

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ**

© 2010 С.В. Мустафина\*, О.Д. Рымар, Г.И. Симонова, Ю.И. Рагино,  
С.С. Кузнецов, Л.В. Щербакова, С.К. Малютина

*Учреждение Российской академии медицинских наук  
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск*

В рамках проекта НАРИЕЕ проанализирована популяционная подвыборка 280 человек. В результате скрининга патологии щитовидной железы (ЩЖ) выявлено 16 женщин с субклиническим гипотиреозом, методом случайных чисел сформирована контрольная группа – 32 женщины в эутиреозе. Показано, что у женщин с субклиническим гипотиреозом средние уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) достоверно выше, чем у женщин без нарушений функции ЩЖ. Не получено достоверных отличий от результатов контрольной группы в показателях артериальной жесткости – индекса аугментации у женщин, принимающих терапию по поводу гипотиреоза и тиреотоксикоза.

**Ключевые слова:** тиреотропный гормон, щитовидная железа, липиды крови, профилактика, показатель артериальной жесткости сосудистой стенки.

Как известно, тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на липидный обмен – синтез липидов, но в большей мере на их катаболизм. В частности, тиреоидные гормоны стимулируют утилизацию жиров, мобилизацию триглицеридов из жировой ткани, активируют печеночную липазу и эфир-холестерин-превращающий белок (ЭХПБ) [1, 2]. ЭХПБ опосредует обмен эфиров холестерина между липопротеинами и является одним из ключевых факторов метаболизма липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), обеспечивая обратный транспорт холестерина. Повышение содержания ЭХПБ в плазме крови обнаружено при тиреотоксикозе, снижение – при гипотиреозе [3]. Тиреоидные гормоны ингибируют образование окисленных холестеринных липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), тем самым проявляют антиатерогенный эффект. В некоторых исследованиях показано, что тиреоидные гормоны могут стимулировать активность ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента биосинтеза холестерина и, таким образом, индуцировать синтез холестерина [4]. Относительно состояния рецепторного аппарата от тиреоидных гормонов в значительной степени зависят липидный обмен, липидный профиль крови и масса тела. Тиреоидные рецепторы бета, вероятно, в большей степени

определяют эффекты тиреоидных гормонов на сердце, тогда как тиреоидные рецепторы альфа – эффекты на уровень общего холестерина (ОХС) и жировую ткань [5, 6].

Изменения липидного обмена, которые в целом характеризуются как проатерогенные, наблюдаются у подавляющего числа пациентов с гипотиреозом (табл. 1). Для гипотиреоза характерно одновременное снижение как синтеза жирных кислот, так и липолиза. Повышение уровня ОХС крови при гипотиреозе, вероятно, связано с тем, что скорость метаболизации липидов замедляется в большей степени, чем их синтез [7].

Около 95 % всех пациентов с гипотиреозом имеют гиперхолестеринемия. При гипотиреозе это является следствием повышения реабсорбции ОХС в кишечнике, а также связано с замедлением катаболизма ХС-ЛПНП [8].

Выраженность нарушений липидного обмена обратно пропорциональна уровню тироксина ( $T_4$ ) и прямо пропорциональна уровню тиреотропного гормона (ТТГ), при этом проатерогенные изменения липидного спектра проявляются уже при субклиническом гипотиреозе.

Таким образом, нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) тесно связаны с нарушениями липидного обмена, в первую очередь патогенетически, поскольку гормоны ЩЖ (трийодтиронин ( $T_3$ ),  $T_4$  и ТТГ) играют одну из

\* E-mail: svetamustafina@rambler.ru

Таблица 1  
Изменения уровня липидов крови при гипотиреозе  
(по данным разных авторов)

Показатель	Динамика
ОХС	Повышение
ХС-ЛПНП	»
ХС-ЛПНП-2	Умеренное повышение
ХС-ЛПНП-3	Без изменений
Триглицериды	Без изменений или умеренно повышены

ключевых ролей в липидном и липопротеидном метаболизме.

Цель исследования – изучить и оценить изменения липидного профиля при субклинических уровнях тиреотропного гормона и выявить характер изменения жесткости сосудистой стенки в популяционной выборке мужчин и женщин (45–69 лет) Новосибирска.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на материале Новосибирской популяционной выборки в рамках международного проекта НАPIEE (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной и Восточной Европе: когортное исследование, 2002–2006 гг.), поддержанного грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z и WT 081081 AIA) и Национального института возраста США (1 R01 AG23522-01). На основе избирательных списков по таблицам случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет. В результате скрининга выявлено 16 женщин (средний возраст  $57,9 \pm 1,7$  года) с субклиническим гипотиреозом (СГ), у которых проведена оценка липидного статуса. Методом случайных чисел сформирована контрольная группа – 32 женщины в эутиреозе ( $55,8 \pm 0,9$  года).

Второй этап изучения связи тиреоидных гормонов с жесткостью сосудистой стенки проведен на клинической группе из 32 женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ: 20 – с гипотиреозом (средний возраст  $35 \pm 2$  года) и 12 ( $32 \pm 2$  года) с тиреотоксикозом. Группу контроля составили 17 женщин ( $32 \pm 2$  года) без клинико-гормональных признаков нарушений функции щитовидной железы и без сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение содержания гормонов крови проведено в лаборатории биохимических и гормональных исследований НИИ терапии СО РАМН. Определение базального уровня ТТГ, свободного (св.)  $T_4$  в сыворотке крови проводили с использованием стандартных наборов фирмы Immunotech (Чехия) иммунохемилю-

минесцентным методом на аппарате люминометр-фотометр LM-01A (Immunotech, а Becton Coulter Company). Границы условно-нормальных лабораторных показателей взяты из инструкций использованных наборов: для базального уровня ТТГ –  $0,167–4,050$  мЕд/л, для св.  $T_4$  –  $10–21$  нмоль/л; диагностические критерии для СГ – уровень ТТГ выше  $4,06$  мЕд/л и нормальный уровень св./общ.  $T_4$  [9]. Значения ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП определяли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов BIOCON на биохимическом анализаторе FP-901 Lab System. Уровень ХС-ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей  $4,5$  ммоль/л:  $ХС-ЛПНП = ХС - (ХС-ЛПВП + (ТГ/5))$  мг/дл. Измерение артериального давления и пульса, а также тонометрия радиальной артерии с расчетом индекса аугментации проведены прибором НЕМ-9000 AI(OMRON) – тонометром, автоматически определяющим индекс аугментации по позднему пику систолического давления в лучевой артерии, измеряемому на максимуме отраженной волны на запястье с помощью датчика пульсовой волны.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета SPSS (V. 13.0). Статистический анализ включал дескриптивную статистику, проверку характера распределения показателей. Достоверность различий оценивали по критериям Стьюдента ( $t$ ) и Пирсона ( $\chi^2$ ) (для нормально распределенных признаков). При наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод – тест Манн-Уитни для двух независимых выборок. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как относительные величины (%), а также как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка средней. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ липидного профиля крови у женщин с СГ, выявленным в результате популяционного скрининга, а также группа женщин того же возраста без признаков нарушений функции ЩЖ. У женщин с повышенным уровнем ТТГ отмечено увеличение содержания атерогенных липидов фракций крови: ОХС –  $6,6$  ммоль/л и ХС-ЛПНП –  $4,2$  ммоль/л, по сравнению с группой эутиреоза:  $5,4 \pm 0,1$  и  $3,3 \pm 0,1$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). В показателях ТГ, ХС-ЛПВП не получено достоверных различий у женщин без нарушений функции ЩЖ и при наличии СГ ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2  
Липиды крови у женщин 45–69 лет при уровне ТТГ  $\geq 4,05$  мЕд/л и без нарушений функции ЩЖ,  $M \pm m$

Показатель уровня ТТГ, мЕд/л	Липиды крови, ммоль/л			
	ОХС	ХС-ЛПНП	ТГ	ХС-ЛПВП
< 4,05	5,4 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1
$\geq 4,05$	6,6 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1
<i>p</i>	0,001*	0,001**	0,12	0,34

\* Достоверность различий значений ОХС.

\*\* Достоверность различий значений при  $4,05 \leq \text{ТТГ} < 4,05$  мЕд/л.

По данным А. Bindels et al. (1999), распространенность СГ у женщин в постменопаузе с гиперхолестеринемией возрастает почти в 2 раза по сравнению с женщинами, имеющими нормальный уровень ОХС в крови. Повышение уровня ТТГ у женщин на 1 мЕд/л сопровождается повышением уровня ОХС на 0,09 ммоль/л, у мужчин аналогичный показатель составляет 0,16 ммоль/л [10]. Тем не менее некоторые одномоментные исследования не выявили значительных различий в содержании ОХС у здоровых лиц и больных с СГ [10–12]. У 52 пациентов с СГ (средний уровень ТТГ 8,6 мЕд/л) оценивался уровень липидов в сравнении с контрольной группой (28 человек, соответствующих по полу, возрасту, индексу массы тела). У пациентов с СГ был повышен уровень ХС-ЛПНП ( $p < 0,01$ ) и снижено содержание фракции ХС-ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Концентрации ТГ и ОХС не отличались от нормы. Статистически значимая отрицательная корреляция обнаружена между уровнями ОХС и св. Т<sub>4</sub>. Положительная корреляция отмечена между ХС-ЛПВП и уровнем ТТГ.

В исследовании А. W. Kung [13] сообщается о гипертриглицеридемии у пациентов с СГ. Большинство авторов отмечают нормальный уровень ТГ при СГ [10, 11]. Это же подтверждает и метаанализ, выполненный М. Danese et al. (2000). Так, исследованием 1055 пациентов с СГ не выявлено повышения уровня ХС по сравнению с контрольной группой, состоящей из 4856 человек [14]. Среди лиц с нормальным уровнем ХС распространенность СГ составила 0,8 % и среди лиц с гиперхолестеринемией – 1,4 % [15].

Поскольку гиперлипидемия является существенным фактором риска сердечно-сосудистой патологии, гипотиреоз опосредованно способствует ее развитию. Более того, при гипотиреозе эта патология встречается в два раза чаще, чем в контрольной группе лиц без гипотиреоза [16]. По данным исследования, в котором изучалась связь распространенности сердечно-сосудистой

патологии и гипотиреоза у 280 пациентов пожилого возраста (средний возраст 75 лет), у 6 % выявлен субклинический, а у 6 % – манифестный гипотиреоз, при этом дислипидемия в этих группах наблюдалась у 83 и 50 % соответственно. Сердечно-сосудистая патология обнаружена у 56 % лиц с субклиническим, у 50 % – с манифестным гипотиреозом (на фоне заместительной терапии) и у 16 % пациентов в контрольной группе [17]. В ретроспективном когортном исследовании, в которое вошли женщины с СГ, не выявлено значимой связи между функцией ЩЖ и развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [18].

Из вышесказанного следует, что в обследование пациентов с СГ для оценки индивидуального риска развития атеросклероза и ИБС рекомендовано включать, помимо оценки уровня ОХС, количественный анализ содержания ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП. Отклонения от нормы данных показателей могут служить серьезным аргументом в пользу заместительной терапии L-тироксином, а при отсутствии эффекта от последнего – необходимости гиполипидемической терапии [19].

Чрезвычайно важным фактором, влияющим на соотношение тех параметров, которые формируют величины систолического и диастолического артериального давления, является жесткость сосудистой стенки. В настоящее время жесткость артериальной стенки рассматривают как предиктор кардиоваскулярных событий, индекс аугментации – как параметр артериальной растяжимости.

У женщин с гипотиреозом на фоне проводимой заместительной терапии препаратами L-тироксина средние значения ТТГ и св.Т<sub>4</sub> составляют  $5,09 \pm 1,27$  мЕд/л и  $13,28 \pm 0,78$  пмоль/л соответственно, у женщин с тиреотоксикозом, получающих тиреостатическую терапию, эти величины соответственно равны  $0,59 \pm 0,46$  мЕд/л и  $37,79 \pm 7,80$  пмоль/л. У пациенток с гипотиреозом среднее значение индекса аугментации составило  $70 \pm 4$  %, у больных тиреотоксикозом –  $69 \pm 3$  %, без нарушения функции ЩЖ –  $65 \pm 2$  %,  $p > 0,05$ . Получена сильная корреляционная связь индекса аугментации с возрастом, а также с нарушением функции ЩЖ: при гипотиреозе –  $r = 0,69$  ( $p = 0,001$ ), при тиреотоксикозе –  $r = 0,84$ , ( $p = 0,001$ ). У больных тиреотоксикозом выявлена положительная корреляционная связь индекса аугментации с длительностью заболеваний –  $r = 0,6$  ( $p = 0,04$ ). Жесткость сосудистой стенки зависит от выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволю-

ции важнейших структурных белков — эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня артериального давления. Возраст является сильнейшим фактором сердечно-сосудистого риска, что в значительной степени связано с изменением жесткости сосудов, которая возрастает практически линейно уже с 20–30 лет [20].

Таким образом, нами не получено достоверных отличий от результатов контрольной группы в показателях артериальной жесткости — индекса аугментации — у женщин, получающих терапию по поводу гипотиреоза и тиреотоксикоза. Отмечена сильная корреляционная связь индекса аугментации с возрастом в группах больных с нарушениями функции ЩЖ.

Результаты исследований позволяют сделать следующие выводы. У женщин 45–69 лет г. Новосибирска с субклиническим гипотиреозом средние уровни ОХС и ХС-ЛПНП значимо выше, чем у женщин без нарушенной функции ЩЖ. Не получено достоверных отличий от результатов контрольной группы в показателях артериальной жесткости — индекса аугментации у женщин, принимающих терапию по поводу гипотиреоза и тиреотоксикоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Duntas L.H.** Lipoprotein (a) and apolipoprotein(a) isoform size in thyroid disease: the quest for the golden fleece // *Thyroid*. 2003. Vol. 13. P. 345–346.
2. **Dredecjus M., Masson D., Gautier X. et al.** Low cholesterol ester transfer protein (CETP) concentration, normal CETP activity in serum from patients with shortterm hypothyroidism. Lack of relationship to lipoprotein abnormalities // *Clin. Endocrinol.* — 2003. Vol. 58. P. 581–588.
3. **Tan K.C., Shiu S.W., Kung A.W.** Plasma cholesterol ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 109–112.
4. **Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A.** Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. P. 1003–1007.
5. **Grover G.J., Mellstrom K., Ye L. et al.** Selective thyroid hormone receptor - beta activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardio-vascular liability // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. P. 10067–10072.
6. **Bakker S.J., Maaten J.C., Popp-Snijders C. et al.** The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in euthyroid subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 1206–1211.
7. **Abrams J.J., Grundy S.M.** Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man // *J. Lipid. Research*. 1981. Vol. 22. P. 323–338.
8. **Левина Л.И.** Сердце при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 1989. 78 с.
9. **Дедов И.И., Мельниченко Г.А.** Клинические критерии, гормональные и биохимические маркеры в диагностике и лечении эндокринопатий // *Современная лаборатория глазами клиницистов*. М., 1995. С. 48–70.
10. **Caron P., Calazel C., Parra H.J. et al.** Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy // *J. Clin. Endocrinol.* 1990. Vol. 33. P. 519–523.
11. **Althaus B.U., Staub J.J., De Luche A.R. et al.** LDL / HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary artery disease // *Clin. Endocrinol.* 1988. Vol. 28. P. 157–163.
12. **Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K. et al.** The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries // *Anesth. Analg.* 2002. Vol. 85. P. 734–738.
13. **Kung A.W., Pang R.W.C., Janus E.D.** Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol.* 1995. Vol. 43. P. 445–449.
14. **Vierhapper H., Nardi A., Grosser P. et al.** Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism // *Thyroid*. 2000. Vol. 10. P. 981–984.
15. **Pirich C., Mullner M., Sinzinger H.** Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1.922 cholesterol screening participants // *J. Clin. Epidemiol.* 2000. Vol. 53. P. 623–629.
16. **Klein I., Ojamaa K.** Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell // *Circ. Res.* 2001. Vol. 88. P. 260–263.
17. **Mya M.M., Aronow W.S., Gerontol J. et al.** Subclinical hypothyroidism is associated with coronary arterial disease in older persons // *Sci. Med. Sci.* 2002. Vol. 57. P. 658–659.
18. **Vanderpump M.P., Tunbridge W.M.** Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. P. 839–847.
19. **Сыч Ю.П., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. и др.** Нарушение липидного обмена при субклиническом гипотиреозе // *Пробл. эндокринологии*. 2004. Т. 50, № 3. С. 48–51.
20. **Nichols W.W.** Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // *Am. J. Hypertension*. 2005. Vol. 18. P. 3–10.

## **FUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND AND LIPID BLOOD PROFILE**

**S.V. Mustafina, O.D. Rimar, G.I. Simonova, Yu.I. Ragino, S.S. Kuznetsov,  
L.V. Scherbakova, S.K. Malyutina**

Current study was performed within the HAPIEE project “Determinants of cardiovascular diseases in Eastern Europe”. Population-based subsample of 280 subjects was analyzed. Screening of TG pathology revealed 16 women with subclinical hypothyroidism, control group composed of 32 women with euthyroidism was developed by the random numbers method. The received data showed that the total cholesterol level and hs-LDLP were significantly higher comparing with women without TG abnormalities. Characteristics of vessel wall rigidity (augmentation index in women treated for hypothyroidism or thyrotoxicosis) were similar in participants and control group.

**Keywords:** thyrotrophic hormone, thyroid gland, blood lipids, prevention, arterial vessel wall rigidity index.

---

*Статья поступила 15 октября 2010 г.*