

8. Vora, S. K. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome [Text] / S. K. Vora, R. A. Asherson, D. Erkan // Journal of Intensive Care Medicine. – 2006. – Vol. 21, Issue 3. – P. 144–159. doi: 10.1177/0885066606287041

References

1. Makatsariya, A. D., Bitsadze, V. O., Baimuradova, S. M. (2013). Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology. Moscow: Triada-X, 456.
 2. Makatsariya, A. D., Bidadze, V. O., Akinshina, S. V. (2007). Trombosis and thromboembolism in obstetrics practice. Moscow: MIA, 997.
 3. Asherson, R. A. (2005). The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson/s Syndrome). Johannesburg, 48–54.
 4. Asherson, R. A., Espinosa, G., Cervera, R. (2005). Catastrophic antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and haematological characteristics of 23 patients. ANN Rheum Dis, 64, 943–946.

5. Cervera, R. (2005). Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases, 64 (8), 1205–1209. doi: 10.1136/ard.2004.025759

6. Erkan, D., Cervera, R., Asherson, R. A. (2003). Catastrophic antiphospholipid syndrome: Where do we stand? Arthritis & Rheumatism, 48 (12), 3320–3327. doi: 10.1002/art.11359

7. Harris, E. N., Pierangeli, S. S. (2004). Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: is there a difference? Thrombosis Research, 114 (5-6), 357–361. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.003

8. Vora, S. K. (2006). Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Journal of Intensive Care Medicine, 21 (3), 144–159. doi: 10.1177/0885066606287041

Дата надходження рукопису 14.04.2015

Запорожан Валерій Николаевич, доктор медичинських наук, професор, акушер-гінеколог, завідувач кафедри, кафедра акушерства і гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, пер. Валиховський, 2, г. Одеса, Україна, 650226
 E-mail: office@odmu.edu.ua

Линников Валерий Иванович, доктор медичинських наук, професор, Городской центр планирования семьи и репродукции, ул. Болгарская, 38, г. Одеса, Україна, 63029
 E-mail: linnikovsyava@gmail.com

Евдокимова Виктория Владимировна, доктор медичинських наук, асистент, акушер-гінеколог, генетик, кафедра акушерства і гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, пер. Валиховський, 2, г. Одеса, Україна, 65226
 E-mail: evdokimova.v@list.ru

УДК 616.441-008.64-06:616.13-004.6:616.12-008.331.1:616-056.52

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43288

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАННЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ И КОМОРБИДНЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

© В. М. Плігівка, Ю. М. Шапошнікова

В исследовании определены факторы развития раннего атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением и коморбидным субклиническим гипотиреозом.

Обследовано 75 пациентов, из них 53 пациента в фазе субклинического гипотиреоза и 22 пациента в фазе эутиреоза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что значимыми факторами, влияющими на развитие атеросклероза у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом являются уровень тиреотропного гормона, СРБ и ИМТ

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, ожирение, гипертоническая болезнь, атеросклероз, толщина комплекса интима медиа, тиреотропный гормон, ИМТ, СРБ

The study identified the factors of early atherosclerosis in patients with essential hypertension and obesity and comorbid subclinical hypothyroidism.

Aim: To identify factors that influence the development of atherosclerosis in patients with obesity, hypertension and comorbid subclinical hypothyroidism.

Methods. The study involved 75 patients, including 53 patients in the phase of subclinical hypothyroidism and 22 patients in the phase of euthyroidism. All the patients underwent measurement of anthropometric parameters. They were identified lipid profile, CRP, TSH, T4. Determination of IMT was performed using color Doppler ultrasound machine with a 7.5 MHz linear transducer. Statistical analysis was performed using the software SPSS 13.0.

Results. A study of patients showed that the comparison group matched for age, sex, BMI. The levels of atherogenic lipids and CRP were statistically higher in the subclinical hypothyroidism group compared with the control group. A mathematical analysis showed that TSH affects indicators such as the IMT, CRP and BMI.

In subclinical hypothyroidism group were statistically significantly higher levels of atherogenic lipids, CRP as compared with the control group. Mathematical analysis showed that the significant factors affecting the development of atherosclerosis in patients with obesity, hypertension and subclinical hypothyroidism are the level of thyroid-stimulating hormone, CRP and BMI.

Conclusions: Significant factors affecting the development of atherosclerosis in patients with obesity, hypertension and subclinical hypothyroidism is the TSH, CRP and BMI. The level of TSH above 10.2 mIU/L is associated with the development of atherosclerosis in patients with obesity, hypertension and subclinical hypothyroidism

Keywords: subclinical hypothyroidism, obesity, hypertension, atherosclerosis, intima media thickness, thyroid-stimulating hormone, BMI, CRP

1. Введение

Атеросклероз представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание с длинным доклиническим периодом. В настоящее время факторами риска развития атеросклероза признаны возраст, курение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, воспаление и генетические факторы [1, 2]. В ряде исследований было показано, что субклинический гипотиреоз (СГ) является фактором риска атеросклероза аорты и коронарных артерий [3–5]. По полученным данным было показано, что основным механизмом, приводящим к ранним атеросклеротическим изменениям при субклиническом гипотиреозе является нарушение липидного обмена. Другим значимым фактором является хроническая активация иммунной системы при аутоиммунном тиреоидите, что рассматривается как альтернативный механизм стимулирования развития атеросклероза у пациентов с СГ [6].

Известно что СГ характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальном уровне свободного Т4 и возникает у 4–10 % населения в целом и широко распространен у женщин в возрасте старше 60 лет [6].

Широкая распространенность таких заболеваний как гипертоническая болезнь, ожирение способствовала глубокому изучению этих патологий и их коморбидного течения. Исследование пациентов этой группы при сопутствующем СГ многие годы представляет интерес для исследователей, однако проведенные исследования немногочисленны и данные их часто противоречивы. Ограничениями проведения исследований служат как правило различные подходы в отношении рефересных значений, различные показатели йододефицита в регионах. Тем не менее, региональные результаты имеют научно-практический интерес и создают основу для более масштабных исследований.

2. Обоснование исследования

В настоящее время убедительно доказано влияние гормонов щитовидной железы на липидный обмен, описаны характерные дислипидемии и механизмы их возникновения. Однако подход к СГ как фактору развития атеросклероза имеет место в единичных работах. По нашему мнению выявление дополнительных факторов, способствующих развитию атеросклероза у пациентов с СГ, ожирением и коморбидным СГ позволит разработать методы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для прове-

дения исследований использовался неинвазивный широкодоступный метод доплерографии сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа, что дает возможность рекомендовать его к применению в рутинной врачебной практике.

3. Цель исследования

Определение факторов, влияющих на развитие атеросклероза у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и коморбидным субклиническим гипотиреозом.

4. Материалы и методы

Исследование проводилось в консультативной поликлинике ГУ "Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины" в рамках НИР "Коморбидность больных высокого кардиоваскулярного риска и разработка пути рекомендаций коррекции факторов риска у этой категории больных", № госрегистрации 0110U001062.

В обследование было включено 75 пациентов. Для понимания влияния дисфункции щитовидной железы на изучаемые показатели в зависимости от характера ее дисфункции пациенты были разделены на следующие клинические группы: 1-я группа – 53 пациента в фазе субклинического гипотиреоза (СГ); 2-я группа – 22 пациента в фазе эутиреоза (ЭУ).

Для отбора групп пациентов для данного исследования были использованы модифицированные критерии АТР III (2005), которые были одобрены и в Европейских рекомендация по лечению АГ 2007 года, и рекомендованы Украинским обществом кардиологов 2008 года. Диагноз АИТ ставился на основании критериев, представленных в «Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ у взрослых», которые одобрены к использованию в нашей стране.

Критериями исключения пациентов из исследования был прием препаратов йода, глюкокортикоидов, амиодарона, препаратов лития, прием эстрогенсодержащих препаратов, беременность, получающие терапию пациенты с ранее установленным диагнозом СГ, пациенты после хирургического лечения щитовидной железы, тяжелые сопутствующие хронические заболевания.

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле

Кетле. Забор крови проводился утром натощак. Сыворотка крови была заморожена до проведения анализов. Определение липидов крови, СРБ проводилось по стандартной методике. С целью верификации диагноза АИТ определялась концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4) и антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови радиоиммунным методом с использованием наборов реактивов производства Хема (Россия).

Определение ТКИМ. Исследования проводились с использованием цветного доплеровского аппарата УЗИ (Aloka SSD Prosound A-10) с линейным датчиком 7,5 МГц.

Статистический анализ. Данные выражены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS 13.0. Оценка корреляции Спирмена была использована и при значениях $p < 0,05$ считалась статистически значимой.

5. Результаты исследования

Базовое исследование пациентов показало, что группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=22)
Пол (муж/жен)	13/80	6/47
Возраст	57,79 \pm 1,57	56,15 \pm 2,35
ИМТ, кг/м ²	35,64 \pm 0,74	35,44 \pm 0,68
ТТГ, мкМЕ/л	9,86 \pm 0,81*	2,30 \pm 0,28
Т4, пмоль/л	18,80 \pm 1,16*	15,67 \pm 0,88
ТКИМ средняя, мм	1,04 \pm 0,02	1,01 \pm 0,04

Примечание: * – значение $p < 0,05$

Базовое исследование липидного спектра крови и определение уровня высокочувствительного СРБ проводилось в обеих группах и представлено в табл. 2. Обращает на себя внимание достоверные отличия в показателях липидного профиля с статистически значимым повышением уровней атерогенных липидов в группе субклинического гипотиреоза в сравнении с группой контроля.

Как обсуждалось ранее, влияние иммунологических процессов при АИТ способствует более высокому уровню СРБ у этих пациентов. С позиций риска развития сердечно-сосудистых событий показатель в настоящее время утратил актуальность, однако, по мнению авторов, необходимо учитывать значение показателя высокочувствительного СРБ при решении вопроса начала ранней терапии патологии щитовидной железы у этих пациентов.

Было сделано предположение о том, что с увеличением уровня ТТГ возможно изменение уровня ТКИМ. Для проверки этой гипотезы было проведено ранжирование в результате которого были выделены значимые интервалы ТТГ при которых величина ТКИМ у пациентов нарастала.

Таблица 2

Исследование липидного профиля и уровня высокочувствительного СРБ

Показатель	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=22)
Общий холестерин, ммоль/л	6,5 \pm 0,3*	5,4 \pm 0,2
Триглицериды, ммоль/л	1,9 \pm 0,2*	1,4 \pm 0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,4 \pm 0,1	1,7 \pm 0,3
ЛПНП, ммоль/л	4,2 \pm 0,2*	3,2 \pm 0,2
СРБ, мг/л	12,5 \pm 1,0*	7,7 \pm 1,6

Примечание: * – значение $p < 0,05$

Так при повышении ТТГ до уровня 10,2 мкМО/л 76,7 % пациентов имели утолщение ТКИМ, а при уровне более 14 мкМО/л 98,4 % имели утолщение ТКИМ и 14,3 % из них имели бляшки сонных артерий.

Исходя из этих данных, для дальнейшего исследования был проведен анализ для определения влияния ТТГ на факторы риска ССЗ у пациентов с АИТ на фоне ожирения и ГБ.

Для определения влияния ТТГ, что меняется на 2-х уровнях (до 14 и более 14), на факторы риска ССЗ пациента использовался дисперсионный анализ, позволяющий определить силу, направление, закономерности влияния факторов на результат в генеральной или выборочной совокупности. Гомогенность (однородность) дисперсии между выборками является одной из основных предпосылок для возможности проведения дисперсионного анализа. Проверку гипотезы о гомогенности дисперсий статистических популяций проводили с использованием теста Лавинье. Если уровень значимости теста Лавинье менее 0,05, то полученная для выборок разница дисперсий маловероятно является результатом случайности процесса исследования. Проанализировав полученные результаты, можно констатировать, что выборочные дисперсии в группах отличаются значимо. Исключение составляет показатель ЛПНП. Был выполнен дисперсионный анализ по традиционной схеме.

Проведенный математический анализ показал, что ТТГ влияет на такие показатели как ТКИМ, СРБ и ИМТ. Учитывая, что группы были разделены по признаку наличия или отсутствия увеличения ТКИМ можно говорить о том, что у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом определяющим в развитии раннего атеросклероза служат такие факторы как уровень ТТГ, СРБ и ИМТ.

6. Обсуждение результатов

По данным литературных источников при субклиническом гипотиреозе в общей популяции пациентов в исследованиях было показано влияние субклинического гипотиреоза на такие факторы риска ИБС как дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперкоагуляцию, гипергомоцистеинемию и повышение уровня СРБ.

При этом по данным мета-анализа исследований с суммарной численностью исследуемых свыше 55 тыс. человек было показано повышение у них относительного риска ИБС и смерти от ССЗ независимо от пола, возраста и предшествующих заболеваний [7].

Следует отметить, что авторами было уточнено, что эти выводы в большей степени справедливы для пациентов с уровнем ТТГ выше 10 мкМЕ/л и более.

Сотнося полученные нами данные и данные других исследований можно говорить о том, что у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ выше 10,2 мМЕ/л ассоциирован с развитием атеросклероза. Реализация этого процесса преимущественно опосредована действием провоспалительного фактора СРБ и по-видимому развитию инсулинорезистентности, которая тесно связана с показателями ИМТ [1].

Следует отметить, что данные последних исследований указывают на высокое значение возраста пациента с субклиническим гипотиреозом как на фактор, влияющий на тактику обследования и лечения [8]. В нашем исследовании средний возраст пациентов составлял 57,79±1,57 лет, пациенты не имели предшествующих сердечно-сосудистых событий, что делает возможным переноса полученных данных на эту возрастную категорию пациентов. По мнению авторов эти ограничения тем не менее дают значимую основу для проведения первичной профилактики у этих пациентов.

Перспектива исследований: определение тактики рациональной терапии с учетом выявленной ассоциацией уровня ТТГ с развитием раннего атеросклероза.

7. Выводы

1. Значимыми факторами, влияющими на развитие атеросклероза у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом являются уровень ТТГ, СРБ и ИМТ.

2. Уровень ТТГ выше 10,2 мМЕ/л ассоциирован с развитием атеросклероза у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом.

Полученные данные позволяют персонализировать лечебные и профилактические мероприятия пациентов с гипертонической болезнью, ожирением и коморбидным субклиническим гипотиреозом.

Литература

1. Biondi, B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship [Text] / B. Biondi // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, Issue 8. – P. 3614–3617. doi: 10.1210/jc.2010-1245

2. Lorenz, M. W. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) [Text] / M. W. Lorenz, C. Schaefer, H. Steinmetz, M. Sitzer // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, Issue 16. – P. 2041–2048. doi: 10.1093/eurheartj/ehq189

3. Kim, S. Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis [Text] / S. Kim,

C. Kyung, J. S. Park, S.-P. Lee, H. K. Kim, C. W. Ahn et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2015. – Vol. 14, Issue 1. – P. 58–64. doi: 10.1186/s12933-015-0220-5

4. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality [Text] / N. Rodondi, W. P. den Elzen, D. C. Bauer // JAMA. – 2010. – Vol. 304, Issue 22. – P. 1365–1374. doi: 10.1001/jama.2010.1786

5. Collet, T. H. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality [Text] / T. H. Collet, J. Gussekloo, D. C. Bauer, W. P. J. den Elzen, A. R. Cappola, P. Balmer et al. // Archives of Internal Medicine. – 2012. – Vol. 172, Issue 10. – P. 799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402

6. Surks, M. I. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management [Text] / M. I. Surks, E. Ortiz, G. H. Daniels, C. T. Sawin, N. F. Col, R. H. Cobin et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 291, Issue 2. – P. 228–238. doi: 10.1001/jama.291.2.228

7. Canaris, G. J. The Colorado Thyroid disease prevalence study [Text] / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor et al. // Archives of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 160, Issue 4. – P. 526–534. doi: 10.1001/archinte.160.4.526

8. Gao, N. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis [Text] / N. Gao, W. Zhang, Y. Zhang, Q. Yang, S. Chen // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 227, Issue 1. – P. 18–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070

References

1. Biondi, B. (2010). Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95 (8), 3614–3617. doi: 10.1210/jc.2010-1245

2. Lorenz, M. W., Schaefer, C., Steinmetz, H., Sitzer, M. (2010). Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). European Heart Journal, 31 (16), 2041–2048. doi: 10.1093/eurheartj/ehq189

3. Kim, S., Kyung, C., Park, J. S., Lee, S.-P., Kim, H. K., Ahn, C. W. et al. (2015). Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis. Cardiovascular Diabetology, 14 (1), 58–64. doi: 10.1186/s12933-015-0220-5

4. Rodondi, N., den Elzen, W. P., Bauer, D. C. (2010). Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA, 304 (12), 1365–1374. doi: 10.1001/jama.2010.1786

5. Collet, T.-H., Gussekloo, J., Bauer, D. C., den Elzen, W. P. J., Cappola, A. R., Balmer, P. (2012). Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. Archives of Internal Medicine, 172 (10), 799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402

6. Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H. et al. (2004). Subclinical Thyroid Disease. JAMA, 291 (2), 228–238. doi: 10.1001/jama.291.2.228

7. Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., Ridgway, E. C. (2000). The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Archives of Internal Medicine, 160 (4), 526–534. doi: 10.1001/archinte.160.4.526

8. Gao, N., Zhang, W., Zhang, Y., Yang, Q., Chen, S. (2013). Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis. Atherosclerosis, 227 (1), 18–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Фадєєнко Г. Д.
Дата надходження рукопису 15.04.2015*

Плиговка Виктория Николаевна, врач консультативной поликлиники, ГУ "Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины", пр. Постышева, 2А, г. Харьков, Украина, 61039
E-mail: pligovca@gmail.com

Шапошникова Юлия Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра клинической фармакологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61022