л. Сыркин, В.В. Фадеев [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2004. – Т. 50, №3. – С. 48-51.
6. Подзолков А.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции в зависимости от уровня ТТГ в пределах референтного значения / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – №3. – С. 54-60.
7. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и её клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Онуфриенко // Лаборатория. – 2002. – №1. – С. 3-6.
8. Баранова Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Consilium medicum. Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 1-7.

9. *Гомоцистеин* – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Г.И. Сидоренко, А.Г. Мойсенюк, М.Г. Колядко [и др.] // Кардиология. – 2001. – №1. – С. 6-11.
10. *Homocysteine, coagulation, platelet function and thrombosis* / A. Coopola, G. Davi, V. De Stefano [et al.] // Semin. Thromb. Hemost. – 2000. – Vol. 26. – P. 243-254.
11. *Genser D. Homocysteine, vitamins and restenosis after percutaneous coronary intervention* / D. Genser // Cardiovasc. Rev. Rep. – 2003. – Vol. 24, №5. – P. 253-258.
12. *Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population, impact of folic acid fortification* / J. Selhub, P.F. Jacques, A.G. Bostom [et al.] // Public. Health. Reviews. – 2000. – Vol. 28, №1-4. – P. 117-145.
13. *Mayer E. Homocysteine and coronary atherosclerosis* / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 517-527.
14. *Booth G. Preventive healthcare, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events* / G. Booth, T. Wang // CMAJ. – 2000. – Vol. 163, №1. – P. 21-29.
15. *Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine* / P. Clansen, H. Mersebach, B. Nielsen [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 70, №6. – P. 932-937.
16. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis* // JAMA. – 2002. – Vol. 288, №16. – P. 2015-2022.
17. *Stein J. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease* / J. Stein, P. Mc Bryde // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1301-1306.
18. *Thyroid function and carotid wall thickness* / H. Volzke, D. M. Robinson, U. Schminke [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 2145-2149.
19. *Самитин В. В. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе* / В.В. Самитин, Т.И. Родионова // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2009. – Т. 5, №1. – С. 26-29.
20. *Люсов В. А. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему* / В.А. Люсов, А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // Российский кардиологический журнал, внеочередной выпуск к 95-летию кафедры Госпитальная Терапия № 1 лечебного факультета, в рамках 100-летия РГМУ. – 2006. – С. 149-157.
21. *Schneede J. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine* / J. Schneede, H. Refsum, P. M. Ueland // Semin. Thromb. Hemost. – 2000. – Vol. 26, №3. – P. 263-279.

РЕЗЮМЕ

Гомоцистеин как фактор кардиоваскулярного риска у больных гипотиреозом**О.Ю. Михайленко, С.Т. Зубкова**

Проведено исследование уровня гомоцистеина в плазме крови у больных гипотиреозом и проанализированы его изменения в зависимости от уровня ТТГ, общего холестерина, ИМТ, АД. Выявлено его увеличение на 11-13% на фоне декомпенсации заболевания, увеличенных уровней АД, общего ХС, ИМТ, в возрасте 60-73 лет. У большей части обследованных наблюдали деформацию сонных артерий и почти у половины – атеросклеротические бляшки, гемодинамически незначимые, при уровнях Гц в диапазоне 6-19 мкмоль/л. ГГц сопровождалась увеличением диаметра общей сонной артерии.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипотиреоз, артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, структура сонных артерий.

SUMMARY

Homocysteine as a cardiovascular risk factor in patients with hypothyroidism**O. Mikhailenko, S. Zubkova**

Homocysteine level was investigated in plasma of patients with hypothyroidism and its changes were analyzed depending on the levels of TSH, total cholesterol, BMI, values of arterial pressure. The presence of its increase by 11-13% against the background of the disease decompensation, increased levels of arterial blood pressure, total cholesterol, BMI were revealed in patients aged 60-73 years. The deformation of the carotid arteries was observed in the most part of the examined patients and atherosclerotic plaques, insignificant hemodynamically, with homocysteine levels in the range of 6-19 μmol/l were noted nearly in half of them. Hyperhomocysteinemia was accompanied by an increase in the diameter of the common carotid artery.

Key words: homocysteine, hypothyroidism, arterial hypertension, dyslipidemia, cardiovascular risk, the structure of the carotid arteries.

Дата надходження до редакції 25.02.2013 р.