

На правах рукописи

ДЫГУН

Ольга Дмитриевна

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ,  
ДИАПАЗОН ЗНАЧЕНИЙ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, АССОЦИИРОВАННЫЙ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Волкова Анна Ральфовна**

**Официальные оппоненты:**

**Стронгин Леонид Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней

**Демидова Татьяна Юльевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» марта 2020 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Яковлев Владимир Валерьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Субклинический гипотиреоз (СГ) часто выявляется у больных с различными заболеваниями. Известно, что СГ ассоциирован с женским полом и старшим возрастом (Surks M.I. et al., 2007; Kim Y.A. et al., 2014). Клинические симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны, поэтому повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) выявляют с помощью скринингового обследования (Фадеев В.В., 2015; Волкова А.Р. и др., 2019). Согласно современным рекомендациям, для подтверждения стойкого гипотиреоза необходимо повторное определение уровня ТТГ через 2–3 месяца, так как у части больных (20–40%) возможно спонтанное восстановление уровня ТТГ (Фадеев В.В., 2013; Li X. et al., 2017). Клиническая значимость СГ до сих пор не определена (Biondi B., 2013; Calsolaro V. et al., 2019). Однако какие-либо значимые различия по маркерам сердечно-сосудистого риска и по сердечно-сосудистым исходам чаще выявляются при повышении уровня ТТГ больше 7 мМЕ/л. Так, по результатам крупного метаанализа 18 исследований (73000 больных) было показано, что риск сердечно-сосудистой смертности и сердечной недостаточности увеличивался при уровне ТТГ > 7,0 мМЕ/л. Уровень ТТГ от 0,45 до 6,99 мМЕ/л не был ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (Floriani C. et al., 2018). В проспективных наблюдениях какие-либо преимущества терапии СГ тиреоидными гормонами были показаны для уровня ТТГ более 7 мМЕ/л. Представляется актуальным определить вероятность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в группе больных субклиническим гипотиреозом, рассчитать пороговое значение уровня ТТГ, ассоциированное с ССЗ. Активно изучается дисфункция щитовидной железы у больных хронической болезнью почек (ХБП) (Chaker L. et al., 2016; Lee D.Y. et al., 2017). Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) также является фактором сердечно-сосудистого риска. У больных ХБП часто выявляются СГ и манифестный гипотиреоз. Отечественных исследований по изучению распространенности и лечению дисфункции ЩЖ в условиях ХБП представлено немного.

Представляется важным в ходе проспективного наблюдения изучить влияние заместительной терапии левотироксином на динамику изучаемых показателей. В работах отечественных исследователей лечение тиреоидными гормонами было эффективно при  $ТТГ \geq 6,0$  мМЕ/л и у лиц до 40 лет (Некрасова Т.А. и др., 2011, 2014, 2015). Полученные данные позволяют уточнить показания к скрининговому определению уровня ТТГ, выявить диапазон значений ТТГ, ассоциированный с маркерами сердечно-сосудистого риска и оптимизировать лечебную тактику у больных субклиническим гипотиреозом.

### **Степень разработанности темы исследования**

В последнее время активно изучается роль дисфункции щитовидной железы в инициации и поддержании различных патологических процессов. Обсуждается вклад субклинического гипотиреоза в сердечно-сосудистый риск. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что у лиц старшей возрастной группы с СГ возрастает вероятность сердечно-сосудистых событий (Bekkering G.E. et al., 2019; Cappola A.R. et al., 2019; Chang Y.-C. et al., 2019). Клинические проявления гипотиреоза неспецифичны, особенно у пожилых лиц, поэтому обсуждается скрининговое определение уровня ТТГ у определенных категорий пациентов (Фадеев В.В., 2015). Крупных отечественных исследований по распространенности субклинического гипотиреоза в популяции не представлено (Климкович Н.М. и др., 2013).

Имеется большое число экспериментальных исследований по изучению роли тиреоидных гормонов в метаболизме липидов, гомоцистеина, оксидативном стрессе и антиоксидантной защите (Bansal S.K., 2016; De Miranda E. et al., 2018). Показано, что снижение функциональной активности щитовидной железы способствует формированию процессов атерогенеза (Delitala A. et al., 2017). Клиническая значимость минимальной тиреоидной недостаточности четко не определена, и данные литературы противоречивы (Cojić M. et al., 2017). Обсуждается диапазон значений ТТГ, ассоциированный с сердечно-сосудистым риском. В большинстве зарубежных исследований какие-либо значимые изменения маркеров сердечно-сосудистого риска выявляются при повышении уровня ТТГ более 7 мМЕ/л (Decandia

Г., 2018). По данным отечественных исследователей, начальные кардиоваскулярные нарушения выявляют при уровне ТТГ  $\geq 5,25$  мМЕ/л (Некрасова Т.А. и др., 2011, 2014, 2015). В долгосрочных исследованиях эффективность заместительной терапии левотироксином у больных СГ не доказана (Blum M.R. et al., 2018). В настоящее время клинические рекомендации по лечебной тактике у больных субклиническим гипотиреозом проработаны недостаточно (Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых, 2013).

### **Цель исследования**

Установить частоту выявления субклинического гипотиреоза у пациентов многопрофильного стационара и определить диапазон значений тиреотропного гормона, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, для оптимизации лечебной тактики.

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту выявления субклинического гипотиреоза у пациентов многопрофильного стационара.
2. Выявить предикторы формирования стойкого гипотиреоза у больных с исходно повышенным уровнем тиреотропного гормона.
3. Определить вероятность сердечно-сосудистых заболеваний в группе больных субклиническим гипотиреозом, рассчитать пороговое значение уровня тиреотропного гормона, ассоциированное с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
4. Оценить функциональное состояние почек у больных субклиническим гипотиреозом. Определить выявляемость субклинического гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек.
5. Изучить уровень гомоцистеина, параметры оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и показатели липидограммы у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом.

6. В проспективном наблюдении оценить эффективность лечения левотироксином пациентов с субклиническим гипотиреозом для оптимизации лечебной тактики.

### **Научная новизна**

Впервые на примере крупного многопрофильного стационара мегаполиса Северо-Западного региона показана высокая выявляемость субклинического гипотиреоза. Установлены предикторы формирования стойкого гипотиреоза у больных с впервые выявленным повышенным значением тиреотропного гормона. Установлена взаимосвязь различных диапазонов значений ТТГ с сердечно-сосудистыми событиями.

Впервые в отечественной клинической практике показан вклад субклинического гипотиреоза в формирование хронической болезни почек, изучены особенности тиреоидного статуса у больных ХБП, формирование синдрома «низкого Т<sub>3</sub>».

В исследовании впервые изучены минимальные изменения метаболизма липидов, гомоцистеина, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты при различных значениях ТТГ. Показана целесообразность лечения левотироксином молодых пациентов с субклиническим гипотиреозом при уровне ТТГ больше 7 мМЕ/л.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании показана высокая встречаемость СГ у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в крупный многопрофильный стационар. Выявлены предикторы формирования стойкого гипотиреоза у больных с исходно повышенным значением ТТГ. Изучен вклад субклинического гипотиреоза в сердечно-сосудистый риск. Показано влияние субклинического гипотиреоза на функциональное состояние почек. Установлен диапазон значений ТТГ, ассоциированный с минимальными изменениями метаболизма липидов, гомоцистеина, оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой. Полученные данные расширяют показания для определения уровня ТТГ и позволяют обосновать целесообразность скринингового определения уровня ТТГ у всех больных,

обратившихся за медицинской помощью. Результаты проспективного наблюдения позволяют оптимизировать лечебную тактику и обосновать раннее назначение терапии левотироксином пациентам молодого возраста с субклиническим гипотиреозом.

### **Методология исследования**

Методология, которая была использована в исследовании, основана на современных подходах к обследованию и лечению больных с дисфункцией щитовидной железы. Методология исследования включала в себя анализ литературы по теме, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. В исследовании использовался современный дизайн, предполагающий скрининговое определение уровня ТТГ у большой когорты больных для выявления группы больных с субклиническим гипотиреозом. Определение показателей функционального состояния щитовидной железы проводилось с использованием иммуноферментного анализа. Изучение показателей метаболизма липидов, гомоцистина, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты было проведено у молодых пациентов с субклиническим гипотиреозом с использованием современных методик. Изучение взаимосвязи СГ с сердечно-сосудистыми исходами было выполнено посредством сравнения с сопоставимой группой больных с нормальными значениями ТТГ с использованием методики попарного сравнения для устранения систематических различий между сравниваемыми группами больных. Для изучения вклада СГ в ХБП оценивался уровень СКФ, а также в когорте больных с ХБП изучали вклад СГ в повреждение почки. Для уточнения эффективности заместительной терапии левотироксином у молодых пациентов с СГ было выполнено рандомизированное проспективное исследование с учетом различных исходных уровней ТТГ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Субклинический гипотиреоз часто выявляется у больных различных категорий. Наиболее часто субклинический гипотиреоз выявляется у женщин старшего возраста. Предикторами формирования стойкого гипотиреоза являются более

высокий исходный уровень тиреотропного гормона и наличие антитиреоидных антител.

2. Риск сердечно-сосудистых исходов увеличен у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тиреотропного гормона. Вероятность сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается при уровне тиреотропного гормона больше 6,68 мМЕ/л.
3. Субклинический гипотиреоз является фактором риска формирования и прогрессирования хронической болезни почек. У больных с хронической болезнью почек чаще выявляется субклинический и манифестный гипотиреоз. Характерно формирование синдрома «низкого  $T_3$ », повышение концентрации реверсивного  $T_3$ .
4. Минимальные изменения метаболизма липидов, гомоцистеина, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты выявляются у условно здоровых пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом. Заместительная терапия левотироксином молодых пациентов с субклиническим гипотиреозом представляется целесообразной.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов. Лабораторные показатели оценивались с помощью современных методов. Достоверность результатов исследования подтверждена адекватными методами статистической обработки данных, которые соответствовали поставленным задачам.

Основные результаты исследования были представлены в виде докладов и обсуждены на:

1) международных конференциях: Ежегодная Европейская тиреоидная ассоциация (Сантьяго-де-Компостела, Испания, 2014 г.; Белград, Сербия, 2017; Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания, 2018; Будапешт, Венгрия, 2019), Конгресс Европейского общества кардиологии (Рим, 2016);

2) Всероссийских конференциях с международным участием: Молчановские чтения-2018 (Санкт-Петербург, 2018); Актуальные вопросы



внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология) (Санкт-Петербург, 2018), Достижения современной эндокринологии и диабетологии: «Семь мостов Кенигсберга» (Калининград, 2018), Достижения современной эндокринологии и диабетологии (Вологда, 2019);

3) заседаниях проблемной комиссии №2 «Ангиология и кардиология» (секция кардиология и эндокринология) и кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены и используются в работе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, эндокринологического отделения и лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России.

### **Личное участие автора**

Личное участие автора состояло в постановке проблемы, анализе литературных данных, обследовании пациентов и динамическом наблюдении за ними, составлении базы данных, анализе и обобщении полученных клинических и лабораторных результатов, статистической обработке данных, формулировке положений и выводов.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 150 наименований, в том

числе 124 иностранных и 26 отечественных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 16 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика обследованных больных и методы исследования

Исследование проводилось на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова.

На первом этапе для выявления субклинического гипотиреоза проведено скрининговое определение уровня ТТГ у больных, обратившихся за помощью в клиники ПСПбГМУ им. И.П.Павлова (n=7466). По результатам скринингового обследования была выявлена группа больных с субклиническим гипотиреозом (n=730). Для изучения взаимосвязи субклинического гипотиреоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями группа больных СГ (n=670) была сопоставлена с аналогичной группой пациентов с нормальным значением ТТГ (n=670) методом попарного сравнения. С помощью построения моделей логистической регрессии и выполнения дискриминантного анализа была оценена вероятность сердечно-сосудистых заболеваний у больных СГ. Было рассчитано пороговое значение уровня ТТГ, ассоциированное с увеличением вероятности сердечно-сосудистых заболеваний.

Оценивалось функциональное состояние почек у больных СГ, а также определялась выявляемость СГ у больных с различными стадиями ХБП.

Для изучения вклада СГ в изменения показателей метаболизма липидов, гомоцистеина, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в исследование были приглашены пациенты молодого возраста с субклиническим гипотиреозом без тяжелых соматических заболеваний, без заболеваний сердечно-сосудистой системы, до периода менопаузы (n=101). Группу контроля составили 22 человека с нормальным значением ТТГ без каких-либо сопутствующих заболеваний. Через 2–3 месяца наблюдения у 17 больных произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ. Таким образом, для дальнейшего проспективного рандомизированного исследования по изучению влияния терапии левотироксином на маркеры сердечно-сосудистого риска были отобраны 84 пациента со стойким СГ. Для лечения эта группа больных

была рандомизирована методом конвертов. В группу лечения вошло 42 пациента, группа наблюдения составили 42 пациента. Начальная доза левотироксина составила 25 мкг с последующей титрации дозы левотироксина до целевого значения ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) (Фадеев В.В., 2012). Длительность терапии составила 1 год. Эффективность терапии левотироксином определялась по повторному изучению лабораторных показателей и с учетом исходного уровня ТТГ. Критерии включения: больные обоего пола от 18 до 45 лет; пациенты до периода менопаузы; индекс массы тела от 18 до 35 кг/м<sup>2</sup>; повышение уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л при нормальном уровне свободного тироксина (свТ<sub>4</sub>); подписанное информированное согласие. Критерии невключения: пациенты, когда-либо получавшие: терапию левотироксином, амиодароном, терапию тиреостатическими препаратами, терапию глюкокортикостероидами, оперативное лечение по поводу заболеваний щитовидной железы, обучение области шеи; больные с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и какими-либо кардиоваскулярными событиями в анамнезе; сахарный диабет; курение; беременность, период лактации; ревматологические заболевания; тяжелые соматические заболевания.

Среди обследованных больных было 2231 мужчин (29,88%) и 5235 женщин (70,12%). Возраст обследованных больных в среднем составил 55,09±17,14 лет. Группы мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту ( $p=0,67$ ). Медиана ТТГ составила 1,73 (1,11–2,71) мМЕ/л. У женщин уровень ТТГ был значимо выше, чем у мужчин ( $p<0,0001$ ). Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с женским полом и старшим возрастом ( $p<0,05$ ).

#### Лабораторные методы исследования

Уровень ТТГ, свободного тироксина (свТ<sub>4</sub>), свободного трийодтиронина (свТ<sub>3</sub>), rТ3 и содержание аутоантител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень ТТГ менее 0,4 мМЕ/л соответствовало низкому значению ТТГ (группа 0). За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,4 до 2,4 мМЕ/л (группа 1). Уровень ТТГ от 2,5 до 3,9 мМЕ/л включительно соответствовал пограничному значению (группа 2). Уровень ТТГ от 4,0 мМЕ/л до 10,0 мМЕ/л соответствовал субклиническому гипотиреозу при условии

нормального уровня свТ<sub>4</sub> (группа 3). Уровень ТТГ более 10,0 мМЕ/л при снижении уровня свТ<sub>4</sub> считали манифестным гипотиреозом (группа 4).

Уровень креатинина определяли иммунохимическим методом. Определение концентраций общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГЦ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) проводили энзиматическим методом. Определение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) выполнялось расчетным методом. Содержание малондиальдегид-модифицированные липопротеины низкой плотности (МДА-окЛПНП), аутоантитела класса IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности (АТ-окЛПНП) и гомоцистеина определяли методом ИФА. Активность СОД определяли лабораторным набором для определения общей супероксиддисмутазы.

#### Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных производилась в SAS Enterprise Guide версии 6.1. Определение типа распределения количественных показателей проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (Кочетов А.Г. и др., 2012; Румянцев П.О. и др., 2009). Данные, соответствующие критериям нормального распределения, представлены в виде среднего±среднеквадратического отклонения. Непараметрические данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1–Q3)). Корреляционный анализ производился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения групп использовались t-тест и U-критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Точные доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались методом Фишера. Для оценки влияния факторов на качественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным использовался метод пошагового логистического регрессионного анализа. С помощью методики дискриминантного анализа было предсказано формирование сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных по уровню ТТГ. Значимым считался уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининговое определение уровня ТТГ было проведено у 7466 пациентов. У пациентов старших возрастных групп медиана уровня ТТГ была значимо выше, чем у пациентов молодого и среднего возраста ( $p < 0,05$ ). Большинство больных (66,9%) находились в диапазоне нормальных значений уровня ТТГ, 16,78% больных находились в диапазоне пограничных значений уровня ТТГ, 9,78% больных имели СГ и у 2% обследованных больных был выявлен манифестный гипотиреоз. У 79,2% больных с СГ уровень ТТГ был в пределах 4,0–6,9 мМЕ/л.

В группе больных молодого возраста с СГ у 16,8% ( $n=17$ ) было отмечено спонтанное восстановление уровня ТТГ до нормальных значений. У пациентов со стойким гипотиреозом исходный уровень ТТГ был значимо выше ( $p=0,002$ ). У больных со спонтанным восстановлением уровня ТТГ АТ к ТПО выявлялись в 17,6% случаев, а у больных со стойким гипотиреозом АТ к ТПО выявлялись у 52,4% больных ( $p < 0,05$ ).

АТ к ТПО определены у 304 больных субклиническим гипотиреозом различного пола и возраста. У больных субклиническим гипотиреозом были выявлены АТ к ТПО у 146 пациентов (48%), АТ к ТПО не выявлялись у 158 больных СГ (52%). Представлялось важным проанализировать содержание АТ к ТПО у больных субклиническим гипотиреозом с различным диапазоном значений ТТГ. Поэтому пациенты с СГ были распределены в группу с умеренным повышением уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л) и группу с повышением уровня ТТГ  $\geq 7,0$  мМЕ/л. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, в группе больных СГ без АТ к ТПО в 73,42% случаев было выявлено умеренное повышение уровня ТТГ (4,0–6,9 мМЕ/л), что косвенно свидетельствует о том, что умеренное повышение уровня ТТГ не всегда связано с исходом аутоиммунного тиреоидита, особенно у пожилых коморбидных пациентов.

Таблица 1 – Содержание АТ к ТПО у больных субклиническим гипотиреозом с различным диапазоном ТТГ

Уровень ТТГ Содержание АТ к ТПО	Повышение уровня ТТГ 4,0–6,9 мМЕ/л (n=201)	Повышение уровня ТТГ $\geq 7,0$ мМЕ/л (n=103)	p
Отрицательные АТ к ТПО ( $\leq 75$ МЕ/мл) (n=158)	116 (73,42%)	42 (26,58%)	0,005
Положительные АТ к ТПО ( $> 75$ МЕ/мл) (n=146)	85 (58,22%)	61 (41,78%)	0,62

Субклинический гипотиреоз у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Представлялось актуальным изучить вероятность сердечно-сосудистых заболеваний у больных СГ и сопоставить полученные данные с группой больных с нормальным значением ТТГ. С помощью модели логистической регрессии рассчитывали вероятность сердечно-сосудистых заболеваний с учетом таких факторов, как пол, возраст, уровень ТТГ, индекс массы тела. По результатам построения моделей логистической регрессии у пациентов средней и старших возрастных групп наличие СГ было ассоциировано с увеличением вероятности ССЗ (рис. 1).

В дальнейшем с помощью методики дискриминантного анализа представлялось важным предсказать формирование сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных по уровню ТТГ. Было показано, что СГ был значимым предиктором развития ССЗ ( $p < 0,0001$ ). В модель были включены все обследованные больные различного пола и возраста с разными значениями ТТГ (n=1340). В результате была построена дискриминантная функция D, которая позволила классифицировать больных (формула 1).

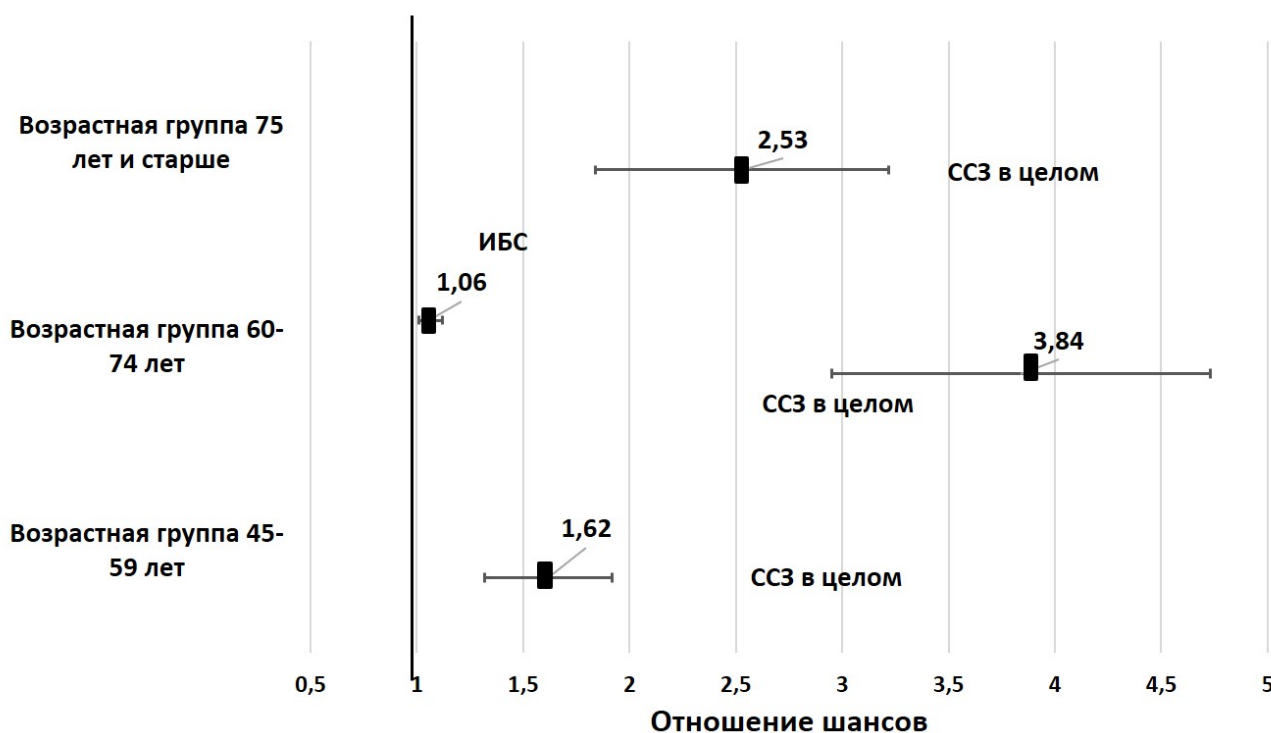


Рисунок 1 – Вероятность сердечно-сосудистых заболеваний в разных возрастных группах

$$D = 0,134 \times \text{уровень ТТГ} - 0,895$$

$$\text{Уровень ТТГ} > \frac{0,895}{0,134}$$

Формула 1 – Уравнение дискриминантной функции

Полученная модель обладает точностью 66,7%, низкой чувствительностью – 22,3%, но высокой специфичностью 96,8%. В соответствии с этой моделью пороговое значение уровня ТТГ составило 6,68 мМЕ/л. Таким образом, у пациентов с уровнем ТТГ < 6,68 мМЕ/л вероятность ССЗ значительно меньше, чем у больных с уровнем ТТГ ≥ 6,68 мМЕ/л (96,8%).

Функциональное состояние почек у больных субклиническим гипотиреозом и показатели тиреоидного статуса у больных хронической болезнью почек

Проанализировано 466 больных с гипотиреозом. У 10,5% пациентов был манифестный гипотиреоз, 89,5% пациентов имели субклинический гипотиреоз. Группу сравнения составили 484 пациента с нормальным уровнем ТТГ (0,4–2,4 мМЕ/л) из группы скрининга. В группе эутиреоидных больных (0,4–2,4 мМЕ/л)

частота продвинутых стадий ХБП (3Б–5) была в 2 раза меньше, чем в группе гипотиреодных больных, а пациентов с нормальной СКФ было в 3 раза больше, чем в группе пациентов с гипотиреозом ( $p=0,02$ ) (таб. 2).

Были выявлены прямая корреляционная зависимость между СКФ и уровнем  $свТ_3$  ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ) и слабая связь между СКФ и  $свТ_4$  ( $r=-0,1$ ;  $p<0,05$ ). Таким образом, для больных с продвинутыми стадиями ХБП характерен синдром «низкого  $Т_3$ ».

Представлялось актуальным изучение функционального состояния щитовидной железы у больных ХБП. В исследование было включено 744 больных с различными значениями СКФ. В группе больных с продвинутой стадией ХБП (3Б–5) частота выявления субклинического и манифестного гипотиреоза была в 3 раза выше, чем в группе больных с нормальной СКФ (СКФ  $>90$  мл/мин. Различия были высокозначимые ( $p=0,007$ ) (таблица 3).

Таблица 2 – Частота выявления различных стадий хронической болезни почек у больных с гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы

Стадия ХБП	СКФ	Нормальный уровень ТТГ (ТТГ 0,5–2,4 мМЕ/л) n=484	Субклинический гипотиреоз (ТТГ 4,0–10,0 мМЕ/л) n=417	Манифестный гипотиреоз (ТТГ $>10$ мМЕ/л) n=49
ХБП 3Б–5	0– 44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	7,23% (n=35)	14,63% (n=61)	14,29% (n=7)
ХБП 2– 3А	45– 89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	47,11% (n=228)	70,74% (n=295)	59,18% (n=29)
ХБП 1	$\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	45,66% (n=221)	14,63% (n=61)	26,53% (n=13)
		100,00%	100,00%	100,00%



Из приведенных выше данных следует, что снижение функциональной активности щитовидной железы (как манифестный, так и субклинический гипотиреоз) ассоциировано с нарушением функции почек и часто выявляется у больных ХБП.

Таблица 3 – Частота субклинического и манифестного гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек

Группы больных	Стадия ХБП	Число больных (n)	Частота СГ (%)	Частота манифестного гипотиреоза (%)
1	1 ( $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	337	7,42	1,48
2	2–3А (45–89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	344	10,76	1,74
3	3Б–5 (0–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	63	19,05	4,78
Значимость различий (p)			p <sub>1,2</sub> >0,05 p <sub>1,3</sub> =0,007 p <sub>2,3</sub> =0,01	p <sub>1,2</sub> >0,05 p <sub>1,3</sub> =0,007 p <sub>2,3</sub> =0,009

Показатели метаболизма липидов, гомоцистеина, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов молодого возраста с субклиническим гипотиреозом

В проспективное исследование были включены 84 условно здоровых лиц с СГ. По результатам лабораторного исследования показателей метаболизма липидов, гомоцистеина, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов молодого возраста с СГ было выявлено:

- содержание общего холестерина плазмы у больных с субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ  $\geq 7,0$  мМЕ/л было значимо больше, чем у лиц группы контроля с нормальным уровнем ТТГ (p=0,02);

- медиана АТ-окЛПНП в группе СГ была значимо выше, чем в группе контроля ( $p=0,02$ ); в группе больных СГ значимо чаще выявляли повышение уровня АТ-окЛПНП, чем в группе контроля ( $p<0,05$ );
- в группе больных СГ гомоцистеин значимо чаще выявлялось повышение уровня гомоцистеина, чем в группе контроля ( $p=0,03$ ). Также в группе СГ у мужчин концентрация гомоцистеина была значимо больше, чем у женщин ( $p=0,01$ );
- медиана активности СОД в группе СГ была значимо ниже, чем в группе контроля ( $p<0,0001$ );
- значимых различий по концентрации МДА-окЛПНП в группах больных СГ и контроля выявлено не было.

#### Эффективность терапии левотироксином у молодых больных с субклиническим гипотиреозом

Как указывалось ранее, пациенты с СГ были рандомизированы в группу лечения левотироксином ( $n=42$ ) и группу наблюдения ( $n=42$ ). В таблицах 4 и 5 представлены изучаемые лабораторные показатели у больных СГ исходно и в динамике через 1 год лечения/наблюдения.

Таблица 4 – Лабораторные показатели атерогенеза у больных субклиническим гипотиреозом исходно и на фоне лечения через 1 год

Группа лечения	Показатель исходно	Показатель через 1 год	p
ТТГ (мМЕ/л)	5,39 (4,85–7,59)	1,70 (1,36–2,10)	<0,0001
ОХ (ммоль/л)	4,27 (3,85–5,45)	4,25 (3,59–4,77)	<0,0001
АТ-окЛПНП (мЕД/мл)	451,69 (206,30–1070,97)	249,50 (131,19–641,53)	0,005
Гомоцистеин (мкмоль/л)	7,32 (5,97–12,20)	6,20 (4,62–7,56)	0,0006

Таким образом, у больных СГ на фоне заместительной терапии левотироксином при достижении целевых значений ТТГ отмечались значимые изменения

лабораторных показателей атерогенеза. Было выявлено значимое уменьшение уровня ОХ ( $p<0,0001$ ), АТ-окЛПНП ( $p=0,005$ ) и гомоцистеина ( $p=0,0006$ ).

Таблица 5 – Лабораторные показатели атерогенеза у больных субклиническим гипотиреозом исходно и на фоне наблюдения через 1 год

Группа наблюдения	Показатель исходно	Показатель через 1 год	p
ТТГ (мМЕ/л)	5,38 (4,79–7,48)	5,40 (4,50–6,32)	0,08
ОХ (ммоль/л)	4,59 (3,85–5,20)	4,57 (4,05–5,29)	0,08
АТ-окЛПНП (мЕД/мл)	498,99 (231,06–1156,45)	652,78 (396,32–854,32)	0,72
Гомоцистеин (мкмоль/л)	7,24 (5,75–10,95)	10,08 (7,23–14,40)	0,1

Значимых различий в уровнях ЛПВП, ЛПНП, ТГЦ, активности СОД исходной и через 1 год наблюдения/лечения выявлено не было ( $p>0,05$ ).

В таблице 6 представлены результаты определения лабораторных показателей атерогенеза через 1 год в группах лечения и наблюдения.

Таблица 6 – Лабораторные показатели атерогенеза у больных субклиническим гипотиреозом при повторном изучении через 1 год в группах лечения и наблюдения

Показатели	Группа наблюдения (n=34)	Группа лечения (n=36)	p
ТТГ через 1 год (мМЕл)	5,40 (4,50–6,32)	1,70 (1,36–2,10)	<0,001
ОХ (ммоль/л)	4,57 (4,05–5,29)	4,25 (3,59–4,77)	0,14
АТ-окЛПНП (мЕД/мл)	652,78 (396,32–854,32)	249,50 (131,19– 641,53)	0,0026
Гомоцистеин (мкмоль/л)	10,08 (7,23–14,40)	6,20 (4,62–7,56)	0,0033

Таким образом, заместительная терапия левотироксином у молодых больных с СГ с начальными проявлениями атерогенеза приводила к значимому уменьшению концентраций ОХ, гомоцистеина и АТ-окЛПНП.

Проведенное исследование показало высокую выявляемость СГ. Формирование стойкого СГ было ассоциировано с повышением ТТГ в сочетании с повышенной концентрацией АТ к ТПО. Уровень  $ТТГ \geq 7$  мМЕ/л увеличивал вероятность ССЗ заболеваний у пациентов с СГ. У пациентов с СГ чаще выявлялись продвинутые стадии ХБП. При изучении показателей липидограммы, гомоцистеина, антиоксидантной защиты были получены данные в пользу того, что СГ вносит вклад в формирование атерогенной дислипидемии. Лечение левотироксином приводило к нормализации вышеуказанных показателей, опосредуя снижение вероятности развития ССЗ.

#### Выводы

1. Субклинический гипотиреоз выявлен у 9,78% больных многопрофильного стационара, у 79,2% больных с субклиническим гипотиреозом уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови составил 4,0–6,9 мМЕ/л.
2. У 16,2% больных молодого возраста с субклиническим гипотиреозом уровень тиреотропного гормона нормализовался через 3 месяца. Формирование стойкого субклинического гипотиреоза у больных было ассоциировано с наличием антител к тиреопероксидазе и более высокими значениями тиреотропного гормона
3. В возрастной группе 45–59 лет вероятность сердечно-сосудистых заболеваний при наличии субклинического гипотиреоза повышается в 1,62 раза, в возрастной группе 60–74 – в 3,84 раза, в возрастной группе 75 лет и старше – в 2,53 раза по сравнению с сопоставимыми группами больных с нормальными значениями тиреотропного гормона. Пороговое значение тиреотропного гормона, ассоциированное с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 6,68 мМЕ/л
4. У больных субклиническим гипотиреозом хроническая болезнь почек стадии 3Б–5 встречается в 2 раза чаще, чем у больных с нормальными значениями

тиреотропного гормона. Для больных субклиническим гипотиреозом в сочетании с хронической болезнью почек характерно формирование синдрома «низкого T<sub>3</sub>».

5. У пациентов молодого возраста (до 45 лет) с субклиническим гипотиреозом выявлены снижение активности супероксиддисмутазы, повышение концентрации общего холестерина, концентрации гомоцистеина, уровня антител класса IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности в сыворотке крови по сравнению с этими показателями у здоровых лиц
6. Лечение левотироксином в течение года пациентов молодого возраста (до 45 лет) с субклиническим гипотиреозом способствует нормализации концентрации гомоцистеина, уровня аутоантител класса IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности.

#### Практические рекомендации

1. Определение уровня тиреотропного гормона рекомендовано всем пациентам, обратившимся за медицинской помощью.
2. Определение уровня тиреотропного гормона рекомендовано всем пациентам со снижением скорости клубочковой фильтрации.
3. Пациентам молодого возраста с субклиническим гипотиреозом при повышении уровня тиреотропного гормона  $\geq 7,0$  мМЕ/л и наличии антитиреоидных антител целесообразно раннее начало терапии левотироксином.

#### Список опубликованных работ

1. Волкова А.Р. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, С.В. Дора, О.А. Беркович, О.Д. Дыгун // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 46, № 2. – С. 32-35.
2. Волкова А.Р. Прогностическая модель риска поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием щитовидной железы / А.Р. Волкова, С.В.

- Дора, О.А. Беркович, Е.Н. Остроухова, В.Д. Кравцова, О.Д. Дыгун // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 48, № 4. – С. 118-122.
3. Волкова А.Р. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова, О.А. Беркович, С.В. Дора, О.Д. Дыгун // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 409-415.
  4. Волкова А.Р. Субклинический гипотиреоз - новый фактор сердечно-сосудистого риска / А.Р. Волкова, С.В. Дора, О.А. Беркович, О.Д. Дыгун [и др.] // Терапия. – 2016. – Т. 10, № 6. – С. 23-28.
  5. Волкова А.Р. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения / А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, Б.Г. Лукичев [и др.] // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 40-49.
  6. Волкова А.Р. Методические аспекты интерпретации референтных интервалов тиреотропного гормона гипофиза в многопрофильном стационаре мегаполиса Северо-Западного региона / А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун., Н.С. Катыхева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 9. – С. 538-542.
  7. Волкова А.Р. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек / А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, И.М. Абрамова [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 60-66.
  8. Волкова А.Р. Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона /А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, О.Н. Жданова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 174-179.

### Список сокращений и условных обозначений

АТ к ТПО	– аутоантитела к тиреопероксидазе
АТ-окЛПНП	– аутоантитела класса IgG к окисленным липопротеинам
низкой плотности	
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МДА-окЛПНП	– малондиальдегид-модифицированные липопротеины низкой
плотности	
окЛПНП	– окисленные липопротеины низкой плотности
ОХ	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
свТ <sub>3</sub>	– свободный трийодтиронин
свТ <sub>4</sub>	– свободный тироксин
СГ	– субклинический гипотиреоз
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГЦ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон
ХБП	– хроническая болезнь почек