

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК [616-056.257 + 616.441-002]:616.153.922-055.2

**Н. С. Канавец, Л. И. Левина,
В. В. Попов, Н. Ф. Прийма,
А. Б. Шаповалова**

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Мариинская больница, Санкт Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы активно изучается состояние эндотелиальной функции в патогенезе многих заболеваний, в том числе при метаболическом синдроме (МС).

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных и антипролиферативных факторов (простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбосан А, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [8]. ЭД связана со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, заболевания коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий др. [10, 9, 7].

С современных позиций, ЭД считается ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. ЭД при ожирении коррелирует с дислипидемией и повышением артериального давления. Установлено, что при ожирении чаще, чем в популяции, формируются атеросклеротические бляшки с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [6]. Ожирение включено в понятие МС, являясь основой развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИБС и цереброваскулярная болезнь, приводящих к тяжелой инвалидизации и смертности населения развитых стран.

В клинической практике МС часто сочетается с заболеваниями щитовидной железы, в частности, с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), протекающим с субклиническим гипотиреозом (СГ). По данным различных авторов, распространенность СГ среди женщин составляет 7 — 10 %, среди муж-

чин — 2 — 3 %. В многочисленных исследованиях показано, что МС способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Что касается СГ, то этот вопрос остается спорным. Так, одни авторы считают, что СГ является независимым фактором риска развития ИБС, другие авторы такую возможность отрицают и поэтому считают, что СГ не требует назначения заместительной гормональной терапии.

Ранним проявлением атеросклеротического поражения артерий является ЭД, которая в настоящее время широко исследуется многими авторами, в том числе и у больных с МС. Во многих работах показано, что при МС нарушается функция эндотелия. Что же касается ЭД у больных с МС, ассоциированным с АИТ, то эта проблема изучена недостаточно.

Изучение эндотелиальной дисфункции у больных с МС, ассоциированным с АИТ, имеет большое практическое значение, так как позволит своевременно проводить коррекцию лечения с целью профилактики прогрессирования атеросклеротического поражения артерий.

Цель исследования — изучить липидный спектр и функцию эндотелия у женщин с МС, ассоциированным с АИТ, на фоне эутиреоза и субклинического гипотиреоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе лаборатории Новых медицинских технологий НИЦ СПбГПМУ и Мариинской больницы. Были обследованы 80 женщин, у которых имелись компоненты МС.

Все женщины были разделены на 3 группы: I группа (n = 31) — пациентки с МС без заболеваний щитовидной железы; II группа (n = 20) — 2 больные с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом; III группа (n = 29) — больные с МС в сочетании с АИТ и СГ. В III группу вошли больные, получавшие заместительную терапию L-тироксинами, однако у них сохранялся субклинический гипотиреоз с колебаниями ТТГ от 4,5 до 10 мМЕ/л.

Всем больным выполнено УЗИ плечевой артерии с расчетом следующих показателей: эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) и эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД).

Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса D. S. Celermajer et al. (1994) предложили метод, предусматривающий оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) по степени расширения плечевой или бедренной артерии в условиях реактивной гиперемии (потокзависимая вазодилатация). Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии. Реактивная гиперемия моделируется манжеточной окклюзией плечевой артерии на 4 — 5 мин. Оценку вазодилатации проводили ультра-

звуковым (УЗ) сосудистым датчиком высокого разрешения по изменению диаметра сосуда [11]. В норме плечевая артерия расширяется на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного диаметра. Для изучения эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) авторы предложили проводить аналогичные измерения в условиях пробы с сублингвальной приемом нитроглицерина. Проводилось также измерение комплекса интима-медиа правой и левой сонных артерий в мм (КИМ ПСА и КИМ ЛСА).

Всем женщинам проведено антропометрическое исследование (возраст, вес, рост, объем талии, объем бедер и их соотношение), липидного спектра крови (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ и коэффициент атерогенности), гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и тиреопероксидазе (АТ к ТПО).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведена клиническая характеристика больных обследованных групп.

Как видно из данных табл. 1, группы больных были однородными по возрасту, ИМТ, степени ожирения и наличию АГ ($p > 0,05$). Что же касается сахарного диабета, то его частота встречалась реже в III группе больных по сравнению с I и II группой ($p < 0,05$).

В обследованных группах больных проведено исследование функции щитовидной железы (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, уровень Т3 достоверно не отличается в обследованных группах ($p > 0,05$), Т4_{своб} оказался ниже в III группе по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$), однако находится в пределах нормы. ТТГ с высокой степенью достоверности выше у больных III группы по сравнению с I и II группами ($p < 0,01$). Что же касается АТ к ТГ и ТПО, то они были повышены у больных II и III группы по сравнению с I группой с наиболее высокими показателями у больных III группы ($p > 0,05$).

В табл. 3 приведены данные о липидном спектре у больных обследованных групп.

Как видно из данных табл. 3, показатели ОХС повышены во всех группах, преимущественно у больных III группы, и достоверно отличаются по сравнению с больными II группы ($6,6 \pm 0,27$; $5,8 \pm 0,31$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). ЛПВП и ТГ достоверно не отличались во всех трех группах больных ($p > 0,05$). С высокой степенью достоверности выявлено повышение уровня ЛПНП в III группе больных с СГ по сравнению с больными I и II группами ($4,53 \pm 0,26$; $3,79 \pm 0,2$ и $3,45 \pm 0,27$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01 - 0,05$). Что же касается коэффициента атерогенности, то он существенно не отличался в обследованных группах ($p > 0,05$).

Как видно из данных табл. 4, КИМ ПСА и КИМ

ЛСА достоверно не отличаются в обследованных группах ($p > 0,05$). Также не получено достоверных различий в показателях ЭЗВД и ЭНЗВД в обследованных группах больных ($p > 0,05$). Однако имеет место тенденция к повышению этих показателей в III группе больных с МС, ассоциированным с СГ. Эти данные, по-видимому, объясняются тем, что длительный прием препаратов L-тироксина может способствовать изменениям со стороны сосудистой стенки, повышению ее чувствительности к действию эндогенных и экзогенных вазодилататоров, в том числе нитросорбида. Имеет значение также тот факт, что сахарный диабет в III группе встречается почти вдвое реже по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$). Вместе с тем показано, что более низкие показатели ЭЗВД и ЭНЗВД выявлены у больных III группы с сахарным диабетом по сравнению с больными без диабета ($19,2 \pm 7,31$

Таблица 1

Клиническая характеристика больных обследованных групп					
Клинический показатель		Группа обследования			
		I (n = 31)	II (n = 20)	III (n = 29)	P
Возраст, лет		53,35±1,07	55,2±1,78	56,76±1,52	I-II>0,05 I-III<0,05 II-III>0,05
ИМТ, кг/м ²		34,7±1,54	35,5±1,82	33,09±1,26	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
Ожирение, %	1 ст.	32,2±8,39	40±10,9	37,9±9,0	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
	2 ст.	2 29,0±8,1	20±8,9	2 20,7±7,5	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
	3 ст.	19,3±7,1	30±10,2	17,2±7,0	I-II>0,05 II-III>0,05 I-III>0,05
	Изб.	19,3±7,1	10±6,7	24,1±7,9	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
АГ, %	1 ст.	9,6±5,3	0 0	17,2±7,0	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
	2 ст.	51,6±8,9	60±10,9	62±9,0	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
	3 ст.	38,7±8,7	40±10,9	2 20,6±7,5	I-II>0,05 I-III>0,05 II-III>0,05
Сахарный диабет 2 т., %		93,5±4,43	90±6,7	68,9±8,6	I-II>0,05 I-III<0,05 II-III<0,05

и $14,6 \pm 6,55$, $p > 0,05$; $17,8 \pm 7,1$ и $10,5 \pm 5,69$, $p < 0,05$ соответственно).

Именно сахарный диабет является одним из тех заболеваний, которые вызывают наиболее выраженное нарушение функции эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженная дислипидемия определяется у больных с МС в сочетании с АИТ и СГ по сравнению с больными с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом и МС без заболеваний щитовидной железы, что обусловлено наличием СГ, который не компенсирован приемом тироксина.

2. Нормальные показатели комплекса интима-медиа и функции эндотелия у больных с МС, ассоциированным с АИТ и СГ, обусловлены тем, что у этих больных реже встречался сахарный диабет по сравнению с группами сравнения, а также повышением чувствительности эндотелия к действию L-тироксина.

3. В работе показано, что у больных с МС, ассоциированным с АИТ и СГ, при сочетании с сахарным диабетом отмечается снижение функции эндотелия по сравнению с больными без СД.

4. На основании полученных данных можно прийти к заключению, что больные с МС, ассоциированным с СГ, должны получать адекватную дозу тиреоидных гормонов, что позволит улучшить эндотелиальную функцию и липиды крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Consilium medicum. Сердечная недостаточность. — 2001. — № 3 (2). — С. 61–63.
2. Зотова И. В., Затеиных Д. А., Сигоренко Б. А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. — 2002. — № 34. — С. 58–67.
3. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков, 2000. — С. 10–20.
4. Российский кардиолог. журн. — 2010. — № 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика функции щитовидной железы в обследованных группах больных

Показатель	Группа обследования			
	I (n=31)	II (n=20)	III (n=29)	P
ТЗ, мМЕ/л	$1,63 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,4$	$2,04 \pm 0,29$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
T4 _{своб'} пмоль/л	$14,9 \pm 0,5$	$14,9 \pm 0,89$	$13,2 \pm 0,57$	I-II > 0,05 I-III < 0,05 II-III ≤ 0,05
ТТГ, мМЕ/л	$1,74 \pm 0,28$	$1,79 \pm 0,2$	$7,26 \pm 0,71$	I-II > 0,05 I-III < 0,01 II-III < 0,01
Ат к ТГ	$0,36 \pm 0,17$	$50,6 \pm 41,4$	$169,9 \pm 74,2$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
АТ к ТПО	$5,54 \pm 3,9$	$159,6 \pm 83,5$	$329,06 \pm 90,54$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05

Таблица 3

Сравнительная характеристика липидного спектра в обследованных группах больных

Показатель	Группа обследования			
	I (n=28)	II (n=19)	III (n=29)	P
ОХС, ммоль/л	$6,1 \pm 0,21$	$5,8 \pm 0,31$	$6,6 \pm 0,27$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III < 0,05
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,08$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	$3,81 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,28$	$4,56 \pm 0,29$	I-II > 0,05 I-III < 0,05 II-III < 0,01
КА	$4,65 \pm 0,3$	$3,91 \pm 0,47$	$4,7 \pm 0,33$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ТГ, ммоль/л	$2,6 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,37$	$2,3 \pm 0,29$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика функционального состояния эндотелия в обследованных группах больных

Показатель УЗИ	Группа обследования			
	I (n=29)	II (n=19)	III (n=28)	P
КИМ ПСА, мм	$1,04 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,03$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
КИМ ЛСА, мм	$1,13 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,04$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ЭЗВД, %	$7,14 \pm 1,01$	$9,51 \pm 2,08$	$11,10 \pm 1,43$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05
ЭНЗВД, %	$11,7 \pm 2,0$	$11,5 \pm 3,39$	$11,15 \pm 2,57$	I-II > 0,05 I-III > 0,05 II-III > 0,05

Примечание: ПСА – правая сонная артерия; ЛСА – левая сонная артерия.

5. Семикоцкая Ж. Д. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематофереза: сб. мат. Первого объединенного конгр. — М., 2002. — 37 с.

6. Цатурян В. В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 24 с.

7. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in

the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* — 2005. — № 23 (1). — P. 7–17.

8. *Furchgott R. F., Vanhoutte P. M.* Endothelium – derived relaxing and contracting factors // *FASEB J.* — 1989. — № 3. — P. 2007–2018.

9. *Lusher T. F., Barton M.* Biology of the endothelium // *Clin. Cardiology.* — 1997. — № 20. — P. 3–10.

10. Normal ranges for brachial artery flow mediated dilatation: A noninvasive test of arterial endothelial function / M. Adams, J. Robinson, K. E. Solrensen [et al] // *J. Vasc. Invest.* — 1996. — Vol. 2. — P. 146–150.

11. *Нубиеругзе Д. В.* Дисфункция эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 2. — С. 127.

РЕЗЮМЕ

*Н. С. Канавец, Л. И. Левина, В. В. Попов,
Н. Ф. Прийма, А. Б. Шаповалова*

Дислипидемия и функция эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом

Целью исследования стало изучение липидного спектра и функции эндотелия у женщин с метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с АИТ на фоне СГ, не компенсированного приемом L-тироксина. Группами сравнения явились женщины с МС в сочетании с АИТ и эутиреозом, МС в сочетании с СГ и МС без заболеваний щитовидной железы. В работе ультразвуковым методом оценивался комплекс интима-медиа и эндотелиальная функция плечевой артерии. Полученные данные показали, что у больных с МС, ассоциированным с АИТ и СГ, определяется более выраженная дислипидемия по сравнению с группами сравнения. Что же касается комплекса-интима медиа и

функции эндотелия, то отклонений от нормы не получено, что обусловлено тем, что СД в этой группе встречается вдвое реже по сравнению с группами сравнения, а также повышением чувствительности к действию L-тироксина. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости назначения адекватной дозы L-тироксина для полной компенсации СГ.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, субклинический гипотиреоз, атеросклероз.

SUMMARY

N. S. Kanavets, L. I. Levina, V. V. Popov, N. Ph. Priyma, A. B. Shapovalova

Dyslipidemia and endothelial function in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis

The research objectives are lipid spectrum and endothelial function (EF) in women with metabolic syndrome (MS) associated with autoimmune thyroiditis (AIT) against the background of non-compensated with L-thyroxin subclinical hypothyroidism (SH). Groups of women with MS associated with AIT and euthyroidism, women with MS associated with SH and women with MS without any thyroid disorders were observed. Complex «intima media» and endothelial function of brachial artery were evaluated by ultrasound method. It was indicated that dyslipidemia was more significant in women with MS associated with AIT and SH. But there were no abnormalities in complex «intima media» and EF. The cause of it is that the diabetes mellitus occurred two times rarely in this group in comparison with the other groups as well as the high sensitivity to the L-thyroxin. The results of the study demonstrate the necessary prescription of adequate dose of L-thyroxin to compensate SH completely.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, subclinical hypothyroidism, atherosclerosis.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 499-68-94, 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25