

О.І. Мітченко, д.м.н., професор, В.Ю. Романов, А.О. Логвиненко, М.В. Гвоздик, І.В. Чулаєвська, Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

# Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози

**На сучасному етапі діагностика і лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) переважно спрямовані на реалізацію заходів вторинної профілактики, тобто зусилля лікарів у клінічній діяльності насамперед націлені на допомогу хворим з реалізованими кардіологічними захворюваннями. Натомість виявлення та усунення широкого спектра передумов виникнення та прогресування ССЗ, або так званих факторів ризику, може позитивно вплинути на індивідуальний та популяційний прогноз населення України та суттєво підвищити результативність клініко-профілактичної діяльності за значно менших економічних витрат порівняно з високовартісною спеціалізованою допомогою.**

Одним із серцево-судинних факторів ризику, на жаль, непередбачливо недооціненим кардіологами, є дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ). Після аварії на ЧАЕС у 1986 р. патологія ЩЗ посіла перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. За даними МОЗ України, за останні 5 років у нашій країні кількість хворих на дисфункцію ЩЗ збільшилась у 5 разів, 3,5 млн осіб перебувають на диспансерному обліку, 70% населення страждає на дефіцит йоду. Найбільш поширеною формою тиреоїдної дисфункції є гіпотиреоз, який спостерігають у 6% жінок та у 2,5% чоловіків. Гіпофункція ЩЗ має цілком визначені механізми потенціалізації серцево-судинних факторів ризику, насамперед ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), порушень ліпідного та вуглеводного обміну. Для усвідомлення важливості формування високого кардіометаболічного ризику доцільно проаналізувати взаємозв'язок дисфункції ЩЗ із чинниками, що становлять кластер факторів ризику, визначений у 1988 р. як метаболічний синдром (МС). На сьогодні МС є однією з найбільш гострих і актуальних проблем сучасної кардіології та ендокринології. Поширеність МС у XXI ст. неухильно зростає, набуваючи характеру епідемії. Ефективне лікування МС і його наслідків, таких як атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, можливе лише за умови розуміння патогенетичних механізмів формування цієї патології та розробки оптимальних немедикаментозних і медикаментозних терапевтичних шляхів його подолання. Наявність МС асоціюється з двократним збільшенням ризику виникнення ССЗ протягом найближчих 5-10 років та з п'ятикратним збільшенням ризику розвитку ЦД. Сьогодні найбільш визнаними метаболічними факторами ризику у разі МС є атерогенна дисліпідемія, підвищений рівень артеріального тиску (АТ), інсулінорезистентність, протромботичні та прозапальні стани, що виникають у пацієнтів з надлишковою масою тіла. Абдомінальне ожиріння тісно корелює з резистентністю до інсуліну та є одним з ініціюючих механізмів кардіометаболічних порушень. Атерогенна дисліпідемія у випадку МС включає сукупність порушень ліпідного обміну, таких як підвищення рівня тригліцеридів та апопротеїну В, зростання кількості дрібних щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Для подолання суперечностей, що стосувалися визначення та кількісної оцінки окремих компонентів МС, у 2009 р. експертами 6 організацій – Міжнародної федерації діабету з епідеміології та профілактики, Національного інституту серця, легень і крові США, Американської асоціації серця, Всесвітньої федерації серця, Міжнародного товариства з атеросклерозу, Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння – був затверджений Консенсус визначення МС (табл. 1).

Разом із тим однією з передумов формування МС є порушення з боку гіпофізарно-адrenalової системи, виділені як окремий предиктор МС за визначенням Міжнародної федерації діабету 2005 року (табл. 2).

Як відомо, маркером функціональної активності передньої долі гіпофізу виступає тиреотропний гормон (ТТГ), зміни рівня якого перебувають у прямому патогенетичному зв'язку з дисфункцією ЩЗ.

Провідна роль у виявленні патології ЩЗ, особливо її субклінічних форм, належить лабораторним методам діагностики (табл. 3). Функціональний стан ЩЗ оцінюють за рівнями ТТГ, а також вільних Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub>. Найбільш чутливим показником, що характеризує всі аспекти функціонального стану ЩЗ, є ТТГ. Американські ендокринологічні організації рекомендують використовувати його як універсальний скринінговий показник, здатний самостійно виявляти як маніфестні, так і субклінічні порушення.

За американським алгоритмом, якщо під час скринінгу виявлено патологічні зміни ТТГ, то наступним кроком має бути комплексне дослідження з визначенням рівня гормонів ЩЗ та антитіл.

На цей період більш вивченим є вплив на ССЗ маніфестного гіпотиреозу, натомість проблемі субклінічного гіпотиреозу (СГ) приділяють недостатню увагу. За даними різних авторів, поширеність СГ у популяції становить від 1,2 до 15% залежно від статі й віку обстежених, у той час як маніфестний гіпотиреоз виявляють

тільки у 2-3% населення. За даними Американської асоціації ендокринологів, СГ спостерігають у 3% чоловіків, тоді як серед жінок його поширеність становить 10%, а у віковій групі понад 60 років – 20%. Значущість цієї патології обумовлена тим, що упродовж року в 5-15% пацієнтів СГ переходить у маніфестний стан, причому в 70% випадків – із появою симптоматики з боку серцево-судинної системи.

Спираючись на власний досвід, зазначимо, що ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих, які перебували на лікуванні у відділі дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України за період 2003-2010 рр., засвідчив наявність різних проявів тиреопатій приблизно у 50% пацієнтів із ССЗ; при цьому в половині випадків порушення функціональної активності ЩЗ (особливо СГ) було виявлено в гладком'язових клітинах. Отримані дані підкреслюють доцільність проведення скринінгового обстеження на ТТГ у всіх кардіологічних хворих з метою верифікації дисфункції ЩЗ як можливої причини недостатньої ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії та розробки підходів до оптимізації лікування.

## Гіпотиреоз та ожиріння

Гіпофункція ЩЗ має цілком визначені механізми потенціалізації окремих компонентів МС. Так, маніфестація ожиріння у разі гіпотиреозу відбувається за рахунок уповільнення дегідрогенізації жирних кислот і зниження ліполітичної активності жирової тканини, що призводить до накопичення в ній вільних жирних кислот (зменшення вивільнення жиру з жирової тканини), а також до зниження активності катоболічних процесів, уповільнення процесів термогенезу, затримки рідини в організмі (за рахунок високого вмісту мукополісахаридів у тканинах). Найбільш показові результати залежності між функцією гіпофізарно-щитоподібною осі та проявами надлишкової маси тіла були продемонстровані в дослідженні Tromso (1994-1995, 2001). Дані, які були отримані в ході обстеження 7954 пацієнтів, підтвердили прямий зв'язок між рівнями ТТГ і індексом маси тіла (ІМТ) у чоловіків і жінок. Авторами доведено, що підвищення рівня ТТГ суттєво і позитивно впливає на значення ІМТ у чоловіків і жінок незалежно від статусу куріння, підтверджуючи наявність тісного взаємозв'язку між функцією ЩЗ, масою тіла і активністю жирової тканини. Відомо, що гіпотиреоз асоціюється зі зменшенням швидкості метаболічних процесів і порушенням ліпідного та вуглеводного обміну. Доведено, що в жировій тканині в достатній кількості представлені рецептори не тільки гормонів ЩЗ, а й ТТГ. У свою чергу, гормони ЩЗ задіяні в процесі ліпогенезу і ліполізу. З іншого боку, на синтез ТТГ і гормонів ЩЗ можуть впливати стан жирової тканини та кількість отриманих калорій. У дослідженні Sari і співавт. продемонстровано, що зменшення маси тіла на 10% та більше супроводжувалося значним зниженням рівня ТТГ. Механізм цих взаємозв'язків, на думку багатьох учених, залежить від ендокринної функції жирової тканини, а саме від активності секреції лептину, який стимулює синтез ТТГ, що було доведено в експериментальних умовах. В експериментах in vitro гормони ЩЗ виявляють регулюючий вплив на експресію мРНК і секрецію лептину жировими клітинами, внаслідок чого його концентрація у випадку гіпотиреозу знижується паралельно зі зниженням витрат енергії. Рівень лептину в сироватці крові відображає сумарний енергетичний резерв жирової тканини і може змінюватися у разі короточасних порушень енергетичного балансу та зміни концентрації деяких цитокінів і гормонів.

Продовження на стор. 28.



О.І. Мітченко

Таблиця 1. Критерії визначення МС для Європи згідно з Консенсусом 2009 року

Показник	Значення
Окружність талії для європейської раси	>80 см у жінок; >94 см у чоловіків
Підвищений рівень тригліцеридів або на тлі гіполіпідемічної терапії	>1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Знижена концентрація ХС ЛПВЩ або на тлі гіполіпідемічної терапії	<1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків; <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у жінок
Підвищений АТ або на тлі антигіпертензивної терапії	САТ >130 мм рт. ст. і/або ДАТ >85 мм рт. ст.
Підвищений рівень глюкози натще або на тлі медикаментозної терапії гіперглікемії	>5,6 ммоль/л (100 мг/дл)

Примітки: САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ.

Таблиця 2. Додаткові критерії МС за визначенням Міжнародної федерації діабету (2005)

Патологічні стани	Шляхи визначення
Порушення розподілу жирової тканини	Загальний розподіл жирової тканини в організмі (ПЕРА) Центральний розподіл жирової тканини (КТ/МРТ) Біомаркери жирової тканини: лептин, адипонектин Вміст жиру в печінці (МРС)
Атерогенна дисліпідемія (окрім гіпертригліцеридемії та низького рівня ХС ЛПВЩ)	АпоВ (або не-ХС ЛПВЩ) Малі частинки ХС ЛПНЩ
Дисглікемія	ПГТТ
Інсулінорезистентність (окрім підвищення глюкози натще)	Інсулін натще/проінсулін Індекс НОМА Підвищення рівня вільних жирних кислот (натще та під час ПГТТ) Величина кламп-тесту
Дисрегуляція судин (за винятком підвищеного АТ)	Визначення ендотеліальної дисфункції Мікроальбумінурія
Прозапальний стан	Підвищення рівня високоочутливого С-реактивного білка Підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ФНПа, ІЛ-6) Зниження концентрації адипонектину в плазмі
Протромботичний стан	Фібринолітичні фактори (активатор інгібітора плазміногену I тощо) Фактори згортання (фібриноген тощо)
Гормональні зміни	Визначення гормонів гіпофізарно-тиреоїдно-адrenalової осі

Примітка. ПЕРА – подвійно-енергетична рентгенівська абсорбціометрія; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; МРС – магнітно-резонансна спектроскопія; ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест; ФНПа – фактор некрозу пухлини α, ІЛ-6 – інтерлейкін-6.

Таблиця 3. Лабораторні критерії дисфункції ЩЗ (Тіц, 1997)

Функціональний стан	Характеристика		
	ТТГ (N=0,4-4,0 мОд/л)	Вільний Т <sub>4</sub> (N=0,8-1,8 нг/дл)	Вільний Т <sub>3</sub> (N=2,3-6,7 нг/дл)
Маніфестний гіпотиреоз	Підвищений	Знижений	Знижений
Субклінічний гіпотиреоз	Підвищений	Норма	Норма
Еутиреоз	Норма	Норма	Норма
Субклінічний гіпертиреоз	Знижений	Норма	Норма
Маніфестний гіпертиреоз	Знижений	Підвищений	Підвищений

О.І. Мітченко, д.м.н., професор, В.Ю. Романов, А.О. Логвиненко, М.В. Гвоздик, І.В. Чулаєвська, Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

## Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози

Продовження. Початок на стор. 27.

Цікаві дані отримано в ході дослідження адипоцитокінів, а саме рівнів лептину, адипоцитокіну і резистину, у пацієнтів з тиреоїдною дисфункцією до і після нормалізації тиреоїдного статусу. Виявлено, що гіпотиреоїдні пацієнти порівняно з учасниками контрольної групи мали істотно нижчі рівні лептину, які підвищувалися на тлі прийому левотироксину. У той же час концентрація адипонектину практично не відрізнялася від показників контрольної групи і не змінювалася на тлі призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ). Рівень резистину в цих пацієнтів був значно нижчий, ніж у контрольній групі, і не підвищувався після прийому левотироксину. Отримані результати підтверджують наявність тісного взаємозв'язку між станом гіпофізарно-тиреоїдної осі та показниками функціональної активності жирової тканини (рис. 1.).

### Вплив гіпофункції ЩЗ на ліпідний обмін

Розвиток дисліпідемії є одним із найбільш вивчених ускладнень гіпотиреозу. За даними Колорадського дослідження, в якому взяли участь 25 862 хворих, підвищення ТТГ коливалося від 4 до 21% у жінок та від 3 до 16% у чоловіків залежно від віку. Разом із тим підвищення рівня ТТГ мало пряму залежність від вираженості гіперхолестеринемії. Зміни в ліпідному спектрі пояснюються тим, що у разі гіпотиреозу знижується активність печінкової ліпопротеїнази, погіршується транспорт та виведення атерогенних ліпідів із жовчі. Водночас відбувається порушення структури ХС ЛПВЩ і апо-А1 (збільшення рівня фосфоліпідів і апо-Е), зниження кількості та чутливості рецепторів ХС ЛПНЩ у гепатоцитах, які спричиняють зниження печінкової екскреції ХС та в подальшому підвищення ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (рис. 2).

Є дані, що гіпотиреоз асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та уповільненням

Таблиця 4. Відносний і додатковий ризик інфаркту міокарда у жінок із СГ за даними Роттердамського дослідження

Фактор ризику	Відносний ризик <sup>1</sup> із врахуванням віку	Додатковий ризик <sup>2</sup> (%)	Популяційний ризик <sup>3</sup> (%)
СГ	2,5	60	14
Гіперхолестеринемія	2,4	58	18
АГ	1,6	38	14
Куріння	2,0	50	15
ЦД	2,4	58	14

Примітки. <sup>1</sup> Відносний ризик – співвідношення захворюваності серед осіб, які підпали та не підпали під дію фактора ризику. <sup>2</sup> Додатковий ризик – захворюваність серед осіб, які підпали під дію фактора ризику, мінус захворюваність осіб, які під нього не підпали. <sup>3</sup> Популяційний ризик відображає додаткову захворюваність у популяції, яка пов'язана з фактором ризику.

швидкості кліренсу ХС ЛПНЩ. Відомо, що найбільша поширеність СГ має місце у жінок старших вікових груп. У низці досліджень було доведено, що в жінок у період постменопаузи, які мають СГ, знижене відношення ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) / загальний ХС порівняно з таким у представниці контрольної еутиреоїдної групи. Індивідуальний аналіз дав підстави зробити висновок, що серед осіб із СГ частка пацієнтів з АГ, гіпертригліцеридемією та підвищеним відношенням загальний ХС / ХС ЛПВЩ вища, ніж у групі контролю.

Результати науково-дослідної роботи, яка була проведена у відділі дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, свідчать, що ліпідний профіль у жінок з МС на тлі СГ характеризується суттєвими атерогенними порушеннями, а саме підвищеними рівнями загального ХС та ХС ЛПНЩ в 98 та 97% жінок відповідно, у той час як класичні прояви дисліпідемії на тлі МС, яким властиві гіпертригліцеридемія та зниження ХС ЛПВЩ, були діагностовані менш ніж у половині жінок (47 та 46% відповідно).

Дані Роттердамського дослідження, в якому оцінювали випадкову вибірку жінок віком 69,0±7,5 року, свідчать, що СГ виявляли в 10,8% випадків, і саме в цій групі відзначали найвищий рівень загального ХС і найбільш низький рівень ХС ЛПВЩ. Зроблено висновок про те, що СГ є значним фактором ризику атеросклерозу аорти, інфаркту міокарда в жінок похилого віку, який за оцінкою відносного і додаткового ризику випередив такі фактори, як гіперхолестеринемія, АГ, куріння, ЦД (табл. 4).

Враховуючи тісний зв'язок між розвитком СГ та прогресуванням атеросклеротичного ураження вільцевих судин у жінок старших вікових груп, доцільно рекомендувати проведення скринінгового обстеження на ТТГ у жінок віком понад 50 років з метою вирішення питання про можливість оптимізації діагностування серцево-судинних факторів ризику та підходів до їх лікування.

У 2010 р. проведено масштабний мета-аналіз для оцінки ризику виникнення ІХС і показників загальної смертності у хворих на СГ. Були проаналізовані дані 55 287 учасників з 11 перспективних когорт у США, країнах Європи, в Австралії, Бразилії і Японії, які брали участь у дослідженнях у період між 1972 і 2007 рр. Зроблено висновок про те, що СГ пов'язаний з підвищеним ризиком ІХС та смертності від ІХС. Цей ризик зростає пропорційно підвищенню рівня ТТГ і особливо відчутний в осіб з ТТГ 10 мкОд/мл або більше. Отримані результати щодо зв'язку маніфестного гіпотиреозу з підвищеним ризиком ССЗ і негативним впливом на ліпідний профіль доповнюються даними про те, що СГ має більшу поширеність та асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ.

### Гіпофункція ЩЗ та особливості вуглеводного обміну

Поряд з цим у багатьох роботах досліджували вплив порушення функції ЩЗ на реалізацію функції інсуліну як одного

з основних патогенетичних механізмів розвитку МС. Порушення тканинної чутливості до інсуліну у випадку гіпотиреозу може свідчити про незамінну роль тиреоїдних гормонів у реалізації функції інсуліну. Причиною зниження чутливості жирової тканини до інсуліну у разі гіпотиреозу є різке зменшення вироблення цілої низки клітинних ферментів. Відомо, що під впливом тиреоїдних гормонів активується специфічний білковий синтез, а підтримання базального рівня неспецифічного синтезу білків контролюється інсуліноподібними факторами росту (ІФР-1 та ІФР-2), близькими за структурою та функцією до інсуліну, що визначає їх можливість перехресно зв'язуватися з рецепторами, чим, можливо, й пояснюється притаманна їм змішана біологічна активність. Зниження рівня і сумарної активності ІФР у разі гіпотиреозу супроводжується порушенням транспорту й окиснення глюкози, а участь тригліцеридів у продукції ІФР – механізмом, що впливає на реалізацію інсулінової функції. Відомо також, що у хворих з гіпофункцією ЩЗ відзначено зменшення абсорбції глюкози в кишечнику, глюконеогенезу й глікогенолізу в печінці. Це призводить до зниження вивільнення глюкози з печінки й постабсорбційної глікемії, що, в свою чергу, сприяє зменшенню утилізації глюкози периферичними тканинами й підвищенню глюкозостимульованої секреції інсуліну (рис. 3).

Разом із тим гіперінсулінемія і, як наслідок, розвиток інсулінорезистентності у випадку гіпотиреозу можуть бути пов'язані зі зниженням швидкості кліренсу інсуліну.

Результати нашої роботи продемонстрували, що прояви інсулінорезистентності за показником індексу НОМА виявляють в 65% пацієнтів з МС на тлі СГ, в основному за рахунок підвищення рівня інсуліну.

### Вплив гіпофункції ЩЗ на показники центральної гемодинаміки

Показники периферичної гемодинаміки одними з перших реагують на зниження концентрації гормонів ЩЗ. Підвищення АТ у разі гіпотиреозу відбувається завдяки підвищенню периферичного судинного опору (ПСО) і жорсткості артерій, з чим у першу чергу пов'язаний розвиток діастолічної АГ. Зростання ПСО обумовлене компенсаторними гемодинамічними факторами у відповідь на низький ударний і хвилинний об'єм крові. Вважають, що тяжкість гіпотиреозу корелює зі ступенем підвищення ДАТ. САТ підвищується меншою мірою, внаслідок чого величина пульсового тиску може бути нормальною або навіть зниженою. Існує кілька теорій, що пояснюють підвищення ПСО у хворих на гіпотиреоз. Перша полягає у змінах тканинного метаболізму, а саме в зниженні споживання кисню, зменшенні тканинного метаболізму та виникненні вазоконстрикції. Друга теорія пояснює цей факт змінами тону гладкої мускулатури артеріол. Зниження концентрації тиреоїдних гормонів може змінювати вміст кальцію і натрію в гладком'язових клітинах, що з часом призводить до зниження контрактильності гладкої мускулатури і підвищення системного судинного опору. Додатковим аргументом слугує той факт, що замісна терапія у частини пацієнтів з гіпотиреозом приводить до нормалізації підвищеного ДАТ. Підвищення ДАТ у випадку гіпотиреозу є досить поширеним явищем і виявляється у 15–28% пацієнтів. Характерною особливістю такого контингенту хворих є знижений рівень альдостерону і реніну в плазмі крові, тобто діастолічна АГ на тлі гіпотиреозу має гіпореніновий характер. Можливими причинами порушення вазодилатуючої функції в такому випадку може бути зниження концентрації вазодилатуючих субстанцій та/або резистентність до них гладком'язових клітин судин; зниження концентрації передсердного натрійуретичного пептиду. Інші дослідження показали, що введення Т<sub>3</sub> асоціюється зі швидкою релаксацією гладком'язових клітин судин. У ході вивчення циркадного ритму АТ було виявлено, що різниця між денними і нічними рівнями САТ і ДАТ істотно нижча в групі хворих зі зниженою функцією ЩЗ порівняно з групами нормотензивних і гіпертензивних еутиреоїдних осіб. Виявлено негативну кореляцію між вмістом Т<sub>3</sub> і ступенем зменшення САТ у нічний час. Разом із тим відомості про вплив субклінічної дисфункції ЩЗ на показники центральної гемодинаміки суперечливі.

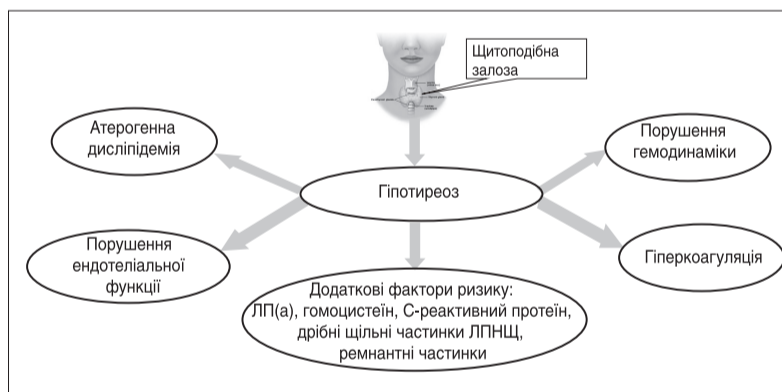


Рис. 1. Вплив гіпофункції ЩЗ на кардіометаболічні фактори ризику

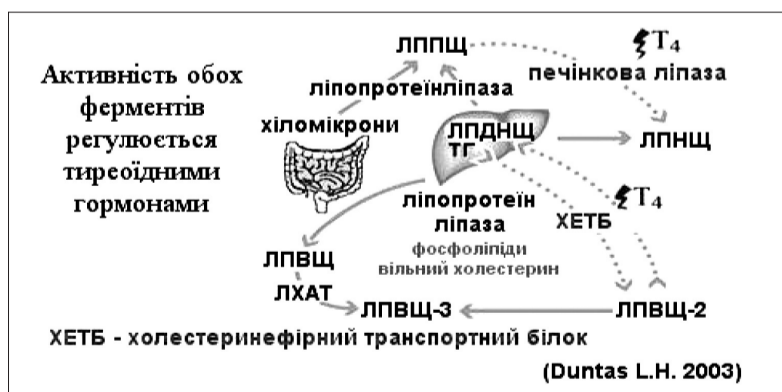


Рис. 2. Вплив гіпотиреозу на ліпідний обмін

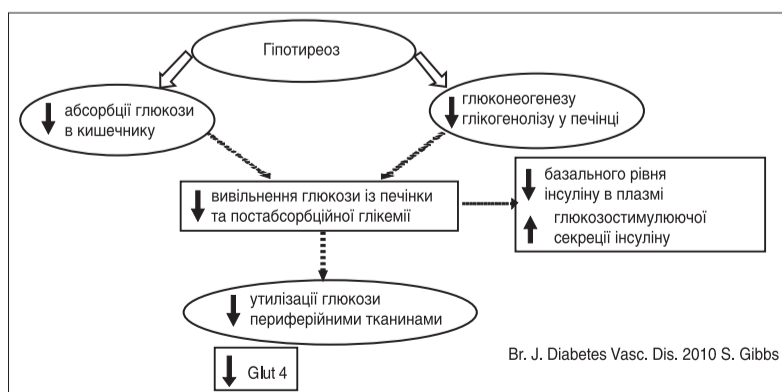


Рис. 3. Вплив гіпотиреозу на вуглеводний обмін

Існує невелика кількість даних про те, що відмінностей в рівнях АТ у спокої і на тлі навантаження у пацієнтів із СГ порівняно з еутиреоїдними особами не було, водночас іншими авторами виявлено тенденцію до підвищення ДАТ в осіб із СГ. Таким чином, відомості про вплив субклінічної дисфункції ЩЗ на показники гемодинаміки залишаються суперечливими і зустрічаються в літературі в незначному обсязі, що потребує продовження досліджень у цьому напрямі.

Отримані нами результати демонструють, що в жінок з МС на тлі СГ виявлено достовірне зростання показників офісного та середньоденного ДАТ за результатами добового моніторингу за відсутності суттєвих змін характеристик САТ.

#### Гіпофункція ЩЗ як предиктор маніфестації ранніх сурогатних маркерів системного атеросклерозу

На сьогодні доведено, що одними з ранніх сурогатних маркерів системного атеросклерозу, підвищеного ризику розвитку коронарних подій та інсульту в пацієнтів без клінічних проявів ССЗ є потовщення комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) й ураження артерій нижніх кінцівок. Атеросклероз сонних артерій має високу поширеність. Так, за даними Фрамінгемського дослідження, поширеність 50% стенозу сонних артерій мала місце в 7% жінок та 9% чоловіків у віковій групі від 66 до 93 років; в популяційному дослідженні NOMASS у 62% населення віком понад 40 років було виявлено потовщення КІМ. Згідно з результатами дослідження ARIC потовщення КІМ є предиктором розвитку ішемічного інсульту навіть у пацієнтів без гемодинамічно значущого стенозу. Варто зазначити, що згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування пацієнтів з АГ потовщення КІМ ЗСА >0,9 мм є фактором ризику й раннім маркером субклінічного ураження органів. Низкою досліджень було продемонстровано, що в пацієнтів із СГ спостерігають потовщення КІМ ЗСА. Підтверджено наявність потовщення КІМ у пацієнтів групи СГ порівняно з учасниками групи еутиреоїду.

Іншим маркером субклінічного атеросклеротичного процесу є ураження артерій нижніх кінцівок, що, за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів

з лікування пацієнтів з АГ, характеризується зниженням кістково-плечового індексу (КПІ) <0,9. Встановлено, що КПІ є незалежним предиктором зростання серцево-судинної смертності. Поширеність уражень артерій нижніх кінцівок залежить від віку й становить 12% серед дорослого населення, у той час як у віковій групі понад 70 років зростає до 20%. Згідно з результатами дослідження PARTNERS у групі пацієнтів 50-69 років з такими факторами ризику, як куріння чи цукровий діабет, і пацієнтів віком понад 70 років без вказаних факторів поширеність уражень артерій нижніх кінцівок становить 29%. У Фрамінгемському дослідженні смертність серед пацієнтів із захворюваннями артерій нижніх кінцівок підвищувалась у 2-3 рази. Що стосується впливу гіпотиреозу на ураження артерій нижніх кінцівок, то сьогодні існує низка досліджень, які це підтверджують. Так, у пацієнтів похилого віку було виявлено більшу поширеність ураження артерій нижніх кінцівок за наявності СГ. Опубліковані дані про зв'язок СГ з ураженнями периферичних артерій (спостерігається виключно у чоловіків). За даними японсько-бразильського дослідження, в якому взяли участь 1110 пацієнтів, було встановлено, що в групі еутиреоїдних хворих зниження КПІ відзначено у 12,8% осіб, натомість у групі учасників з маніфестним гіпотиреозом цей показник становив 22,2%.

Однак не всі дослідження рееструють цей вплив. Так, у проспективному дослідженні 2700 пацієнтів не було виявлено відмінностей за частотою уражень периферичних артерій у пацієнтів з еутиреоїдом та осіб із СГ, що підтверджує необхідність продовження досліджень у цьому напрямі.

Дотепер залишається актуальним питання безпеки проведення ЗГТ гормонами ЩЗ у хворих на СГ. Приблизно 40% гіпотиреоїдних хворих з ІХС не можуть переносити в необхідних дозах терапію гормонами ЩЗ. Поясненням може бути те, що в цій ситуації досить важко регулювати вплив замісної терапії на потребу міокарда в кисні. З одного боку, із застосуванням ЗГТ досягаються позитивні хроно- та інотропні ефекти і збільшується споживання кисню міокардом у хворих зі зниженим коронарним резервом; з іншого – підвищується міокардіальна контрактильність, що

зумовлює зниження кінцево-діастолічного об'єму, жорсткості міокарда лівого шлуночка й переднавантаження. Крім цього, тиреоїдні гормони, маючи потужний периферичний вазодилатуючий ефект, зменшують ПСО і післянавантаження. За даними декількох досліджень, застосування тироксину може призводити до появи стенокардії або посилення її тяжкості приблизно у 1/3 хворих, підвищення ймовірності виникнення інфаркту міокарда та раптової смерті, що пов'язано з підвищенням потреби міокарда в кисні в умовах гіпертиреозу.

Наш досвід роботи засвідчує, що призначення комбінованого лікування ЗГТ (левотироксином натрію – Еутирокс компанії Nycomed: a Takeda company) і статинами (аторвастатином 10-20 мг/добу) у жінок з МС на тлі СГ протягом 6 міс спостереження оптимізує ефективність гіполіпідемічної терапії, дозволяючи досягти цільових рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ без підвищення дози статинів та сприяє відновленню інсуліночутливості периферичних тканин за результатами визначення індексу НОМА, чого не відмічено у хворих, які не приймали ЗГТ.

Таким чином, аналіз даних літератури демонструє, що найдетальніше вивчено механізми впливу маніфестних форм гіпотиреозу на прогресування кардіо-метаболічних факторів ризику. Вплив субклінічних форм дисфункції ЩЗ вивчено недостатньо, а наявні дані суперечливі. У зв'язку з цим виникає необхідність подальших досліджень стану ліпідного та вуглеводного обміну, маркерів атеросклеротичного процесу (товщини КІМ, КПІ), показників центральної гемодинаміки, міокардіального та коронарного резервів, толерантності до фізичного навантаження. Особливий інтерес викликають вивчення перебігу ІХС на тлі лікування тироксина, а також розробка показань до його застосування.

Враховуючи поширеність дисфункції ЩЗ, суперечливі дані літератури стосовно її потенційного впливу на прогресування атеросклерозу та прогноз пацієнтів з МС, дослідження вказаної проблеми допоможе оптимізувати діагностику і лікування ССЗ у таких хворих.

Український кардіологічний журнал, 2011, додаток 1

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

### Сравнение различных схем инсулинотерапии в достижении гликемического контроля при СД 2 типа: результаты исследования OSIRIS

Целью данного исследования было сравнить эффективность в отношении гликемического контроля постепенного добавления прандиального инсулина к базальному и стартового базис-болюсного режима при сахарном диабете (СД) 2 типа у пациентов, у которых заболевание не контролируется субоптимальными дозами пероральных сахароснижающих средств и однократным введением базального инсулина.

В международном рандомизированном исследовании в параллельных группах с дизайном non-inferiority приняли участие 811 больных СД 2 типа, использующих базальный инсулин в дополнение к пероральной терапии и имеющих при этом неудовлетворительный контроль гликемии. Эти пациенты применяли в течение 6 мес до начала исследования инсулин гларгин на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов. Критериями включения в испытание были уровень HbA<sub>1c</sub> >7%, уровень глюкозы в плазме крови натощак <120 мг/дл. Участников (n=476) рандомизировали в одну из трех групп для проведения терапии в течение 12 мес по одной из трех схем, а именно:

- инсулин гларгин + метформин + сразу 3 инъекции инсулина глюлизин;
- инсулин гларгин + метформин + 1-3 инъекции инсулина глюлизин;
- метформин + инсулиновый секреттаг + 1-3 инъекции глюлизина.

Задачей исследования было показать, что вторая и третья схемы не уступают первой.

Скорректированная разница по уровню HbA<sub>1c</sub> между группами лечения по второй и первой схеме в популяции PP (лечение согласно протоколу исследования) превысила лимит, установленный для non-inferiority (0,228; 95% ДИ от -0,018 до 0,473). В то же время зафиксирована достоверно меньшая прибавка массы тела в группе терапии по второй схеме по сравнению с группой лечения по первой схеме. Частота других нежелательных явлений в целом была сопоставима между группами. В подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA<sub>1c</sub> менее 8% было показано, что эффективность терапии по второй схеме не уступает таковой по первой схеме.

Таким образом, несмотря на то что в общей популяции исследования не было показано преимуществ лечения по первой схеме по сравнению с таковым по второй схеме в отношении гликемического контроля, постепенная интенсификация инсулинотерапии с пошаговым добавлением инсулина глюлизин к инсулину

гларгин показала достаточно высокую эффективность, близкую к таковой базис-болюсного режима, и при этом значительно меньшую прибавку массы тела у больных.

Racah D. et al. Diabetes Metab. 2012, Oct 29.

### Сравнение влияния монотерапии производными сульфонилмочевины и метформином на риск кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа: результаты когортного исследования

Эффекты производных сульфонилмочевины и метформина на кардиоваскулярные исходы при СД 2 типа недостаточно хорошо изучены. Чтобы сравнить влияние препаратов сульфонилмочевины и метформина на частоту кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта) и риск смерти было проведено ретроспективное когортное исследование.

Для этого была проанализирована база данных Национальной администрации по охране здоровья ветеранов (National Veterans Health Administration) США. В исследование включили пациентов с СД 2 типа, которые получали метформин или препараты сульфонилмочевины. Исключались из анализа лица с хроническими заболеваниями почек или другими серьезными сопутствующими заболеваниями. Комбинированной первичной конечной точкой была частота госпитализации по поводу инфаркта миокарда, инсульта или смерти; учитывались такие факторы, как схема лечения; уровни холестерина, гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), креатинина, артериального давления; индекс массы тела; расходы системы здравоохранения, наличие сопутствующих заболеваний.

Из 253 690 пациентов, которым была назначена сахароснижающая монотерапия, 98 665 человек получали препарат сульфонилмочевины и 155 025 – метформин. Частота первичной конечной точки составила 18,2 случая на 1000 пациенто-лет при использовании препарата сульфонилмочевины и 10,4 случая на 1000 пациенто-лет при применении метформина (скорректированная разница между группами по показателю распространенности – 2,2 с 95% ДИ от 1,4 до 3,0; скорректированный относительный риск (ОР) 1,21; 95% ДИ 1,13-1,30).

Результаты были сопоставимы как для глибенкламида (ОР 1,26; 95% ДИ 1,16-1,37), так и для глипизида (ОР 1,15; 95% ДИ 1,06-1,26) в разных подгруппах (в зависимости от анамнеза, наличия сердечно-сосудистых заболеваний, возраста, массы тела, уровня альбуминурии).

Основным ограничением этого исследования было то, что его участниками являлись только ветераны, преимущественно мужчины европеоидной расы.

Тем не менее был сделан вывод, что применение препаратов сульфонилмочевины по сравнению с метформином для стартовой терапии СД ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярных событий или смерти.

Roumie C.L. et al. Ann Intern Med. 2012 Nov 6; 157 (9): 601-610.

Подготовила Наталья Мищенко