

DOI: 10.26693/jmbs02.03.071

УДК 616.441-008.64-085:616.36-003.826

Колеснікова О. В., Потапенко А. В.

ДИНАМІКА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

1986potap@gmail.com

У статті представлена динаміка основних кардіометаболічних показників у пацієнтів субклінічним гіпотиреозом (СГ) в поєднанні з неалкогольним стеатоз печінки (НАСЗ) на тлі різних режимів терапії. Обстежено в динаміці лікування 67 пацієнтів на СГ в поєднанні з НАСЗ. Порівняно 3 групи хворих залежно від способів терапії тривалістю 12 місяців. 1 група пацієнтів отримувала замісну терапію левотироксином, 2 – комбінацію левотироксину та розувастатина, 3 група – комплексне лікування у складі левотироксину, розувастатину та цитопротектора бетаргіну. Результати дослідження продемонстрували, що застосування комплексної терапії сприяє достовірній компенсації тиреоїдного статусу, нормалізації кардіометаболічних показників у вигляді зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ, рівнів АЛТ, ГГТП та «судинних» показників – ЦДЕК, VEGF-A, СРБ у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ порівняно з пацієнтами, які перебувають тільки на замісній терапії левотироксином.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, неалкогольний стеатоз печінки, кардіометаболічні показники, комплексна терапія, динаміка лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР «Розробити комплексні програми профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з неінфекційними захворюваннями» (№ держ. реєстрації 0116U003039), та НДР «Вплив факторів серцево-судинного розвитку на передчасне старіння» (№ держ. реєстрації 0117U003031) ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Вступ. Поширеність дисфункції щитоподібної залози в загальній популяції, досить висока (від 10-12 до 20%). Впливаючи на ключові етапи обміну, тиреоїдні гормони надають складні різноспрямовані ефекти на серцево-судинну систему. Як надлишок, так і недолік тиреоїдних гормонів надає пев-

ний негативний вплив на клітини міокарда, судинну стінку, ендотелій судин, показники ліпідного спектра крові. З одного боку, відомо, що клінічно значущі порушення функції щитоподібної залози патологічно впливають на серце і судини, ліпідний обмін, тому необхідність лікування цих станів не викликає сумнівів. З другого, клінічна значимість прихованих порушень функції щитоподібної залози до сих пір залишається предметом дискусій, поряд з питаннями впливу субклінічних порушень функції щитоподібної залози на розвиток та підтримку процесів атерогенезу. У ряді великих досліджень – Вікгемаке та Роттердамське, які присвячені вивченню поширеності дисфункції щитоподібної залози в популяції, виявлено взаємозв'язок між субклінічним гіпотиреозом (СГ) і факторами кардіо-васкулярного ризику (КВР) [5]. Показано, що зниження функціональної активності щитоподібної залози потенціює ряд патологічних процесів, що лежать в основі формування коронарного атеросклерозу. У той же час за результатами інших досліджень таких взаємозв'язків не виявлено. Тому активне виявлення ранніх проявів дисфункції щитоподібної залози та пошуки ефективних способів корекції її субклінічних порушень залишаються актуальним питанням.

Також неоднозначні дані отримані і щодо впливу замісної гормональної терапії левотироксином на кардіоваскулярний ризик (КВР), хоча за даними Kogroglu і співав. отримано достовірне зниження КВР і ранніх маркерів атеросклерозу у пацієнтів СГ в ході терапії левотироксином [4].

Спроби профілакувати КВР за допомогою впливу на метаболічні процеси призначенням тільки патогенетично обгрунтованої замісної терапії левотироксином не завжди мають успіх. У зв'язку з цим стає актуальним використання статинотерапії в якості первинної профілактики у пацієнтів з СГ. Однак, при наявності накопичення жиру в печінці, тобто в умовах формування неалкогольного стеатозу печінки (НАСЗ), закономірно постає питання щодо ефективності та безпеки призначення

статинів при наявності коморбідної патології. Серед великої кількості препаратів цієї групи привертає увагу розувастатин, який, як відомо, проходить мінімальний метаболізм в печінці і, як наслідок, має низький потенціал взаємодії з іншими препаратами. Тільки 10% розувастатину метаболізується в печінці. Профіль безпеки розувастатину за впливом на функцію печінки перевершує інші статини. На відміну від інших статинів, при прийомі розувастатину підвищення АЛТ мінімально при всьому діапазоні доз [10].

Стає очевидним, що пошук ефективних терапевтичних комбінацій, здатних впливати на кардіометаболічні показники у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ, дозволить запобігти розвитку КВР, а значить, підвищить ефективність профілактичних втручань, тому **метою дослідження** стала оцінка кардіометаболічних показників на тлі замісної та гіполіпідемічної терапії у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єкт дослідження: кардіометаболічні показники у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки в динаміці терапії.

Методи дослідження. У дослідження було включено 67 пацієнтів на СГ, який був верифікований згідно рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013). Діагноз НАСЗ встановлювали на підставі уніфікованого клінічного протоколу. Пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від варіантів терапії: 1 група (n = 20) – пацієнти, які отримували замісну терапію левотироксином. Всім, включених у дослідження пацієнтам, доза левотироксину підбиралася індивідуально в діапазоні 25 – 100 мкг / добу, залежно від ісходного рівня ТТГ до мінімально необхідного для досягнення цільового терапевтичного діапазону значень ТТГ – 0,4-4,0 мМО/л. 2 група (n=18) поряд з левотироксином отримувала розувастатин 10 мг/добу. 3 групу склали 19 осіб, які поряд з гормональною замісною терапією (ГЗТ) отримували розувастатин (Р) 10 мг/добу в поєднанні з цитопротектором Бетаргін – Б (аргінін + бетаїн) 30 мл/добу у вигляді перорального розчину протягом 3-х місяців двічі в період спостереження.

Тривалість дослідження склала 12 міс. Доза левотироксину підбиралася на підставі рівня ТТГ, що визначався кожні 2 місяці у всіх пацієнтів.

Всім хворим, що ввійшли в дослідження, початково і при завершенні спостереження було проведено клінічне та інструментальне обстеження, що включало дослідження концентрації тиреоїдного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4 вільний) і антитіл до тиреопероксидази (АТ- ТПО) в сироват-

ці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НЛП «Гранум» (Україна), ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози. Імуноферментним методом за допомогою набору «DRG інсулін ELISA» (США) визначався рівень інсуліну натще. Стан і ступінь пошкодження судинного ендотелію оцінювали шляхом підрахунку циркулюючих десквамованих клітин ендотелію (ЦДЕК) в крові за методом Hladovec J. в модифікації Rajec J. і співавт. (2007) з використанням фазово-контрастної мікроскопії. Імуноферментним методом за допомогою набору реактивів APL (Німеччина) визначали васкулоендотеліальний фактор – VEGF-A. Стан вуглеводного, ліпідного обміну, а також показників функціонального стану печінки оцінювали за допомогою загальноприйнятих методик. Для оцінки субклінічного атеросклерозу виконували дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій за допомогою ультразвукової діагностичної системи "Phillips IU", з лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц у В-режимі, за рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (2008) з оцінкою звитості судин, лінійної швидкості кровотоку, аналізом структури стінок судин, товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) та наявністю атеросклеротичної бляшки (АСБ).

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica, версія 8.0. Отримані результати представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (M ± SD). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при p < 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. З огляду на те, що пацієнтів всіх груп початково, до лікування, можна було порівняти між собою за клініко-демографічними характеристиками і лабораторними показниками, результати представлені у вигляді групи порівняння до лікування.

Динаміка рівня тиреоїдних гормонів продемонструвала достовірне зниження рівня ТТГ у досліджуваних групах в порівнянні з показниками до лікування, p < 0,05 (**табл. 1**). Достовірне зниження Т4 (p < 0,05) відзначено при порівнянні досліджуваного показника у пацієнтів 2 і 1 груп, а також 3 і 1 груп, що є свідомством досягнення еутиреоїдного

Таблиця 1 – Динаміка тиреоїдних гормонів на тлі терапії

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
ТТГ, мМО/мл	6,8±2,5	4,9±1,1*	4,0±2,3*	2,8±1,3*##
Т4, пмоль/л	15,1±2,4	16,4±2,5*	13,5±3,0**	11,2±2,5*#
Т3, пмоль/л	4,3±0,85	4,7±0,7	4,9±0,8	5,0±0,7

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, $p < 0,05$; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, $p < 0,05$; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, $p < 0,05$; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, $p < 0,05$.

статусу. Через 12 місяців терапії пацієнти 3 групи мали достовірні показники компенсації функції щитоподібної залози. Причому слід підкреслити, що 31,6% цієї групи досягли компенсації на 50 мкг/добу, в той час як пацієнти 1 групи отримували 100 мкг/добу з виконаною корекцією в ході дослідження (зниження дози до 75 мкг/добу), в зв'язку з досягненням еутиреозу у 15% пацієнтів (3 людини).

Слід зазначити, що тенденція до компенсації тиреоїдного статусу спостерігалася у пацієнтів 1 групи, проте статистично достовірні зміни отримані на тлі комплексної терапії.

Відомо, що СГ в тій чи іншій мірі впливає на метаболізм ліпідів, а наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є фактором ризику розвитку дисліпідемії. У зв'язку з цим нами проаналізовано динаміку ліпідного профілю у пацієнтів НАЖБ в поєднанні з СГ під впливом терапії.

Показники загального холестерину (ХС) достовірно відрізнялися в порівнянні з групою до лікування у пацієнтів 2 та 3 груп, які в складі комплексної терапії отримували статини, $p < 0,05$. При цьому, зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ спостерігалася тільки у пацієнтів 3 групи, $p < 0,05$ (табл. 2). Поліпшення ліпідного профілю пацієнтів 3 групи, ймовірно, обумовлено поєднаним впливом терапії левотироксином, розувастатином і бетаргіном, що підтверджує кардіометаболічні ефекти такого варіанту терапії. Тенденція до підвищення ХС ЛПВЩ і зниження ХСЛПНЩ при порівнянні показників пацієнтів 2 і

1 груп пояснюється нівелюванням проатерогенного профілю пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ на тлі терапії левотироксином в поєднанні з розувастатином. Достовірне зниження ТГ і ХС ЛПНГ отримано в ході терапії при порівнянні показників пацієнтів 3 та 1 (2) груп, протилежні зміни спостерігалися з рівнем ХС ЛПВЩ, $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать про те, що не завжди вдається досягти нормалізації ліпідного профілю при наявності СГ. Тому стає очевидною ефективність комплексної терапії, яка включала додаткове призначення розувастатину та бетаргіна у пацієнтів НАЖХП і СГ.

Незважаючи на наявні вказівки позитивного впливу ГЗТ на зменшення частки атерогенних ліпопротеїнів і скорочення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій, які підтверджені в рандомізованих контрольованих і інтервенційних дослідженнях, досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ у коморбідних пацієнтів, можливо завдяки комплексній терапії, що впливає на органи-мішені [7, 8].

Підтвердженням отриманих результатів є дослідження високою гіполіпідемічної ефективності розувастатина вже в початковій добовій дозі (10 мг/добу). Встановлено, що в дозі 10 мг/добу розувастатин знижує рівень ХС ЛПНЩ на 47-52% від вихідного, а при призначенні максимальної дозованої дози (40 мг/добу) – на 63% [10]. З огляду на селективність молекули розувастатину до мембрани гепатоцита, досягається його ефективність, особливо у пацієнтів НАЖХП, що має прогностичне значення у цій категорії пацієнтів [6].

Таблиця 2 – Вплив терапії на показники ліпідного профілю пацієнтів на СГ в поєднанні з НАЖХП

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
ЗХС, ммоль/л	6,6±0,2	6,1±0,3	5,6±0,1*	5,4±0,2*
ТГ, ммоль/л	2,52±0,4	2,3±0,2	2,6±0,1	1,5±0,2*##
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8±0,09	0,78±0,07	0,73±0,1	0,70±0,05*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,92±0,2	1,01±0,1	1,26±0,09	1,39±0,1*##
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,4	3,6±0,5	3,0±0,7	2,8±0,2*##

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, $p < 0,05$; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, $p < 0,05$; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, $p < 0,05$; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, $p < 0,05$.

Таблиця 3 – Показники функціональних проб печінки в динаміці лікування

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
АСТ, ммоль/л	35,8±3,2	34,4±4,7 [*]	30,0±1,2 ^{**}	25,4±1,1 ^{*##}
АЛТ, ммоль/л	51,4±4,2	43,4±5,0 [*]	36,2±4,5 ^{**}	33,0±2,6 ^{*##}
ГГТП, Ед/л	72,5±14,2	69,8±10,4 [*]	60,7±9,8 ^{**}	52,6±3,2 ^{*##}

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, $p < 0,05$; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, $p < 0,05$; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, $p < 0,05$; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, $p < 0,05$.

Чимало важливу роль, при призначенні гіполіпідемічної терапії, особливо на ранніх стадіях атеросклеротичного пошкодження судин, грає збереження функціональної активності гепатоцитів. Тому цитопротекція стає невід'ємним компонентом терапії.

Цікаво скасувати, що в динаміці терапії показники функціональних проб печінки, особливо АЛТ і ГГТП, зазнавали суттєвих змін у всіх групах (табл. 3), незважаючи на наявність у складі комплексної терапії статинів, що підтверджує відсутність негативного впливу цього класу препаратів на стан печінки і узгоджується з останніми рекомендацією Європейського товариства гепатологів, ендокринологів і фахівців з ожиріння [3].

Порівняння показників АЛТ і ГГТП пацієнтів 2 (3) і 1 груп продемонструвало більш істотні зрушення на користь нормалізації у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію в порівнянні з монотерапією левотироксином. Показники індикаторних ферментів печінки пацієнтів 3 групи були достовірною нижче аналогічних показників пацієнтів 2 групи, $p < 0,05$.

З іншого боку, згідно з даними Chung G.E. і співавт. утримання ферментативної активності печінки у пацієнта з СГ, сприяє поліпшенню тиреоїдного статусу і дозволяє в найкоротші терміни добитися еутиреозу [1].

У порівнянні з показниками до лікування, достовірні зміни в ході спостереження отримані серед таких показників, як СРБ і ЦДЕК при використанні різних варіантів терапії, $p < 0,05$. При цьому, показники VEGF-A достовірно зменшені у пацієнтів 2 та 3 груп, тоді, як показник ТКІМ ЗСА зазнавав досто-

вірних змін лише в 3 групі (табл. 4). Оцінка впливу терапії левотироксином в поєднанні з розувастатином продемонструвала достовірне зниження рівня ЦДЕК і СРБ, в порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію ГЗТ. Істотні зрушення відбулися в «судинних» факторах, які були розцінені як результат достовірних змін під впливом протективної терапії пацієнтів 3 групи в порівнянні з 1 і 2 групами.

В цілому, можна сказати, що показники, що характеризують зміни функції ендотелію у пацієнтів СГ в поєднанні з НАЖХП, такі як ЦДЕК, VEGF-A і СРБ, як незалежні предиктори ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ускладнень зазнали достовірні зміни і підтвердили ефективність комплексної терапії.

Для цього існує ряд теоретичних передумов. З одного боку, в умовах зниження протизапальної активності, що підтверджено достовірним зменшенням концентрації СРБ у пацієнтів 2 та 3 груп, отримано достовірне зниження показника ТКІМ ЗСА, що досягнуто не тільки впливом ГЗТ [4], а й завдяки дії розувастатину, який показав свою ефективність в дослідженні METEOR по регресу атеросклеротичного ураження сонних артерій [2].

Істотні зміни показників VEGF-A і ЦДЕК у пацієнтів 3 групи, в порівнянні з пацієнтами 2 і 1 груп, обумовлені наявністю в складі комплексної терапії Бетаргіна, яке продемонструвало в ряді досліджень здатність нормалізувати рівень асиметричного діметіларгініна, одного з маркерів ендотеліальної дисфункції, що попереджає не тільки прогресування дисліпідемії, а й інших серцево-судинних факторів ризику (артеріальну гіпертонію, ожиріння, дисглікею), а також НАЖХП [9]. Нормалізація

Таблиця 4 – «Судинні чинники» в динаміці лікування

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
ЦДЭК, кл/100 мл	14,6±2,0	12,2±1,8 [*]	10,8±1,8 ^{**}	8,2±1,6 ^{*##}
VEGF-A, пг/мл	508,4±242,3	488,6±198,5	400,7±235,6 [*]	224,7±123,9 ^{*##}
СРБ, мг/мл	8,7±2,4	7,0±1,2 [*]	5,6±1,8 ^{**}	3,48±0,9 ^{*##}
ТКІМ ЗСА, мм	0,94±0,2	0,91±0,14	0,86±0,2 [*]	0,78±0,2 [#]

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, $p < 0,05$; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, $p < 0,05$; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, $p < 0,05$; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, $p < 0,05$.

функції ендотелію досягається за допомогою наявності аргініну в складі Бетаргіна, забезпечує зниження темпів прогресування НАЖХП.

Таким чином, можна припустити, що найбільш ефективною терапією, що запобігає кардіоваскулярні та метаболічні ризики, при достовірній нормалізації функціональної активності печінки, є комбінація левотироксину, розувастатину та бетаргіну, що дозволяє у пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ здійснювати контроль за прогнозом захворювання.

Моніторинг факторів ризику (дисліпідемії, ТКІМ, рівнів СРБ, VEGF-A і ЦДЕК) при наявності НАЖХП і СГ дозволить лікарю-терапевту визначати індивідуальний серцево-судинний ризик і ініціювати вторинну профілактику серцево-судинних ускладнень, зберігаючи функціональну активність гепатоцитів.

Висновки

1. Комплексна терапія сприяє компенсації тиреоїдного статусу у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ

порівняно з пацієнтами, які перебувають тільки на замісній терапії левотироксином.

2. Достовірні зміни кардіометаболічних показників у вигляді зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ спостерігалися в динаміці лікування тих хворих, які отримували комплексну терапію з додатковим призначення розувастатину та бетаргіну.
3. Достовірне зниження ферментативної активності печінки за показниками АЛТ і ГГТП у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ під впливом комплексної терапії сприяє утриманню еутиреоїдного стану.
4. Нормалізація показників, що відображають стан судинної стінки – ЦДЕК, VEGF-A та СРБ у пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ на тлі комплексної терапії свідчить про запобігання розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому у даній категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на оцінку впливу комплексної терапії пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ на кардіоваскулярні ризики.

References

1. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ., et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012; 57 (1): 150-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.027.
2. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007; 297 (120): 1344-53.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016; 64 (6): 1388-402. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Köroglu BK, Bağcı Ö, Ersoy IH, Aksu O, Balkarli A, Alanoglu E, Tamer MN. Effects of levothyroxine treatment on cardiovascular risk profile and carotida intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Acta Endocrinologica (Buc).* 2012; 8 (3): 433-42. doi: 10.4183/aeb.2012.433.
5. Lee SW, Cho KI, Kim HS, Heo JH, Cha TJ. The impact of subclinical hypothyroidism or thyroid autoimmunity on coronary vasospasm in patients without associated cardiovascular risk factors. *Korean Circ J.* 2015; 45 (2): 125-30. doi: 10.4070/kcj.2015.45.2.125.
6. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis.* 2003; Suppl 4: 9-14.
7. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L -thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (5): 1715-23.
8. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; 172 (10): 811-8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
9. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: regulation and action. *Pharmacol Res.* 2009; 60 (6): 448-60. doi: 10.1016/j.phrs.2009.08.002.
10. Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol.* 2016; 10 (3): 472-89. doi: 10.1016/j.jacl.2015.11.010.

УДК 616.441-008.64-085:616.36-003.826

ДИНАМИКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Колесникова Е. В., Потапенко А. В.

Резюме. В статье представлена динамика основных кардиометаболических показателей у пациентов субклиническим гипотиреозом (СГ) в сочетании с неалкогольным стеатозом печени (НАСЗ) на фоне различных режимов терапии. Обследовано в динамике лечения 67 пациентов СГ в сочетании с НАСЗ. Проведено сравнение трех способов терапии, продолжительностью 12 месяцев. 1 группа пациентов

получала заместительную терапию левотироксином, 2 – комбинацию левотироксина и розувастатина, 3 группа – комплексное лечение в составе левотироксина, розувастатина и цитопротектора бетаргина. Результаты исследования показали, что применение комплексной терапии способствует достоверной компенсации тиреоидного статуса, нормализации кардиометаболических показателей в виде снижения уровня ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП, уровней АЛТ, ГГТП и «сосудистых» показателей – ЦДЭК, VEGF-A, СРБ у пациентов СГ в сочетании с НАСЗ в сравнении с пациентами, которые получали только заместительной терапии левотироксином.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, неалкогольный стеатоз печени, кардиометаболические показатели, комплексная терапия, динамика лечения.

UDC 616.441-008.64-085:616.36-003.826

Dynamics of Cardiometabolic Indicators on the Complex Therapy in Patients with Subclinical Hypothyroidism Combined with Nonalcoholic Hepatic Steatosis

Kolesnikova O. V., Potapenko A. V.

Abstract. Issues associated with the formation of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism (SH) in combination with non-alcoholic hepatic steatosis (NAHS) remain the subject of discussion. This topic is popular because of the increasing number of SH in the population, active detection and monitoring of each patient. It is caused by the fact that the presence of SH contributes to the early formation of the atherosclerotic process, especially when the patient also has NAHS. We are studying a variety of drugs in order to prevent the development of vascular changes in patients with SH in combination with NASH. The effectiveness of levothyroxine therapy was shown by the achievement compensation of the thyroid function, rosuvastatin – to achieve target lipid levels, cytoprotectors – to restore the function of hepatocytes. However, until now, there are no studies that include the effectiveness of the complex effect on the various mechanisms of cardiovascular disease in patients with SH in combination with NAHS. Therefore, the aim of our study is evaluation of cardiometabolic indicators by using complex therapy in patients with SH in combination with NAHS.

The study included 67 patients with SH in combination with NAHS. Patients were divided into 3 groups depending on the therapeutic options: Group 1 (n = 20) comprised patients, who received levothyroxine substitution therapy. For all patients, who were included in the study, the dose of levothyroxine was individually selected in the range of 25-100 µg / day, depending on the level of TSH. Group 2 (n = 18) received levothyroxine and rosuvastatin 10 mg / day. Group 3 consisted of 19 individuals who received rosuvastatin 10 mg / day in combination with cytoprotector Betargin (arginine + betaine) 30 ml / day with the addition of hormonal substitution therapy in oral solution twice in the 3 months in the observation period. Duration of the study was 12 months. The dose of levothyroxine was based on the level of TSH, which was determined every 2 months in all patients.

As a result of the study, a significant decrease in T4 (p <0.05) was noted in patients of the 2nd and 1st groups, as well as 3rd and 1st groups, which evidences their euthyroid status. Indicators of total cholesterol significantly differed from the group before treatment in groups 2 and 3, who received statins as a part of the complex therapy, p <0.05. At the same time, a decrease of TG, LDL cholesterol, LDL cholesterol and increase of HDL cholesterol were observed only in patients of the 3rd group, p <0,05. The improvement in the lipid profile of group 3 is probably due to the combined effect of the therapy by levothyroxine, rosuvastatin and betargin, which confirms the cardiometabolic effects of this option. In the dynamics of the therapy, the parameters of liver functional tests, especially ALT and GGTP, have significant changes in all groups, despite the presence of statins in the complex therapy. Comparison of ALT and GGPT in groups 2 (3) and 1 showed more significant changes in favor of normalization in patients, who received complex therapy compared to monotherapy levothyroxine. Evaluation of the effect of therapy with levothyroxine in combination with rosuvastatin demonstrated a significant decrease in the level of circulating desquamated epithelial cells (CDEC) and CRP in comparison with patients, who received monotherapy with levothyroxine. Significant changes occurred in "vascular" factors considered to be the result of a considerable shift under the influence of protective therapy of group 3 compared with the 1st and 2nd groups. In general, indicators which characterize changes in the function of endothelium in SH patients in combination with NAHS, such as CDEC, VEGF-A, and CRP, as independent predictors of the risk of developing cardiovascular disease (CVD) and complications, have significant changes therefore confirming the effectiveness of the complex therapy.

Keywords: subclinical hypothyroidism, non-alcoholic hepatic steatosis, cardiometabolic indices, complex therapy, dynamics of treatment.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування