

На правах рукописи

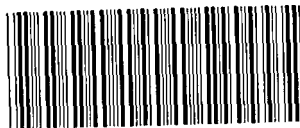
КАПРАЛОВА ИРИНА ЮРЬЕВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОКИНОВ
И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.02 – Эндокринология

10 МАЙ 2017

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



006656058

Самара
2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Вербовой Андрей Феликсович

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии;

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «31» мая 2017 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор



Осадчук Алексей Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболевания щитовидной железы занимают второе место среди болезней эндокринной системы [Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., 2007]. Наиболее часто встречающимся нарушением функции щитовидной железы является гипотиреоз. По данным литературы распространенность манифестного гипотиреоза составляет 0,2–2%, субклинического – 10–12% в общей популяции. Наиболее часто гипотиреоз встречается среди женщин старшей возрастной группы, достигая 12–20%. У мужчин того же возраста заболевание наблюдается у 6–16% [Аметов А.С., 2009]. Дефицит тиреоидных гормонов влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме. При гипотиреозе выделяют ряд синдромов, среди которых типичным является гипотермически-обменный синдром, характеризующийся нарушением синтеза и деградации липидов. Преобладание изменений в деградации липидов сопровождается повышением триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, что создает основу развития и прогрессирования атеросклероза. Одним из симптомов гипотермически-обменного синдрома является и умеренно выраженное ожирение [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2012]. Жировой ткани присущи аутокринные и паракринные свойства, в ней секретируются и выделяются факторы, выполняющие эндокринные, ауто- и паракринные функции: лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин-6, ангиотензиноген, эстрогены, фактор некроза опухоли- α и многие другие [Шварц В., 2009, Соломонова Е., Вербовой А., 2012]. Взаимосвязь тиреоидной системы и гормонов жировой ткани изучалась в немногих исследованиях [Боева Л.Н., Екимова М.В., Догадин С.А., 2012, Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э., 2013, Pontikides N., 2007]. В доступной литературе нам встретились единичные работы, посвященные взаимоотношениям этих гормонов при гипотиреозе [Baig M., 2005, Filipsson H., 2007]. Однако результаты исследований далеко неоднозначны, поэтому на данный момент роль лептина, резистина, адипонектина в развитии дислипидемии и атеросклероза при манифестном гипотиреозе остается недостаточно выясненной. В этой связи изучение содержания гормонов жировой ткани при манифестном гипотиреозе является актуальным.

В последние годы активно изучается содержание витамина Д3. Установлено, что низкий уровень витамина Д3 коррелирует с высоким содержанием жировой ткани, интерлейкином-6 и снижением уровня адипонектина, сопровождается развитием атерогенной дислипидемии [Bohdanovicz-Pawlar A., Milewicz A., Yedrzejuk D., Szymczar J., & Arkowska A., 2012, Pinelli N. et al., 2010].

Степень разработанности темы

Роль адипокинов (адипонектина, лептина, резистина) в развитии инсулинорезистентности, гормонально-метаболических нарушений изучена при сахарном диабете 2 типа [Пашенцева А.В., 2012, Майоров А.Ю., 2009], пубертатном ожирении [Долгих Ю.А., 2013], субклиническом гипотиреозе [Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э., 2013]. Однако в доступной нам литературе, как было упомянуто выше, встретились единичные работы о содержании лептина, резистина, адипонектина, витамина Д3 при манифестном гипотиреозе у женщин, поэтому исследование, посвященное роли этих факторов в развитии

инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии и гормонально-метаболических нарушений при первичном манифестном гипотиреозе, представляется актуальным и углубляющим представление о патогенезе этой болезни. Все вышеизложенное определило цель и задачи работы.

Цель исследования:

Изучить содержание адипокинов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина), витамина Д₃ и их влияние на гормонально-метаболические показатели и ремоделирование миокарда при манифестном гипотиреозе у женщин.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние углеводного обмена, определив содержание глюкозы и инсулина в сыворотке крови и рассчитав индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, у больных с леченым гипотиреозом и впервые выявленным в зависимости от компенсации заболевания.

2. Изучить показатели липидного спектра у больных леченым гипотиреозом и впервые выявленным в зависимости от компенсации заболевания, проанализировать их взаимосвязи с другими гормонально-метаболическими показателями, толщиной комплекса интим-медиа.

3. Исследовать уровни лептина, резистина, адипонектина в сыворотке крови у больных гипотиреозом установить их взаимоотношения с гормонально-метаболическими показателями в зависимости от компенсации заболевания.

4. Определить уровень в сыворотке крови витамина 25-ОН Д₃ у больных леченым гипотиреозом и впервые выявленным в зависимости от компенсации заболевания.

5. Изучить эхокардиографические параметры и их взаимосвязи с гормонально-метаболическими показателями в зависимости от компенсации заболевания.

Научная новизна

Впервые в рамках одного исследования изучено содержание инсулина, лептина, резистина, адипонектина, витамина Д₃, эхокардиографические показатели у женщин гипотиреозом в зависимости от компенсации заболевания.

Установлено, что независимо от компенсации заболевания у женщин с гипотиреозом имеют место увеличение индекса инсулинорезистентности, гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипoadипонектиемия, снижение витамина Д₃. Достоверные корреляции между показателями липидного спектра, толщиной КИМ сонной артерии и вышеперечисленными факторами доказывают их участие в развитии атерогенной дислипидемии и атеросклероза при гипотиреозе.

Компенсация заболевания не приводит к нормализации липидного спектра.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенных исследований оценена роль адипокинов, витамина Д₃ в развитии гормонально-метаболических нарушений при первичном манифестном гипотиреозе.

Результаты исследований внедрены в практическую работу эндокринологических отделений I и II ГБУЗ СО СГБ №6 г.о. Самара, используются

в курсе лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических интернов и ординаторов, слушателей института последипломного образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Объем и структура работы

Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Содержание диссертации изложено на 101 страницах машинописного текста, иллюстрировано 13 таблицами. Библиографический список состоит из 236 источников, из них 75 – отечественных авторов и 161 – зарубежных.

Положения, выносимые на защиту:

1. На развитие атерогенной дислипидемии и атеросклероза при первичном манифестном гипотиреозе влияет гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипoadипонектинемия, инсулинорезистентность..

2. У женщин с манифестным гипотиреозом выявлен комплекс нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: атерогенная дислипидемия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция.

3. У больных с манифестным гипотиреозом на процесс ремоделирования миокарда влияет гипoadипонектинемия, атерогенная дислипидемия, ожирение, возраст.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных данных обусловлена однородностью выборки участников исследования и использованием современных методов, полностью соответствующих поставленным цели и задачам. В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ.

По материалам проведенных исследований опубликовано 15 работ, в том числе 5 статей, из них 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Основные положения диссертации доложены на II Всероссийском конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, Москва, 2014; IV Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока, Новосибирск, 2014; IX Национальном съезде терапевтов, Москва, 2014, I Региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Великой Победы (Самара, 2015).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр эндокринологии, внутренних болезней и геронтологии и гериатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 18.11.16 (протокол №8).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 – Эндокринология и выполнено в рамках комплексной

Методология и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач нами было обследовано 93 женщины с первичным манифестным гипотиреозом, получающих лечение L-тироксином, 13 пациенток с впервые выявленным первичным гипотиреозом до начала лечения и 20 человек контрольной группы. Контрольная группа была разделена на 2 подгруппы: младшая (медиана возраста 21 [20; 22] год) и старшая (медиана возраста 48 [47; 50] лет). Медиана возраста больных с леченым гипотиреозом составила 58 [53; 63] лет, впервые выявленным – 52,0 [48;0; 59;50] года. Длительность гипотиреоза была 6 [4; 11] лет. Диагноз заболевания ставился в соответствии с классификацией первичного гипотиреоза [Щедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2012], на основании клинико-лабораторного обследования, проводимого в специализированных эндокринологических отделениях №1 и №2 ГБУЗ СО СГБ №6. Младшая контрольная группа (21–40 лет) позволила исключить атеросклероз. В качестве младшей контрольной группы были обследованы студентки СамГМУ. Старшую контрольную группу составили лица в возрасте 40 и более лет. Практически здоровыми считали лиц, которые не предъявляли жалоб, в анамнезе не было заболеваний внутренних органов, при осмотре и физикальном обследовании патологии не обнаружено. Все больные проходили обследование и лечение в эндокринологических отделениях №1 и №2 ГБУЗ СО СГБ №6 г. Самары с 2012 по 2014 гг. Все пациенты были ознакомлены с планом обследования и дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Всем обследованным проводились антропометрические исследования. Рост пациентов измеряли на вертикальном ростомере, массу тела – на медицинских весах, после чего рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле [ВОЗ, 1997]: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2$.

Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ [1997 год]: при значении ИМТ 25–29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения, 35–39,9 кг/м² – II степень ожирения, 40 кг/м² и более – III степень ожирения.

Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) определяли сантиметровой лентой в положении пациента стоя, ноги вместе, живот расслаблен. ОТ измеряли на середине расстояния между подреберьем и crista iliaca тазовой кости, ОБ – на уровне максимального выпячивания ягодиц, исходя из этих данных вычислялось отношение ОТ/ОБ. Тип ожирения определяли по отношению ОТ/ОБ: глuteофemоральный тип у женщин диагностировали при ОТ/ОБ менее 0,85, абдоминальный – при ОТ/ОБ 0,85 и более.

Данные антропометрического обследования свидетельствуют об андрoидном типе распределения жировой ткани у больных с леченым и впервые выявленным гипотиреозом. У больных с впервые выявленным гипотиреозом ИМТ и ОТ/ОБ достоверно превышал аналогичные показатели в группе с леченым гипотиреозом на фоне значимых отличий ОБ в этих группах.

О компенсации гипотиреоза судили по концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). У лиц с гипотиреозом уровень ТТГ составил 1,58 [0,74; 3,24] мМЕ/л, Т4

св. 13,43 [11,48; 15,53] пмоль/л. Доза L-тироксина у обследованных составила 62,5 [31,25; 93,75] мкг. В зависимости от содержания ТТГ выделили две группы пациенток: первую составили 70 женщин с медианой тиреотропного гормона 1,57 [1,17; 2,42] мМЕ/л (компенсация), вторую – 23 пациентки с медианой ТТГ 10,87 [5,01; 38,27] мМЕ/л (декомпенсация). Медиана дозы L-тироксина у больных с компенсированным заболеванием составила 75 [50; 100] мкг и практически не отличалась от медианы дозировки при декомпенсированном 75 [25; 100] мкг. Медиана длительности компенсированного гипотиреоза 6,0 [4,0; 11,0] лет также практически не отличалась от таковой при декомпенсированном 6,0 [4,0; 10,0] лет. Концентрация ТТГ у пациенток с впервые выявленным гипотиреозом была 10,31 [7,91; 26,49] мМЕ/л, Т4 св. 8,88 [6,71; 9,41] пмоль/л.

У 71 (76%) женщины с леченным гипотиреозом его причиной был хронический аутоиммунный тиреоидит, у 22 (24%) снижение функции щитовидной железы было постоперационным. У обследованных с впервые выявленным заболеванием диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит.

Среди сопутствующих заболеваний у обследованных женщин, получавших лечение, был гипопаратиреоз у 14 (15%); у 22 (24%) – ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II, III функционального класса. У 33 (35%) пациенток диагностирована артериальная гипертензия II степени. У больных с впервые выявленным гипотиреозом до начала лечения у 7 (53,8%) диагностирована ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II ф.кл; у 4 (30,7%) – артериальная гипертензия 2 степени. Диагноз артериальной гипертензии верифицировался в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского медицинского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии [Москва 2010]. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения ставился кардиологом на основании рекомендаций ВНОК (2008).

В исследование пациентов включали согласно критерию включения: возраст женщин от 50 до 65 лет с установленным диагнозом первичного гипотиреоза или впервые выявленным. Критериями исключения служили злокачественные новообразования, болезни крови, сахарный диабет, хроническая почечная и печеночная недостаточность, острые воспалительные заболевания и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, психические расстройства, алкоголизм, наркотическая зависимость.

Для лабораторных исследований проводился забор венозной крови натощак после 12-часового голодания. Концентрация глюкозы крови определялась в плазме венозной крови глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе ErbaXL 200, (Чехия). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался методом иммуноферментного анализа на аппарате Architect 1000 (Abbot, США). Вычислялся индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment – малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле:

$$\frac{\text{Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ плазмы натощак (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Превышение индекса HOMA-IR более 2,77 балла свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

Определялись показатели липидного спектра крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Измерение проводилось спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе ErbaXL 200, Чехия. В последующем рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ХС - ЛПВП) / ЛПВП$ [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999]. Повышение КА более 3,0 ассоциируется с риском развития атеросклероза.

Определение концентрации лептина, резистина, адипонектина, 25-ОН витамина D₃ производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «ExpertplusAsys» (Австрия).

Исследование комплекса интима-медиа проводили на аппарате ультразвуковой диагностики Sonoline G 40 (Simens, 2004) методом цветного доплерактивирования (ЦДК) общей сонной артерии справа, исследовалась средняя треть артерии.

30 женщинам с гипотиреозом провели эхокардиографическое исследование. Медиана возраста этих женщин составила 58 [49,0; 65,5] лет. Медиана ИМТ 29,5 [25,08; 33,83] кг/м² у них соответствовала избыточной массе тела. Медианы ОТ 89,5 [80,25; 101,75] см, ОБ 109,5 [100,0; 113,0] см, ОТ/ОБ 0,84 [0,79; 0,90] свидетельствуют об андрогенном распределении жировой ткани. Медианы ТТГ и Т4св составили 1,75 [0,77; 3,19] и 12,97 [11,45; 15,49] соответственно. ЭХО-КГ исследование проводилось на аппарате SonoaseX8 (Medison, Корея) в М-, В-, D-режимах в стандартных позициях. Количественная оценка структуры и функции камер сердца проводилась согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества, Европейской ассоциации [Roberto M., Lang, Bierig M., Richard B. Devereux, et al., 2012]. Морфометрические показатели ЛЖ оценивались по толщине межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖПд, МЖПс), толщине задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу (ЗСЛЖд, ЗСЛЖс), конечному систолическому и диастолическому размерам ЛЖ (КСР, КДР), предсердно-желудочковому соотношению (ЛП/КДР). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) определяли по формуле: $ИОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$. Он отражает соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размеру его полости [Васюк Ю.А., 2007]. За повышение ИОТС принимали значение 0,45 и более. Его увеличение при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов дилатации полости ЛЖ.

Объемно-функциональные показатели ЛЖ оценивались по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексу ММЛЖ (ИММЛЖ), конечному систолическому и диастолическому объемам (КСО, КДО), отношению КДО/ММЛЖ, степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ – % DS. Критерием гипертрофии ЛЖ являлось увеличение ИММЛЖ > 95 г/м². На основании ИММЛЖ и ИОТС определяли геометрическую модель ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия – ИММЛЖ ≤ нормы, ИОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ ≤ нормы, ИОТС ≥ 0,45; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > нормы, ИОТС ≥ 0,45; эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > нормы, ИОТС < 0,45.

По фракции выброса (ФВ) судили о сократительной способности миокарда ЛЖ, в норме ФВ > 55%. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по совокупности изменений соотношения величин максимальных скоростей раннего (VE) и позднего (VA) наполнения. Отношение скоростей VE/VA менее 1,0 принимали за признак диастолической дисфункции ЛЖ.

Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. С помощью одновыборочного теста нормальности W Шапиро-Уилка мы проверяли, подчиняется ли выборка нормальному закону распределения, и в этом случае, применяли параметрические методы статистического анализа: t-критерий Стьюдента для сравнения количественных характеристик двух групп, метод Пирсона для корреляционного анализа. При несоответствии условиям нормальности нами использовались непараметрические методы математической статистики – однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Краскула-Уоллиса, критерий Манна-Уитни и ранговый корреляционный метод Спирмена. Для оценки коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $r \leq 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < r < 0,7$ – средняя корреляция; $r > 0,7$ – сильная корреляция. Статистическая обработка данных проводилась на компьютере с помощью пакета программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., США) и Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне андройдного типа распределения жировой ткани у больных гипотиреозом выявлено увеличение индекса инсулинорезистентности относительно и младшей, и старшей контрольных групп (табл. 1).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у больных гипотиреозом

Показатели \ Группы	Младшая контрольная группа n=10	Старшая контрольная группа n=10	Больные с гипотиреозом n=93	Больные с впервые выявленным гипотиреозом n=13
Гликемия натощак, ммоль/л	4,6 [4,10; 5,00]	4,91 [4,69; 5,09]	5,22 [4,60; 5,64] $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,411$	5,06 [4,91; 6,09] $p_{1,4} < 0,01$ $p_{2,4} = 0,20$ $p_{3,4} = 0,353$
Инсулин, мкЕД/л	6,90 [6,18; 10,03]	6,40 [5,90; 9,30]	9,30 [7,10; 13,63] $p_{1,3} = 0,005$ $p_{2,3} = 0,005$	9,20 [6,35; 12,80] $p_{1,4} = 0,005$ $p_{2,4} = 0,083$ $p_{3,4} = 0,306$
НОМА-IR	1,48 [1,17; 2,19]	1,39 [1,29; 1,97]	2,0 [1,49; 2,96] $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,122$	2,07 [1,52; 2,70] $p_{1,4} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$ $p_{3,4} = 0,915$

Примечание:

$p_{1,3}$ – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и младшей контрольной группы;

$p_{2,3}$ – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и старшей контрольной группы;

$p_{1,4}$ – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и младшей контрольной группы;

$p_{2,4}$ – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы;

$p_{3,4}$ – достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

Усиление резистентности к инсулину отмечалось, как у пациентов, получающих лечение левотироксिन, так и с впервые выявленным заболеванием при отсутствии достоверных различий ($p=0,915$) в этих двух группах. Увеличение индекса инсулинорезистентности сопровождалось компенсаторной гиперинсулинемией, как у больных, получающих лечение, так и пациенток с гипотиреозом до начала лечения. Концентрация глюкозы у обследованных была значимо выше аналогичного показателя младшей контрольной группы вне зависимости от наличия лечения. При этом уровень глюкозы в группе больных, получающих лечение, достоверно превышал контрольный параметр в младшей контрольной группе, но не выходил за границы нормального диапазона. Сравнение групп больных гипотиреозом в зависимости от наличия или отсутствия лечения не выявило существенных отличий.

Анализ показателей в зависимости от уровня ТТГ не выявил сколь угодно существенных различий параметров углеводного обмена у женщин с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели углеводного обмена
у больных с компенсированным и декомпенсированным
гипотиреозом**

Показатели \ Группы	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация n=70	Декомпенсация n=23
Гликемия натощак, ммоль/л	5,24 [4,75; 5,66]	5,02 [4,47; 5,88] $p>0,05$
Инсулин, мкЕД/л	9,00 [7,10; 13,40]	8,75 [6,90; 12,23] $p>0,05$
НОМА-IR	1,95 [1,55; 2,91]	1,95 [1,37; 2,84] $p>0,05$

Примечание: p – достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

У всех обследованных с гипотиреозом выявлены положительные корреляции НОМА-IR с индексом массы тела ($r=0,326$; $p<0,02$); глюкозой ($r=0,409$; $p<0,001$). В группе женщин с впервые выявленным заболеванием установлены положительные корреляции НОМА-IR с ОТ/ОБ ($r=0,658$; $p=0,028$), общим холестерином ($r=0,645$; $p=0,032$), триглицеридами ($r=0,700$; $p=0,036$), коэффициентом атерогенности ($r=0,645$; $p=0,032$); инсулином ($r=0,818$; $p=0,002$); глюкозы и ОТ/ОБ ($r=0,708$; $p=0,015$), инсулина с общим холестерином ($r=0,555$; $p=0,49$) и коэффициентом атерогенности ($r=0,604$; $p=0,029$), а также отрицательная взаимосвязь между НОМА-IR и холестерином ЛПВП ($r=-0,638$; $p=0,035$).

Изменения углеводного обмена: достоверное увеличение индекса инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой, гиперинсулинемия свидетельствуют о снижении чувствительности к инсулину у женщин с впервые выявленным гипотиреозом. Этот факт несомненно участвует в развитии атерогенной дислипидемии. Подтверждением этому служат выявленные корреляции индекса инсулинорезистентности с показателями жирового обмена.

Изменения липидного обмена у пациенток с гипотиреозом носили атерогенную направленность (табл. 3). Это подтверждает достоверное ($p<0,001$) повышение общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, коэффициента атерогенности и снижение ($p<0,001$) холестерина ЛПВП относительно показателей младшей контрольной группы.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных гипотиреозом

Группы Показатели	Младшая контрольная группа n=10	Старшая контрольная группа n=10	Больные с гипотиреозом n=93	Больные с впервые выявленным гипоти- реозом n=13
Общий холесте- рин, ммоль/л	4,86 [4,64; 5,24]	5,02 [4,50; 6,08]	5,77 [5,04; 6,62] $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,095$	5,77 [4,74; 6,52] $p_{1,4}<0,05$ $p_{2,4}=0,531$ $p_{3,4}=0,498$
Триглицериды, ммоль/л	1,19 [1,10; 1,32]	1,19 [1,15; 1,33]	1,66 [1,35; 2,00] $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,03$	1,80 [1,36; 2,44] $p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,05$ $p_{3,4}=0,496$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 [1,09; 1,19]	1,20 [1,12; 1,27]	1,06 [0,96; 1,11] $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$	1,10 [0,90; 1,20] $p_{1,4}=0,304$ $p_{2,4}=0,086$ $p_{3,4}=0,609$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,19 [2,96; 3,50]	3,29 [2,70; 4,34]	3,91 [3,31; 4,81] $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,121$	3,42 [3,09; 4,52] $p_{1,4}=0,713$ $p_{2,4}<0,05$ $p_{3,4}=0,326$
КА	3,38 [3,02; 3,82]	3,19 [2,59; 4,44]	4,36 [3,58; 5,77] $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,024$	4,25 [2,95; 6,25] $p_{1,4}=0,238$ $p_{2,4}=0,078$ $p_{3,4}=0,603$

Примечание:

$p_{1,3}$ – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и младшей контрольной группы;

$p_{2,3}$ – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и старшей контрольной группы;

$p_{1,4}$ – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и младшей контрольной группы;

$p_{2,4}$ – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы;

$p_{3,4}$ – достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

Сравнение показателей липидного обмена больных гипотиреозом со старшей контрольной группой выявило аналогичные результаты.

На фоне тенденции к повышению концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП были значимо выше контрольных величин уровень триглицеридов, коэффициент атерогенности и снижено содержание холестерина ЛПВП. Достоверных различий при сравнении показателей жирового обмена в группах больных, получающих лечение и с впервые выявленным гипотиреозом, установлено не было.

Гиперхолестеринемия при гипотиреозе относится к факторам риска сердечно-сосудистой патологии [Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., 2007], так как приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза. Достоверных различий при сравнении показателей жирового обмена в группах больных, получающих лечение и с впервые выявленным гипотиреозом, выявлено не было.

Атерогенная направленность изменений липидного обмена выявлена при компенсированном и декомпенсированном гипотиреозе (табл. 4).

Таблица 4

**Показатели липидного обмена в зависимости
от компенсации гипотиреоза**

Показатели \ Группы	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация n=70	Декомпенсация n=23
Общий холестерин, ммоль/л	5,72 [4,95; 6,45]	5,84 [5,34; 6,47] p=0,514
Триглицериды, ммоль/л	1,62 [1,32; 1,99]	1,63 [1,28; 1,89] p=0,879
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,96; 1,11]	1,07 [0,98; 1,09] p=0,783
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,84 [3,17; 4,50]	4,02 [3,37; 4,62] p=0,479
КА	4,26 [3,50; 5,75]	4,43 [3,62; 5,49] p=0,604

Примечание: p – достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

Необходимо отметить, что компенсация заболевания не сопровождалась нормализацией показателей этого вида обмена: нами не было обнаружено значимых различий в параметрах жирового обмена при сравнении групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом на фоне приема левотироксина.

Эти результаты совпадают с данными литературы [Моргунова Т.Б., 2005; Фадеев В.В., 2005, 2014, Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015]. Так, Т.Б. Моргунова [2005] сообщает, что компенсация гипотиреоза на фоне монотерапии левотироксином сопровождалась лишь незначимой тенденцией к снижению общего холестерина. В работе Ю.А. Мануйловой [2009] также пишется о более высокой распространенности атерогенных дислипидемий у пациентов с компенсированным гипотиреозом по сравнению с общей популяцией.

Выявленные корреляции HOMA-IR с показателями обмена липидов у пациентов до начала лечения свидетельствуют о роли инсулинорезистентности в развитии атерогенных изменений.

Содержание лептина, резистина и адипонектина представлено в табл. 5. Как видно из табл. 5, у больных гипотиреозом значительно повышено содержание лептина по сравнению с контрольными группами. Концентрация лептина повышена и в группе с впервые выявленным заболеванием. У женщин с гипотиреозом были установлены положительные слабые, но достоверные корреляции лептина с общим холестерином ($r=0,230$; $p=0,035$), триглицеридами ($r=0,217$; $p=0,047$), холестерином ЛПНП ($r=0,219$; $p=0,046$), коэффициентом атерогенности ($r=0,278$; $p=0,01$) и отрицательная корреляция с холестерином ЛПВП ($r=-0,383$; $p=0,006$). В группе с компенсированным гипотиреозом выявлена положительная корреляция лептина с коэффициентом атерогенности ($r=0,287$; $p<0,05$) и отрицательная взаимосвязь лептина с холестерином ЛПВП ($r=-0,308$; $p<0,05$).

По-видимому, одной из возможных причин развития атерогенной дислипидемии при гипотиреозе является и повышение лептина у этих больных. Высокий уровень лептина назван в работе Wolk R., Berger P., Lennon R.J. et al. [2004] прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых событий.

Уровень резистина у больных гипотиреозом был достоверно повышен по сравнению с младшей и старшей контрольной группой, тогда как у больных с впервые выявленным заболеванием концентрация резистина была повышена более умеренно, она была достоверно выше по отношению к старшей контрольной группе, но достоверно ниже, чем у больных с гипотиреозом в основной группе. Резистин относится к провоспалительным адипокинам.

Адипонектин у обследованных больных был достоверно снижен по сравнению с обеими контрольными группами и отрицательно коррелировал с общим холестерином ($r=-0,624$; $p=0,001$), триглицеридами ($r=-0,375$; $p=0,004$), холестерином ЛПНП ($r=-0,642$; $p=0,001$), коэффициентом атерогенности ($r=-0,603$; $p=0,001$), а положительная взаимосвязь выявлена у этого адипокина с холестерином ЛПВП ($r=0,476$; $p=0,001$). Адипонектин обладает противовоспалительным, антиатерогенным действием [Ройтберг Г. Е., 2007]. Его снижение у пациентов с гипотиреозом, по-видимому, и сопровождается развитием атерогенных изменений в липидном спектре.

У женщин с впервые выявленным гипотиреозом уровень адипонектина был снижен только относительно младшей контрольной группы и пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином.

Наши результаты не совпадают с данными Петуниной Н.А., Альтшулер Н.Э. [2013], которые при субклиническом гипотиреозе у женщин установили, что содержание лептина и резистина у них не отличалось от уровня этого адипокина у здоровых добровольцев аналогичного возраста и ИМТ, а концентрация адипонектина была даже выше контрольных величин.

Это несоответствие, на наш взгляд, можно объяснить разной степенью выраженности гипотиреоза.

Нами не выявлено каких-либо взаимосвязей адипонектина, лептина и резистина с тиреоидными гормонами, что согласуется с данными литературы [Боева Л.Н., Екимова М.В., Догадин С.А., 2012; Pontikides N., Krassas G.E., 2007].

**Содержание лептина, резистина, адипонектина
в сыворотке крови у больных с гипотиреозом**

Группы Показатели	Младшая контрольная группа n=10	Старшая контрольная группа n=10	Больные с гипотиреозом n=93	Больные с впервые выявленным гипоти- реозом n=13
Лептин, нг/мл	9,92 [7,46; 10,55]	8,37 [6,75; 10,90]	28,2 {18,9; 37,6} $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	23,60 [20,75; 32,25] $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} = 0,664$
Резистин, нг/мл	7,90 [5,65; 8,90]	5,67 [4,35; 6,30]	9,78 {7,94; 12,11} $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	6,89 [5,70; 10,45] $p_{1,4} = 0,831$ $p_{2,4} < 0,05$ $p_{3,4} = 0,006$
Адипонектин, мкг/мл	15,42 [11,3; 19,80]	11,59 [10,63; 13,21]	10,0 {7,75; 11,8} $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,019$	10,50 [9,01; 12,65] $p_{1,4} < 0,05$ $p_{2,4} = 0,275$ $p_{3,4} = 0,194$

Примечание:

$p_{1,3}$ – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и младшей контрольной группы.

$p_{2,3}$ – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и старшей контрольной группы.

$p_{1,4}$ – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и младшей контрольной группы.

$p_{2,4}$ – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы.

$p_{3,4}$ – достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

Концентрации лептина, резистина и адипонектина, как при компенсированном, так и декомпенсированном гипотиреозе значительно не различались между собой. Таким образом, компенсация заболевания не приводит к каким-либо изменениям в уровне адипокинов. В группе с компенсированным гипотиреозом выявлены отрицательные корреляции адипонектина с общим холестерином ($r = -0,506$; $p < 0,001$); холестерином ЛПНП ($r = -0,547$; $p < 0,001$); коэффициентом атерогенности ($r = -0,500$; $p < 0,001$) и положительная – с холестерином ЛПВП ($r = 0,397$; $p < 0,001$). Также в этой группе обследованных выявлены положительная корреляция лептина с коэффициентом атерогенности ($r = 0,287$; $p < 0,05$) и отрицательная взаимосвязь лептина с холестерином ЛПВП ($r = -0,308$; $p < 0,05$).

Таблица 6

**Содержание лептина, резистина, адипонектина
у пациентов в зависимости от компенсации гипотиреоза**

Показатели \ Группы	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация п=70	Декомпенсация п=23
Лептин, нг/мл	28,9 [21,02; 37,5]	28,7 [17,33; 37,08] $p=0,562$
Резистин, нг/мл	9,90 [8,04; 12,14]	9,77 [8,18; 12,25] $p=0,815$
Адипонектин, мкг/мл	10,38 [8,04; 11,58]	10,25 [7,75; 11,80] $p=0,894$

Примечание: p – достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

В группах пациентов с декомпенсированным заболеванием адипонектин отрицательно коррелировал с общим холестерином ($r=-0,697$; $p<0,05$); холестерином ЛПНП ($r=-0,721$; $p<0,05$); коэффициентом атерогенности ($r=-0,709$; $p<0,05$), резистином ($r=-0,661$; $p<0,05$). Также в этой группе установлены положительные корреляции резистина с общим холестерином ($r=0,636$; $p<0,05$); холестерином ЛПНП ($r=0,697$; $p<0,05$), лептина с инсулином ($r=0,499$; $p<0,05$).

Петуниной Н.А., Альтшулер Н.Э. [2013] также выявлена положительная корреляция резистина с холестерином ЛПНП и коэффициентом атерогенности у больных с субклиническим гипотиреозом, и в работе Melon M. С с соавт. [2012] пишется о роли резистина в повышении холестерина ЛПНП и развитии атеросклероза. Резистин рассматривается как соединительное звено между воспалительным процессом и атеросклерозом [Guzik T.J. et al., 2006]. Хотя в других работах [Farbid M.S., 2005] не выявлено зависимости резистина от показателей липидного обмена.

Таблица 7

Содержание витамина 25-ОН-Д₃ у больных гипотиреозом

Показатели \ Группы	Младшая контрольная группа п=10	Старшая контрольная группа п=10	Больные с гипотиреозом п=93
25-ОН-Д ₃ , нмоль/л	77,07 [71,46; 82,38]	69,07 [61,91; 100,68]	70,1 [50,7; 80,6] $p_{1,3}=0,009$ $p_{2,3}=0,383$

Примечание:

$p_{1,3}$ – достоверность различий показателей по сравнению с младшей контрольной группой;

$p_{2,3}$ – достоверность различий показателей по сравнению со старшей контрольной группой.

На развитие атеросклероза и утолщение комплекса интим медиа оказывает влияние и снижение витамина ДЗ.

В табл. 7 приводятся результаты изучения витамина 25-ОН-ДЗ у больных гипотиреозом. Как видно из таблицы, содержание витамина ДЗ у женщин с гипотиреозом достоверно ниже, чем в младшей контрольной группе и практически не отличается от его уровня старшей группы контроля.

Анализ уровней витамина ДЗ в зависимости от компенсации заболевания (табл. 8) выявил, что концентрация его при декомпенсированном гипотиреозе недостоверно ниже, чем при компенсированном. Maskawy A.M., Al-Aued B.M., Al-Rashidi B.M. [2013] приводят аналогичные результаты о гиповитаминозе ДЗ у больных гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита, который зависел от степени тяжести заболевания.

Таблица 8

**Содержание витамина 25-ОН-ДЗ
в зависимости от компенсации гипотиреоза**

Показатели \ Группы	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация n=70	Декомпенсация n=23
25-ОН-ДЗ, нмоль/л	70,90 [37,50; 81,55]	56,55 [49,53; 80,40] p=0,483

Примечание: p – достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

Мы не получили сколько-нибудь существенных корреляций, подтверждающих участие витамина ДЗ в липидном обмене. По-видимому, нужны дальнейшие исследования в этом направлении. Учитывая, что содержание витамина ДЗ практически не отличается от его уровня в старшей контрольной группе, можно предположить, что его снижение может быть связано не столько с гипотиреозом, сколько с возрастом. Вместе с тем снижение его при декомпенсации гипотиреоза становится более значительным.

Гормоны щитовидной железы оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему путем «геномных» и «негеномных» механизмов. Дефицит тиреоидных гормонов, прогрессирование на этом фоне дислипидемии, ожирения, и, соответственно, инсулинорезистентности и дисфункции жировой ткани, влечет за собой развитие патологии сердца и сосудов [Балаболкин М.И., Клебанова Е. М., Кременская В.М., 2007].

При оценке морфометрических показателей ЛЖ (табл. 9) мы установили, что показатели толщины миокарда задней стенки ЛЖ в систолу и межжелудочковой перегородки, как в систолу, так и в диастолу у женщин с леченным гипотиреозом значимо не отличались от контрольных ($p > 0,05$). Достоверно по сравнению с группой контроля у пациенток с гипотиреозом была больше только толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу ($p < 0,05$).

Таблица 9

**Морфометрические показатели ЛЖ у женщин
с гипотиреозом**

Показатели \ Группы	Контрольная группа n=10	Группа пациенток с леченным гипотиреозом n=30
МЖПд, см	0,97±0,03	1,01±0,04 p>0,05
МЖПС, см	1,49±0,03	1,46±0,03 p>0,05
ЗСЛЖд, см	0,92±0,03	1,00±0,04 p<0,05
ЗСЛЖс, см	1,47±0,03	1,53±0,04 p>0,05
КСР, см	2,75±0,38	2,92±1,07 p<0,01
КДР, см	4,69±0,05	4,70±0,06 p>0,05
ИОТС	0,40±0,01	0,43±0,02 p>0,05

Примечание: p – достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Было выявлено значимое увеличение КСР ($2,92 \pm 1,07$ см; $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой ($2,75 \pm 0,38$ см). Конечный диастолический размер и индекс относительной толщины стенок ЛЖ у женщин с гипотиреозом и в контроле не отличался ($p > 0,05$).

Возможно, определенную роль в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка играют возраст и наличие избыточного веса у обследованных женщин, о чем свидетельствовали выявленные нами прямые корреляции толщины МЖП в систолу и в диастолу с возрастом, а также ИМТ с толщиной ЗСЛЖ в диастолу и МЖП в систолу.

При анализе объемно-функциональных показателей ЛЖ (табл. 10) у пациенток с гипотиреозом отмечено недостоверное увеличение массы миокарда ЛЖ, и существенное повышение ИМММЛЖ ($p < 0,005$) по сравнению с контролем. По мнению ряда авторов, увеличение массы миокарда ЛЖ даже в пределах диапазона нормальных значений, а также дислипидемия и некоторые другие факторы могут играть роль в нарушении релаксации сердца при гипотиреозе [Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В., 2012; W.J. Hueston, W.S. Pearson, 2004]. Radondi N. с соавт. [2008] в ходе длительного исследования (Cardiovascular Health Study) показали, что уже через пять лет у лиц с субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ более 10 МЕ/л отмечалось увеличение ММЛЖ.

Таблица 10

**Объемно-функциональные показатели ЛЖ у женщин
с гипотиреозом**

Показатели \ Группы	Контрольная группа n=10	Группа пациентов с леченным гипотиреозом n=30
ММЛЖ, г	177,69±7,04	195,66±9,65 p>0,05
ИММЛЖ	83,41±2,81	104,85±5,20 p<0,005
КСО, мл	29,07±0,87	36,00±2,42 p<0,01
КДО, мл	106,21±2,49	105,13±4,70 p>0,05
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,62±0,02	0,59±0,05 p>0,05
% DS	41,18±0,86	36,57±1,05 p<0,005

Примечание: p – достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Причина увеличения сердца при гипотиреозе остается не до конца понятной. По данным ряда авторов [Серебрякова О.В., 2008; Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Мазур В.В., Платонов Д.Ю., Мазур Е.С., 2011; Мазур Е.С., Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Мазур В.В., Тимешов Т.Ю., 2012; Просяник В.И., Серебрякова О.В., 2014], речь не идет об одной только гипертрофии миокарда, поскольку в этом случае вряд ли происходил бы столь быстрый ее регресс на фоне заместительной терапии. По их мнению, возможными факторами, влияющими на развитие кардиомегалии также могут быть уменьшение сократимости миокарда и удлинение его мышечных волокон, увеличение объема интерстициальной жидкости, нарушение синтеза миозина и нарушение регуляции артериального давления. Так, по данным Мазур Е.С. и соавт. [2012] при компенсации тиреоидного статуса у больных первичным гипотиреозом снижается не только уровень САД и ДАД, объем внутриклеточной жидкости, но и показатель ИММЛЖ на 8,5 г/м².

На основании показателей ИММЛЖ и ИОТС были выявлены следующие модели ремоделирования миокарда ЛЖ: нормальная геометрия – у 12 (39,3%) женщин с гипотиреозом, концентрическая гипертрофия – у 13 (42,85%) пациенток, эксцентрическая гипертрофия – у 5 (17,85%). Случаев концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ среди женщин с гипотиреозом выявлено не было. Похожие данные были получены и Килейниковым Д.В. с соавторами (2011), которые выявили у 52% больных – концентрическую гипертрофию ЛЖ, нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование имели место у 48% больных первичным гипотиреозом.

Скаржинская Н.С. с соавторами отметили, что у большинства пациенток с АГ и первичным клиническим гипотиреозом (71%) определялась концентрическая гипертрофия, реже выявлялись концентрическое ремоделирование (у 14,3%) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (у 4,7%). В то же время у женщин с первичным клиническим гипотиреозом без АГ чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ – в 47% случаев и в 29% случаев – концентрическая гипертрофия ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ у данной группы выявлено не было.

В других работах преимущественно упоминается о наличии гипертрофии ЛЖ эксцентрического типа. Так, Е.Б. Кравец с соавт. [2009] выявили эксцентрическую ГЛЖ в 25,9% и 60% случаев соответственно при субклиническом и манифестном гипотиреозе соответственно у больных аутоиммунным тиреоидитом. Незначительную и умеренную эксцентрическую гипертрофию миокарда описала в своей работе у 38% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом А.Ю. Лукушкина [2009].

Таким образом, у женщин с гипотиреозом более чем в половине случаев выявляются наименее благоприятные по прогнозу развития сердечно-сосудистых осложнений концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Согласно данным литературы концентрическая гипертрофия ЛЖ является наиболее неблагоприятным типом ремоделирования ЛЖ, при котором, вероятно, происходит пропорциональное увеличение, как мышечного, так интерстициальных компонентов миокарда, что способствует развитию сердечной недостаточности [Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux et al., 2007; Васюк Ю.А., 2007].

Если КДО достоверно не отличался от контроля, то КСО у пациенток с гипотиреозом ($36,0 \pm 2,42$ мл; $p < 0,01$) был значимо повышен. Соотношение КДО/ММЛЖ, хотя и не достоверно, было ниже, чем в контроле, т.е. наблюдалось увеличение массы левого желудочка при сохранении исходного объема полости в диастолу, что подтверждает наличие гипертрофии миокарда ЛЖ без признаков его дилатации. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ – % DS была достоверно снижена ($p < 0,005$) по отношению к контрольным показателям, из чего следует, что для женщин с гипотиреозом характерно нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Ряд авторов описывает нарушение локальной сократимости как наиболее раннее проявление функциональных нарушений сердечной мышцы у пациентов с субклиническим гипотиреозом [Лукушкина А.Ю., 2009; Некрасова Т.А., Леденцова О.В., Стронгин Л.Г. и др. 2011; Мунир А. Р., Калягин А. Н., 2013; Леденцова О.В., 2013].

Установлены прямые корреляция ММЛЖ с возрастом ($r=0,475$, $p < 0,01$) и ИМТ ($r=0,482$, $p < 0,002$), а также отрицательные корреляции возраста с соотношением КДО/ММЛЖ ($r=-0,543$, $p < 0,05$) и адипонектина с КДО ($r=-0,615$, $p < 0,05$). Видимо, в ремоделировании миокарда при гипотиреозе определенную роль играет гипoadипонектинемия.

Таблица 11

**Показатели объемов правого желудочка
и левого предсердия у женщин с гипотиреозом**

Показатели \ Группы	Контрольная группа n=10	Группа пациенток с леченым гипотиреозом n=30
ЛП, мм	34,52±0,62	36,55±0,71 p<0,05
ЛП/КДР I	7,37±0,15	7,79±0,16 p>0,05
ПЖ, мм	28,05±0,63	25,85±0,44 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Как правило, увеличению левого предсердия и повышению давления в легочной артерии способствуют гипертрофия миокарда ЛЖ и возникающая в дальнейшем дилатация его полости. Несмотря на отсутствие признаков дилатации ЛЖ у пациенток с гипотиреозом было выявлено достоверное по сравнению с контролем (34,52±0,62 мм) увеличение левого предсердия (36,55±0,71 мм, p<0,05) (табл. 11). Были установлены отрицательная корреляция уровня ЛПВП с ЛП/КДР, прямые корреляции ИМТ с объемом ЛП, ЛП/КДР, объемом ПЖ, а также соотношения ОТ/ОБ с объемом ЛП, что, видимо, может быть расценено как вклад дислипидемии и ожирения в ремоделирование миокарда.

Дилатация левого предсердия в результате нарушения процессов диастолического наполнения ЛЖ и снижения насосной функции сердца является одним из факторов риска развития сердечной недостаточности. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с гипотиреозом наряду с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ присутствует увеличение объема ЛП, что может способствовать более раннему развитию у этих больных признаков сердечной недостаточности.

Увеличение размеров ЛП неизбежно приводит к повышению давления в легочной артерии, длительная хроническая гипертензия в легочной артерии способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии ПЖ. Мы не выявили у наших пациенток изменений в ПЖ относительно группы здоровых лиц. В доступной нам литературе мы также не встретили упоминаний об изменении ПЖ при гипотиреозе.

Ремоделирование миокарда ЛЖ способствует развитию его дисфункции. Мы оценили показатели систолической и диастолической функции ЛЖ (табл. 12).

Таблица 12

**Показатели систолической и диастолической функции
миокарда ЛЖ у женщин с гипотиреозом**

Показатели \ Группы	Контрольная группа n=10	Группа пациенток с леченным гипотиреозом n=30
ФВ, %	71,73±0,87	65,53±1,04 p<0,001
Е, м/с	0,78±0,02	0,60±0,06 p<0,01
А, м/с	0,69±0,03	0,63±0,04 p>0,05
VE/VA	1,16±0,03	0,97±0,08 p<0,02

Примечание: p – достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Как видно из табл. 12, у женщин с гипотиреозом была выявлена достоверно низкая ФВ (p<0,001) по сравнению с контролем. Нужно отметить, что ФВ хотя и была ниже контроля, однако соответствовала показателям нормы. Наиболее ранним и часто выявляемым при гипотиреозе считают нарушение диастолической функции сердца. Анализируя показатели трансмитрального кровотока, мы обнаружили значимое снижение показателя Е (0,60±0,06 м/с, p<0,01) и соотношения величин максимальных скоростей раннего и позднего наполнения VE/VA (0,97±0,08, p<0,02) при леченом гипотиреозе по сравнению с контрольной группой. Уменьшение соотношения Е/А ниже 1,0 свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ и говорит о нарушении диастолической функции у женщин с гипотиреозом.

Причиной ухудшения диастолического расслабления миокарда при гипотиреозе по мнению ряда авторов является замедление «активного расслабления» миофибрилл вследствие угнетения активности Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума и замедления процессов поступления ионов кальция в клетку по медленным кальциевым каналам [V. Triviteri et al, 2006].

Были выявлены отрицательные корреляции между длительностью гипотиреоза и ФВ (r=-0,434, p<0,02), соотношением VE/VA и возрастом пациенток (r=-0,398, p<0,05). Выявленная нами отрицательная корреляция между диастолической функцией и возрастом пациенток, совпадают с данными полученными в работе Никонова И.В. и Козырева О.А. [2012]. По их мнению, это может быть объяснено возрастным ремоделированием сердца и нарушением релаксации левого желудочка. По данным Сукмановой И.А. [2010] хронической сердечной недостаточности с диастолической дисфункцией у женщин старше 50 лет способствуют по сути те же механизмы, что и при формировании сердечной патологии при гипотиреозе –

ухудшение функции эндотелия, снижение метаболизма в кардиомиоцитах и активности ионообменных белков, нарушение проницаемости клеточных мембран с формированием отеков. Способствуют диастолической дисфункции и инволюционные особенности молекулярного фенотипа кардиомиоцитов, ранняя активация апоптоза и скорость изменения динамики ионов кальция в миокарде [Гургениян С.В. и др., 2014; Овчинников А.Г., Свирида О.Н., Агеев Ф.Т., 2011].

Нами не было выявлено взаимосвязи диастолической дисфункции и степени компенсации гипотиреоза, хотя в большинстве проанализированных нами литературных источников авторы сообщают об отрицательной корреляции уровня ТТГ и диастолической дисфункции [Никонорова И.В., Козырев О.А., 2012; Овчинников А.Г., 2011; Biondi B., 2012]. Таким образом, гипотиреоз может рассматриваться как причина развития сердечной недостаточности.

Диагностика диастолической дисфункции левого желудочка на ранних этапах достаточно трудна, потому что вначале эта патология сопровождается малосимптомным течением [Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, 2009].

Таким образом, у больных гипотиреозом имеются факторы риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперлентинемия, гиперрезистинемия, гипoadипонектинемия, снижение витамина ДЗ, что необходимо учитывать при обследовании больных.

Выводы:

1. У женщин с гипотиреозом на фоне андройдного распределения жировой ткани выявлено увеличение индекса инсулинорезистентности относительно контроля и компенсаторная гиперинсулинемия. Снижение чувствительности к инсулину способствует развитию атерогенной дислипидемии и атеросклероза при этом заболевании, о чем свидетельствует корреляция HOMA-IR с толщиной КИМ ($r=0,475$; $p=0,012$).

2. У пациенток с гипотиреозом, как леченным, так и впервые выявленным установлена атерогенная дислипидемия: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП. Компенсация заболевания не приводит к нормализации липидного обмена.

3. У больных с гипотиреозом выявлена гиперлентинемия, гиперрезистинемия, гипoadипонектинемия. Изменение содержания этих адипокинов при сниженной функции щитовидной железы влияет на развитие атерогенной дислипидемии, что подтверждается прямыми корреляциями лентина и резистина и обратной адипонектина с показателями жирового обмена.

4. Содержание 25-ОНД₃ у пациенток с манифестным гипотиреозом снижено. Минимальная концентрация 25-ОНД₃ выявлена при декомпенсированном заболевании.

5. У женщин с манифестным гипотиреозом выявлена гипертрофия левого желудочка и левого предсердия, диастолическая дисфункция. На процесс ремоделирования миокарда влияет гипoadипонектинемия, дислипидемия, возраст.

Практические рекомендации:

1. Пациенты с гипотиреозом должны наблюдаться эндокринологом и кардиологом для достижения целевых значений показателей липидного спектра и раннего выявления признаков ремоделирования миокарда.

2. Гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипoadипонектинемия, дислипидемия, инсулинорезистентность у больных гипотиреозом являются факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Рекомендовать врачам определять у женщин с гипотиреозом содержание витамина Д₃ и при его снижении включать в программу лечения препараты витамина Д₃.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования имеют важное научно – практическое значение в понимании патогенеза первичного манифестного гипотиреоза и включают в себя следующие направления: изучение содержания других адипокинов (апелина, висфатина) и взаимосвязи их с гормонально – метаболическими показателями при этом заболевании.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Шаронова Л.А. Содержание адипокинов в зависимости от компенсации гипотиреоза // Материалы II Всероссийского конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ. Москва, 25–28 мая 2014 г. – 225 с.

2. Липидный спектр и степень компенсации гипотиреоза / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Л.А. Шаронова, Т.Н. Орлова, Г.И. Гайструк // Материалы II Всероссийского конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ. Москва, 25–28 мая 2014 г. – 311 с.

3. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Капралова И.Ю. Адипонектин, лептин и другие метаболические показатели у больных гипотиреозом // Фарматека. – 2014. – №10. – С. 67–69.

4. Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Шаронова Л.А. Содержание витамина Д₃ и некоторых адипокинов при гипотиреозе // Медицина в Кузбассе. – 2014. – №3. – С. 42–45.

5. Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание резистина и других адипокинов у больных гипотиреозом // Терапевтический архив. – 2014. – №10. – С. 33 –35.

6. Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю. Уровни адипокинов у больных гипотиреозом // Материалы IV Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 18–19 ноября 2014 г. – 48 с.

7. Взаимосвязь адипокинов и некоторых эхокардиографических показателей у женщин с гипотиреозом / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Т.Н. Орлова, Л.А. Шаронова // Материалы IV Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 18–19 ноября 2014 г. – С. 48–49.

8. Показатели систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с гипотиреозом / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Л.А. Шаронова, Н.И. Швецова // Материалы IV Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 18–19 ноября 2014 г. – 49 с.

9. Содержание витамина D₃ у больных гипотиреозом / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Л.А. Шаронова, Е.В. Митрошина // Материалы IV Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 18–19 ноября 2014 г. – 55 с.

10. Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Шаронова Л.А. Содержание резистина у женщин с гипотиреозом // Материалы IX Национального Съезда терапевтов. Москва, 12–14 ноября 2014 г. – 79 с.

11. Содержание адипонектина у женщин с гипотиреозом / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Е.В. Митрошина, Е.В. Кузнецова // Материалы IX Национального Съезда терапевтов. Москва, 12–14 ноября 2014 г. – 120 с.

12. Ремоделирование миокарда у женщин с гипотиреозом / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Л.А. Шаронова, Е.В. Митрошина // Материалы IX Национального Съезда терапевтов. Москва, 12–14 ноября 2014 г. – 205 с.

13. Капралова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №2. – С. 60–63.

14. Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Шаронова Л.А. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом // Клиницист. – №2. – 2014. – С. 17–21.

15. Вербовой А.Ф., Капралова И.Ю., Ахмерова Р.И. Содержание адипокинов при впервые выявленном гипотиреозе // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. I Региональная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Великой Победы : сборник научных статей. – 2015. – С. 59–64.

Капралова Ирина Юрьевна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОКИНОВ
И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.02.2017.
Формат 60 × 84/16. Бумага офсетная.
Печать оперативная. Объем 1,0 авт. лист.
Тираж 100. Заказ 9.

ООО «Издательство АСГАРД»
Член Ассоциации книгоиздателей России
443023, г. Самара, ул. Промышленности, 278, корп. 47
Тел.: (846) 246-97-01, 205-31-31
e-mail: knigaasgard@yandex.ru, www.asgard-samara.ru