

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ИСХОДЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Касаткина С.Г., Панова Т.Н., Горбунова О.Е.

ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, e-mail: Svetlanaagma@yandex.ru

Настоящая статья посвящена исследованию влияния лечения субклинического гипотиреоза на исходы ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. Нами были обследованы 88 пациентов с ИБС в сочетании сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом. В соответствии с дизайном исследования, у больных, после включения в исследование методом наблюдения собрана информация об основных сердечно-сосудистых событиях (ССС), случившихся в течение 1 года. Больные были разделены на две подгруппы: первая подгруппа (44 больных) получала заместительную терапию эутироксом в индивидуально подобранной дозе (25–100мкг) для приведения ТТГ к целевому терапевтическому диапазону значений (0,4–4,0 мкМЕ/мл); вторая подгруппа динамического наблюдения (44 больных) не получавших за период наблюдения заместительную терапию эутироксом. Анализ количества неблагоприятных исходов ИБС показал, что в подгруппе динамического наблюдения их было в 1,48 раза больше, чем в первой подгруппе (84,09 % vs 56,81 %; $p<0,05$), количество больных с благоприятным исходом составило соответственно 15,9 % vs 43,18 %. Различия достоверны ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что лечение субклинического гипотиреоза у больных СД 2-го типа с ИБС приводит к снижению неблагоприятных исходов последней.

Ключевые слова: сахарный диабет, субклинический гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца.

IMPACT OF TREATMENT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON THE OUTCOMES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE 2ND TYPE

Kasatkina S.G., Panova T.N., Gorbunova O.E.

Astrakhan state medical University Ministry of healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: Svetlanaagma@yandex.ru

This article investigates the impact of treatment of subclinical hypothyroidism on the outcomes of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus of the 2nd type. We studied 88 patients with CHD in combination with diabetes type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism. In accordance with the study design, patients, after inclusion in the study method of observation collected information about major cardiovascular events (CVS), which occurred within 1 year. Patients were divided into two subgroups: the first subgroup (44 patients) received replacement therapy with eutirox in individually selected dose (25–100mcg) to bring TSH to the target therapeutic range (0,4–4,0 mkme/ml); the second subgroup of dynamic monitoring (44 patients) was not treated during follow-up replacement therapy with eutirox. The number of adverse outcomes of coronary heart disease have shown that in the subgroup of dynamic monitoring they were 1.48 times more than in the first subgroup (84,09 % vs. 56,81 %; $p<0.05$), the number of patients with a favorable outcome was respectively 15,9 % vs. 43,18% . The difference is significant ($p<0.05$). The data obtained suggest that treatment of subclinical hypothyroidism in patients with diabetes 2-type of IBS leads to a decrease in adverse outcomes last.

Keywords: diabetes mellitus, subclinical hypothyroidism, coronary heart disease.

По данным Американской кардиологической ассоциации, в связи с высоким риском сосудистой патологии, сахарный диабет (СД) причислен к кардиоваскулярным заболеваниям [3].

Распространенность СД и патологии щитовидной железы неуклонно растет, однако вопрос о воздействии нарушения функции щитовидной железы на кардиоваскулярные

осложнения изучен недостаточно, хотя субклинический гипотиреоз (СГ) – достаточно распространенное состояние, достигающее в популяции 6–17 % [1].

В настоящее время накопилось достаточно данных в пользу того, что сердце и сосуды при СГ рассматриваются многими учёными как потенциальные органы-мишени [2,4]. В различных мета-анализах был показан [5,10] более высокий риск возникновения ИБС на фоне СГ для пациентов в возрасте моложе 65 лет. Одно из крупнейших эпидемиологических исследований MONICA [5] показало, что такие традиционные факторы кардио-васкулярного риска, как уровень липидов, избыточная масса тела, пол, артериальная гипертензия, курение не могут полностью дать объяснения возможности возникновения и прогноз кардиоваскулярных осложнений, поскольку их распространенность не превышает 40 % у мужчин и 15 % у женщин. ДЭ рассматривается не только как патогенетический механизм, но и как фактор риска развития атеросклероза, ИБС, АГ, ХСН [6,7,8].

В ряде наблюдений было выявлено, что субклинические нарушения функции ЩЖ ассоциированы со смертностью. Так, Sgarbi J.A. с соавторами в своей работе показал, что СГ ассоциируется с повышенной общей летальностью [9]. Ассоциацию между заболеваемостью ИБС, связанной с ней смертностью и СГ выявило Викгемское исследование [7].

В Роттердамском исследовании [2], у женщин старшей возрастной группы, СГ был ассоциирован независимо от уровня липидов с атеросклерозом аорты и инфарктом миокарда. Имеется ряд работ, которые также подтверждают взаимосвязь СГ с развитием ССЗ, однако некоторые работы не обнаруживают связи СГ с повышенным сердечно-сосудистым риском.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение, основанное на клинических исследованиях, как в отношении того, может ли субклинические нарушения функции ЩЖ (СГ) обуславливать повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и относительно влияния заместительной терапии СГ на риск ССЗ.

Цель исследования: установить влияние лечения субклинического гипотиреоза на исходы ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы

Нами было обследовано 88 больных с ИБС в сочетании сахарным диабетом 2-го типа и СГ, получавших лечение в специализированном эндокринологическом отделении ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова» Министерства здравоохранения РФ г. Астрахани в период с 2007 по 2010 г.

Критерии включения в исследование

Установленный диагноз ИБС: наличие перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда, если инфаркта в анамнезе не было; стенозирующего поражения коронарных

артерий по данным коронароангиографии или характерной клиникой ИБС, совместно хотя бы с одним из следующих признаков: положительным результатом велоэргометрии (ВЭМ), эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при мониторинге ЭКГ, нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии.

По результатам тщательного клинического обследования и результатам пробы с дозированной физической нагрузкой – велоэргометрией (ВЭМ), на основании Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (от 7 декабря 2012 года, третий пересмотр), определяли наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Согласно классификации, предложенной Канадской Кардиоваскулярной Ассоциацией кардиологов (1976 г.), по данным тщательного клинического обследования пациента, по величине физической нагрузки, вызывающей ангинозный приступ, определяемой ориентировочно (опросом о переносимости бытовых нагрузок), а также по результатам пробы с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ), устанавливали функциональный класс стабильной стенокардии.

Диагноз СД 2-го типа, с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий макрососудистых осложнений, выставляли в соответствии с диагностическими критериями.

Установленный диагноз СГ (двукратное, с интервалом 6 мес., выявление уровня ТТГ > 4,0 мкМЕ/мл при нормальном fT4);

возраст больных до 60 лет;

согласие на добровольное участие в исследовании.

В исследование не включали больных, которые имели в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции почек, печени, тяжелые хронические заболевания легких, онкологическую патологию, заболевания кровеносной системы, инфекционные болезни, а также острые воспалительные процессы любой локализации.

Согласно дизайну исследования, у больных, после включения в обследование методом наблюдения собрана информация об основных сердечно-сосудистых событиях (ССС), случившихся в течение 1 года.

Первичными комбинированными конечными точками считали смертность от всех причин, случаи фатальных и нефатальных ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака – ТИА).

Комбинированная вторичная точка включала такие исходы, как проведение больным по показаниям реваскуляризации любого сосудистого бассейна (аортокоронарное шунтирование – АКШ, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика – ТБКА, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей), впервые выявленные нарушения сердечного ритма (НРС).

Больные ИБС, не достигшие той или иной конечной точки, были объединены в группу с благоприятным прогнозом.

За период наблюдения из 127 больных выбыли по различным причинам – 38 человек. В основной группе умер 1 пациент от желудочно-кишечного кровотечения, поэтому он был исключен из дальнейшего анализа ССС. Таким образом, у 88 человек с установленным жизненным статусом в основной группе собрана информация о ССС в течение 1 года после включения в исследование.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3»ТМ, США, с линейным датчиком 7,5 МГц.

Всех больных мы разделили на 2 подгруппы:

- первая подгруппа получала заместительную гормональную терапию (44 больных); пациентам был назначен эутирокс в дозе от 25 до 100 мкг/сут. (в зависимости от исходного уровня ТТГ доза препарата подбиралась индивидуально, до минимально необходимой для подведения ТТГ к целевому диапазону значений (0,4-4,0 мкМЕ/мл);

- вторая подгруппа, динамического наблюдения (44 больных), не получала за период исследования заместительную терапию эутироксом.

Продолжительность исследования составила 12 месяцев. Клинико-лабораторное обследование пациентов обеих подгрупп проводилось в момент включения в исследование и через 1 год.

Статистическая обработка проведена с использованием стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета анализа Microsoft Excel 2007. Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные клинические исходы ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные клинические исходы (n, %*) ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом

Конечные точки	Субклинический гипотиреоз	
	Через 1 год наблюдения (n=44)	Через 1 год лечения Л-тироксином (n=44)

Первичные конечные точки		
Смерть:	5(11,36)	2 (4,54)
• Острая СН	3 (6,81)	1 (2,27)
• ХСН	1 (2,27)	1 (2,27)
• ОНМК	1 (2,27)	0
p χ^2 (между исходами при разных подходах к терапии)	0, 5183	
Нефатальный инфаркт миокарда:	11 (25,00)	6 (13,63)
Первичный ИМ	7 (15,9)	4 (9,09)
Повторный ИМ	4 (9,09)	2(4,54)
p χ^2 (между исходами при разных подходах к терапии)	0,0432	
Перенесенное ОНМК:	9(20,45)	6(13,63)
• ТИА	7 (15,9)	6(13,63)
• ишемический инсульт	2 (4,54)	0
p χ^2 (между исходами при разных подходах к терапии)	0,5386	
Вторичные конечные точки		
Новые нарушения ритма сердца	18 (40,90)	9 (35,0)
• Пароксизмальная форма ФП	11 (25,0)	4 (9,09)
• Постоянная форма ФП	3(6,81)	2 (4,54)
• Частые ЖЭС высокой градации по В. Lown и М. Wolf	4 (9,09)	3(6,81)
p χ^2 (между исходами при разных подходах к терапии)	0,0001	
ЧКВ:	19 (43,18)	15 (34,09)
• АКШ, МКШ	13(29,54)	12(27,27)
• ТБКА	2 (4,54)	1 (2,27)
Каротидная эндартерэктомия	2 (4,54)	1 (2,27)
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	2 (4,54)	1 (2,27)

р χ^2 (между исходами при разных подходах к терапии)	0,0719	
Всего пациентов с первичными и вторичными конечными точками	37 (84,09)	25(56,81)
Пациенты с благоприятным исходом	7 (15,9)	19 (43,18)
р χ^2 (между исходами при разных подходах к терапии)	0,0001	

Анализ количества первичных конечных точек показал, что сердечно-сосудистая летальность в подгруппе пациентов с СГ была выше у больных, не получавших л-тироксин (11,36 % vs 4,54 %, $p > 0,05$), различия не достоверны. Причинами смертности в подгруппе больных динамического наблюдения в 3-х случаях был фатальный инфаркт миокарда, 1-м – ХСН, еще в 1-м – ОНМК. В подгруппе больных, находившихся на заместительной гормональной терапии, причиной смерти были: фатальный инфаркт миокарда – 1 случай, обострение ХСН – 1 случай.

Нефатальные ИМ достоверно чаще встречались у лиц подгруппы динамического наблюдения с СГ, чем у больных, получавших заместительную терапию (25,0 % vs 13,63 %, $P < 0,05$), при этом новые нефатальные ИМ регистрировались чаще, чем повторные ИМ, но достоверные различия не получены.

ОНМК в подгруппе с СГ, не получавшей лечение, также чаще регистрировались, чем на заместительной терапии (20,45 % vs 13,63 %), при этом в обеих подгруппах новые случаи ОНМК регистрировались чаще, чем повторные ОНМК, но различия недостоверны.

При сравнительном анализе вторичных конечных точек установлено, что в подгруппе динамического наблюдения с СГ достоверно чаще проводились чрескожные коронарные вмешательства, чем в подгруппе больных, получавших заместительную терапию (43,18 % vs 34,09%, $p < 0,05$).

По вновь выявленным нарушениям ритма сердца получены достоверные различия между подгруппами с СГ, получавшими и не получавшими лечение (40,9 % vs 35,0 %, $p < 0,05$).

Всего больных с первичными и вторичными конечными точками в подгруппе динамического наблюдения с СГ было в 1,48 раза больше, чем в подгруппе больных, получавших лечение (84,09 % vs 56,81 %; $p < 0,05$).

Больные, не достигшие той или иной конечной точки, были объединены в подгруппу с благоприятным исходом: в подгруппе динамического наблюдения с СГ количество

больных с благоприятным исходом составило 7(15,9 %), находившихся на заместительной терапии – 19 (43,18 %). Различия достоверны ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что лечение субклинического гипотиреоза у больных СД 2-го типа и ИБС приводит к снижению неблагоприятных и летальных сердечно-сосудистых исходов в течение первого года коррекции гипотиреоза.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
2. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба // Русский медицинский журнал. http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-02-5.html.
3. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. – 1999. – V.100. – pp. 1132–1133.
4. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force//*Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 128-141.
5. MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, B. Filipiak et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1998. – Vol. 18 (5). – P. 768772.
6. Razvi S. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham Survey cohort / S. Razvi, J.U. Weaver, M.P. Vanderpump, S.H. Pearce // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 95 (4). – P. 1734-1740.
7. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer, L. Lavie // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – P. 421-425.
8. Relationship of low-density lipoprotein (LDL) particle size to thyroid function status in Koreans / C.S. Kim, J.G. Kang, S.J. Lee et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009. – Vol. 71(1). – P. 130-136.
9. Sgarbi J.A. Subclinical thyroid dysfunction are independent risk factors for mortality in a 7,5 – year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study / J.A. Sgarbi, L.K. Matsumura, T.S. Kasamatsu // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – V. 162(3). – P.569-577.
10. Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism / M. Galderisi, G. Vitale, A. D’Er-rico et al. // *Ital. Heart*. – 2004. – Vol. 5. – P. 257-264.