

DOI: 10.26693/jmbs05.01.161

УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64+616.441–008.64]–085

Немцова В. Д.

## ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Харківський національний медичний університет, Україна

valeriy@ukr.net

*Мета* – оцінити вплив додаткового призначення левотироксину на стан ендотелія судин та маркери хронічного системного запалення у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.

Включено 32 пацієнта (середній вік  $59,3 \pm 3,5$  років) з артеріальною гіпертензією II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом. Критерій включення – рівень тиреотропного гормону більш  $6,0$  мкМОд/мл при скрінінговому дослідженні. Левотироксин був призначений в індивідуально підібраних дозах від  $12,5$  до  $50$  мкг/добу з поступовим титруванням дози до досягнення еутиреозу. Термін спостереження – 1 рік. Визначення рівня васкулоендотеліального фактору росту (VEGF–A), C–реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин– $\alpha$  (ФНП– $\alpha$ ) в плазмі крові проводили імуноферментним методом, кількість десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин в крові – за методом Hladovec J. в модифікації Rajes J. і співавт. методом фазово–контрастної мікроскопії. Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом на фоні зниженої функції щитоподібної залози були виявлені ознаки хронічного системного запалення та дисфункції ендотелія. Кореляційний аналіз виявив наявність позитивного зв'язку між рівнями VEGF–A та тиреотропного гормону ( $r=0,421$ ,  $p=0,001$ ). Лікування левотироксином супроводжувалося поліпшенням функціонального стану щитоподібної залози, достовірним зниженням рівня VEGF–A (до лікування  $585,67 \pm 35,08$  пг/мл, після лікування –  $462,58 \pm 32,18$  пг/мл,  $p < 0,001$  відповідно), але не було відзначено істотного зниження рівня десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин (до лікування –  $10,28 \pm 0,61$  (кл. / 100 мкл), після лікування –  $10,16 \pm 0,59$  (кл. / 100 мкл),  $p=0,083$  відповідно), достовірним зниженням рівня C–реактивного протеїну ( $p < 0,001$ ) та ФНП– $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Кор-

еляційний аналіз після лікування виявив наявність позитивного зв'язку між рівнями вільного T3 та VEGF–A ( $r=0,481$ ,  $p=0,015$ ), і негативного зв'язку між кількістю десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин та рівнем вільного T4 ( $r= -0,457$ ,  $p=0,022$ ).

Застосування левотироксину в комплексному лікуванні хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічним гіпотиреозом супроводжується поліпшенням функціонального стану ендотелія, що в сукупності зі зниженням рівнів маркерів хронічного системного запалення може розцінюватися як позитивний вплив на кардіо–васкулярний ризик, що покращує прогноз у цієї когорти хворих.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, субклінічний гіпотиреоз, ендотеліальна дисфункція, левотироксин.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом науково–дослідницької роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу», № держ. реєстрації 0118U000923.

**Вступ.** На даний час активно обговорюється концепція кардіометаболічного ризику, яка базується на уявленні про взаємодію між метаболічними та кардіоваскулярними факторами, що модулюють величину глобального ризику фатальних серцево–судинних катастроф, в тому числі і у пацієнтів з коморбідною патологією [1, 2]. Крім традиційних кардіо–васкулярних факторів, хронічне системне запалення вважається одним з ключових компонентів, які причетні до розвитку і прогресування атеросклерозу, та обумовлюють підвищений ризик серцево–судинних подій [3]. Великі проспективні

епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що значення базового рівня С-реактивного протеїну (СРП) безпосередньо пов'язане з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [3]. Відомо, що поряд з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровий діабет, гіперхолестеринемія та ряд інших чинників можуть привести до розвитку і прогресування дисфункції ендотелія (ДЕ), та, як наслідок, запуску цілого каскаду явищ і виникаючих на їх основі серцево-судинних ускладнень, причому ризик розвитку ДЕ підвищується залежно від збільшення загального числа факторів ризику у пацієнта та їх комбінації. Безсумнівно, механізми розвитку ДЕ при коморбідній патології, зокрема АГ в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) і гіпотиреозом, в тому числі субклінічним (СГТ), складні і вивчені недостатньо. Відомо, що одним з визнаних біомаркерів дисфункції ендотелія є васкулоендотеліальний фактор росту (Vascular endothelial growth factor-A – VEGF-A), який активується при формуванні атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ЦД2Т [4,5]. В останнє десятиріччя серйозна увага також приділяється дослідженню молекулярно-клітинних механізмів розвитку ЕД. Пошкодження ендотелія судин супроводжується десквамацією ендотеліальних клітин з попаданням їх у кровоток. Тому визначення кількості десквамуючих циркулюючих ендотеліальних клітин (ДЦЕК) в крові багатьма дослідниками визнається як прямий клітинний маркер дисфункції ендотелія, та вважається одним з найбільш простих, досить інформативних і доступних методів [5–6].

У більш ранніх роботах нами було показано, що наявність навіть субклінічного зниження функції щитоподібної залози (ЩЗ) призводить до збільшення ендотеліальної дисфункції на тлі поєданого перебігу АГ, ЦД2Т та СГТ, що супроводжувалось підвищенням рівня VEGF-A [7]. Також було виявлено, що навіть незначне збільшення рівня ТТГ (до 6–7 мкМОд/мл), призводить до значно більш суттєвої ЕД, ніж при коморбідних станах з нормальною функцією ЩЗ, що проявлялось в достовірному збільшенні VEGF-A [7].

Доцільність застосування левотироксина з метою зниження розвитку серцево-судинних ускладнень на тлі СГТ у пацієнтів різних вікових груп та різної коморбідної патології досі залишається предметом науково-практичних дискусій [8, 9]. Крім того, дослідження впливу замісної терапії левотироксином на функціональний стан ендотелія судин у пацієнтів із СГТ дали суперечливі результати [10]. До наступного часу актуальним залишається питання – чи призводить включення левотироксина в комплексне лікування пацієнтів з коморбідною патологією, що включає АГ, ЦД2Т і СГТ, до

поліпшення функціонального стану ендотелія і, як наслідок, до зниження ризику кардіо-васкулярних ускладнень.

Таким чином, **метою** даного **дослідження** була оцінка впливу додаткового застосування терапії левотироксином на стан ендотелія судин та маркери хронічного системного запалення у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреоза.

**Матеріал та методи дослідження.** У дослідження було включено 32 пацієнта (11 чоловіків та 21 жінка) у віці від 44 до 75 років (середній вік  $59,3 \pm 3,5$  років) з ГХ II стадії в поєднанні з ЦД2Т та СГТ. Обов'язковим критерієм був СГТ який розвивується внаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Критерієм включення була наявність рівня ТТГ більш 6,0 мкМОд/мл при скрінінговому дослідженні функціонального стану ЩЗ. Контрольну групу склали 30 осіб репрезентативних за статтю та віком пацієнтам з досліджуваної групи та які не мають захворювань з боку серцево-судинної системи і ендокринопатій. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, неконтрольованою АГ, цукровим діабетом 1 типу та іншими ендокринними порушеннями, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця або важкими супутніми хронічними захворюваннями. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження також були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літія, препаратів, що містять естрогени, вагітність, раніше встановлений діагноз маніфестного гіпотиреозу, СГТ, при якому пацієнти отримують замісну гормональну терапію або після хірургічного лікування ЩЗ.

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013) [11]. Діагноз ЦД2Т і СГТ верифікували відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013), Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейською асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes) (2015) [12, 13]. Всі пацієнти на тлі дієтичних рекомендацій отримували базисну терапію згідно з міжнародними і національними рекомендаціями щодо ведення хворих відповідної патології [11, 12, 13].

З метою верифікації діагнозу СГТ і АІТ визначалась концентрація тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксина (в.Т4), вільного трийодтироніна (в.Т3) та антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна). Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ за стандартною

методикою виконувалось на апараті «LOGIQ 5». Після визначення рівня ТТГ, пацієнтам додатково був призначений левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 50 мкг/добу з поступовим титруванням дози (крок титрування 21 день) до досягнення еутиреозу. Термін спостереження 1 рік.

Стан судинного ендотелія вивчали шляхом визначення рівня VEGF-A в плазмі крові імуноферментним методом (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми IBL International GmbH (Німеччина) на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem-2100», HighTechnology, Inc. (США). Ступінь пошкодження ендотелія вивчали шляхом визначення кількості ДЦЕК в крові за методом Hladovec J. (1978) в модифікації Rajes J. і співавт. (2007) з використанням методики фазово-контрастної мікроскопії. Концентрацію С-реактивного протеїна (СРП) («Бест Діагностік», Україна), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  ФНП- $\alpha$  (АО «Вектор-Бест», Росія) натщесерце в сироватці крові досліджували методом ІФА на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem-2100» (HighTechnology, Inc., США).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0. При проведенні статистичного аналізу використовувалися кількісні і якісні змінні. Якісні дані були представлені у вигляді процентних часток; кількісні – у вигляді середньої та стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Ст'юдента. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 року №690. Дослідження було схвалено комісією з біоетики при Харківському національному медичному університеті відповідно до принципів, викладених в Гельсінській декларації. Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

**Результати дослідження.** Проведення порівняльного аналізу виявило наявність ознак хронічного системного запалення, дисфункції ендотелія на фоні зниженої функції щитоподібної залози у пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою контролю (таблиця).

Це проявлялося достовірним збільшенням рівня ТТГ ( $p < 0,001$ ), антитіл до ТПО (група контролю –  $16,28 \pm 7,91$  МО/мл, група пацієнтів –  $121,49 \pm$

**Таблиця** – Показники тиреоїдного обміну, хронічного системного запалення та стану ендотелія судин ( $M \pm m$ )

Показник	Група контролю (n=30)	Пацієнти з АГ, ЦД2Т та СГТ (n=32)	
		до лікування левотироксином (n=32)	через 12 місяців спостереження (n=32)
ТТГ, мкМОд/мл	<b>2,10±1,11</b>	7,43±0,27*	3,58±0,08 $p < 0,001$
в.Т4, пмоль/л	<b>12,20±1,26</b>	13,78±0,48	14,02±0,45 $p = 0,002$
в.Т3, пг/мл	<b>4,22±0,95</b>	5,79±0,48	5,85±0,48 $p = 0,006$
СРП (мг/л)	<b>3,87±0,63</b>	7,89±0,54*	7,18±0,48 $p < 0,001$
ФНП- $\alpha$ , (пг/мл)	6,84±0,90	13,46±0,81*	11,22±0,74 $p < 0,001$

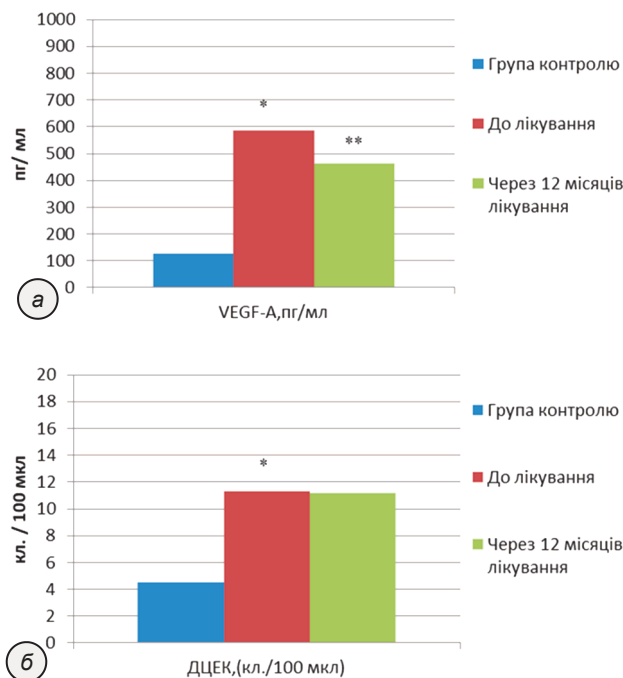
**Примітка:** ТТГ – тиреотропний гормон, в.Т4 – вільний тироксин, в.Т3 – вільний трийодтиронин, СРП – С-реактивний протеїн, ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ; \*  $p < 0,05$  при порівнянні пацієнтів до лікування з групою контролю,  $p$  – значення вірогідності при порівнянні пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГТ до та після 1 року лікування.

$\pm 13,40$  МО/мл,  $p < 0,001$  відповідно), СРП ( $p < 0,001$ ), ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Наявність дисфункції ендотелія проявлялася в достовірному підвищенні рівня VEGF-A (група контролю –  $127,88 \pm 48,34$  пг/мл, група пацієнтів –  $585,67 \pm 35,08$  пг/мл,  $p < 0,001$  відповідно) та підвищенні кількості ЦДЕК (група контролю –  $4,5 \pm 0,14$  (кл./100 мкл), група пацієнтів –  $10,28 \pm 0,61$  (кл./100 мкл),  $p < 0,01$  відповідно) (рис. 1). Проведення кореляційного аналізу виявило наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями VEGF-A та рівнем ТТГ ( $r = 0,421$ ,  $p = 0,001$ ).

Проведення лікування левотироксином супроводжувалося досягненням пацієнтами з АГ, ЦД2Т і СГТ еутиреозу (ТТГ –  $3,58 \pm 0,08$  мкМОд/мл,  $p < 0,001$ ), достовірним зниженням антитіл до ТПО ( $p = 0,015$ ), хоча досягнення референсних значень за цим показником спостерігалось у 47% хворих.

Поліпшення функціонального стану щитоподібної залози на тлі лікування левотироксином супроводжувалося зменшенням дисфункції ендотелія, що проявлялося достовірним зниженням рівня VEGF-A (до лікування  $585,67 \pm 35,08$  пг/мл, після лікування –  $462,58 \pm 32,18$  пг/мл,  $p < 0,001$  відповідно) (рис. 1). Однак не було відзначено істотного зниження рівня ЦДЕК (до лікування –  $10,28 \pm 0,61$  (кл./100 мкл), після лікування –  $10,16 \pm 0,59$  (кл./100 мкл),  $p = 0,083$  відповідно).

Поліпшення функціонального стану ендотелія відбувалося на тлі незначного, але достовірного зниження маркерів хронічного системного запалення СРП ( $p < 0,001$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Проведення



**Рис. 1.** Динаміка рівнів VEGF–А (а) та кількості ДЦЕК (б) на тлі додаткового призначення левотироксину у пацієнтів з АГ, ЦД2Т та СГТ.

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою контролю, \*\* –  $p < 0,05$  при порівнянні групи пацієнтів до лікування та через 12 місяців лікування.

кореляційного аналізу досліджуваних показників після лікування виявило наявність позитивного зв'язку між рівнями вільного Т3 та VEGF–А ( $r = 0,481, p = 0,015$ ), і негативного зв'язку між кількістю ДЦЕК та рівнем вільного Т4 ( $r = -0,457, p = 0,022$ ).

**Обговорення отриманих результатів.** Проведені до цього часу дослідження по вивченню впливу терапії левотироксина на функціональний стан судин при субклінічному гіпотиреозі носять суперечливий характер [10]. Дискутабельним залишається питання щодо зниження кардіоваскулярного ризику (КВР) при терапії СГТ левотироксина. Поліпшення ендотеліальної функції, що виявляється в достовірному зниженні рівнів VEGF–А, на тлі досягнення еутиреоїдного стану у обстеженої групи пацієнтів в нашій роботі збігається з результатами

Gong N і співавт.[14], які виявили зниження дисфункції ендотелія на тлі лікування левотироксина в експерименті на щурах з субклінічним гіпотиреозом та даними Nasmi Niknam и соавт [10], які при застосуванні методу «квотік–опосередкована діляція» (FMD – Flow Mediated Dilatation) для вимірювання ендотеліальної дисфункції продемонстрували поліпшення цього показника у пацієнтів з СГТ на тлі лікування левотироксина. Відсутність достовірних змін кількості ДЦЕК на тлі замісної терапії можливо може бути пояснене існуючим уявленням, що ендотеліальна дисфункція при субклінічному гіпотиреозі не супроводжується вираженим морфологічним ушкодженням ендотелія [15], а наявність підвищеної кількості ДЦЕК ще до лікування переважно обумовлена наявністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. Позитивний вплив замісної терапії левотироксина на маркери хронічного системного запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і субклінічним гіпотиреозом на тлі лікування левотироксина був продемонстрований в роботі Долбіна І. В. та співавт. [16]. В нашій роботі також відзначається високо вірогідне зниження плазмових рівнів СРП та ФНП– $\alpha$  наприкінці періоду спостереження.

**Висновки.** Застосування левотироксина в комплексному лікуванні хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічним гіпотиреозом супроводжується поліпшенням функціонального стану ендотелія, що в сукупності зі зниженням рівнів маркерів хронічного системного запалення, може розцінюватися як позитивний вплив на кардіо–васкулярний ризик, що покращує прогноз у цієї когорти хворих.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується дослідження впливу левотироксина на маркери серцево–судинного ризику у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом на тлі серцево–судинних та ендокринних коморбідних станів, в тому числі в різних вікових групах, може привести к більш чіткому розумінню показань для замісної терапії у даної категорії хворих та привести к покращенню як перебігу захворювань, так і прогнозу.

## References

1. Kolesnikova O, Potapenko A. Effect of the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non–alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism. *Georgian medical news.* 2017; 9(270): 69–75.
2. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all–cause mortality in middle–aged and elderly women: a systematic review and meta–analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018 Sep; 33(9): 831–45. PMID: 29524110. doi: 10.1007/s10654-018-0374-z
3. Roytman AP. *Laboratornye markery serdechno–sosudystrykh zabolevaniy. znachenye v otsenke effektivnosti terapiyu* [Laboratory markers of cardiovascular disease. importance in evaluating the effectiveness of therapy]. *Abstr. Dr. Sci. (Med.). M;* 2012. 276 p. [Russian]
4. Smyrnova EN, Shulkyna SG, Smyrnova EN, Shulkyna SG, Shchekotov VV, Antypova AA. Vaskuloendotelialnyy faktor rosta kak marker endotelialnoy dysfunktsyy u rannego povrezhdenyya pochek u bolnykh metabolicheskym



- syndromom. Sovremennyye problemy nauky y obrazovaniya [Vasculoendothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction and early kidney damage in patients with metabolic syndrome]. [Internet]. 2015; 5. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21800> [Russian]
5. Zakharova NB, Durnov DA, Mykhaylov VYu, Ponukalyn AN, Nykytina VV, Zankyna OV, y dr. Dyagnosticheskoe znachenye yssledovaniya faktora rosta endotel'nykh sosudov v syvorotke krovy [The diagnostic value of the study of vascular endothelial growth factor in blood serum]. *Fundamentalnye yssledovaniya*. 2011; 11(1): 215–20. [Russian]
  6. Feoktystova BC, Vavylova TB, Syrotkina OV, Boldueva SA, Gaykovaya LB, Leonova YA, y dr. Novyy podkhod k otsenke dysfunktsyy endotel'nykh kletok: opredeleniye kolychestva tsyrkulyruyushchikh endotel'nykh kletok metodom protochnoy tsytometriy [A new approach to assessing endothelial dysfunction: determining the number of circulating endothelial cells by flow cytometry]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka*. 2015; 4: 23–39. [Russian]
  7. Nemtsova V, Bilovol O, Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in pol – and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension* 2019; 23(2): 98–104. doi: 10.20517/2574-1209.2018.48
  8. Bielecka–Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol*. 2019 Mar; 108(3): 225–33. PMID: 30091084. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1
  9. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14; 39(7): 503–7. PMID: 28329380. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050
  10. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 38. PMID: 27099851. PMCID: PMC4815523. doi: 10.4103/2277-9175.178783
  11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J of Hypertension*. 2013; 31(7): 1281–357. PMID: 23817082. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
  12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient–Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 015 Jan; 38(1): 140–9. PMID: 25538310. doi: 10.2337/dc14-2441
  13. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2013; 2: 215–28. PMID: 24783053. PMCID: PMC3923601. doi: 10.1159/000356507
  14. Gong N, Gao C, Chen X, Wang Y, Tian L. Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats. *Endocr Connect*. 2018 Feb; 7(2): 295–304. PMID: 29440225. PMCID: PMC5811986. doi: 10.1530/EC-18-0007
  15. Samytyn VV. *Kompleksnaya otsenka funktsyy endotel'nykh kletok pry subklynycheskom gypotyreoze* [Comprehensive assessment of endothelial function in subclinical hypothyroidism]. Abstr. PhD. (Med.). Samara; 2010. 155 p. [Russian]
  16. Dolbyn YV, Ekymovskiyh AYu. Vliyaniye zamestytel'noy terapiy levotyroksonom na markery sistemnogo vospaleniya u bolnykh s pervychnym subklynycheskim gypotyreoziem y yshemycheskoy boleznyu serdtsa. *Vestnyk sovremennoy klynycheskoy medytyny*. 2017; 10(2): 18–24. [Russian]

УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64+616.441–008.64]–085

### ВЛИЯНИЕ ЛЕВОТИРОКСИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Немцова В. Д.

**Резюме.** Цель – оценить влияние дополнительного назначения левотироксина на состояние эндотелия сосудов и маркеры хронического системного воспаления у пациентов с сочетанным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и субклиническим гипотиреозом.

Включено 32 пациента (средний возраст 59,3±3,5 лет) с артериальной гипертензией II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом. Критерий включения – уровень ТТГ более 6,0 мкМОд/мл при скрининговом исследовании. Левотироксин был назначен в индивидуально подобранных дозах от 12,5 до 50 мкг/сут с постепенным титрованием дозы до достижения эутиреоза. Период наблюдения – 1 год. Определение уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF–A), С–реактивного белка, фактора некроза опухоли–α (ФНО–α) в плазме крови проводили иммуноферментным методом, количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в крови – по методу Hladovec J. в модификации Rajes J. и соавт. методом фазово–контрастной микроскопии. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы SPSS 21.0.

У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и субклиническим гипотиреозом на фоне пониженной функции щитовидной железы были обнаружены признаки хронического системного

воспаления и дисфункции эндотелия. Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи между уровнями VEGF-A и ТТГ ( $r=0,421$ ,  $p=0,001$ ). Лечение левотироксином сопровождалось улучшением функционального состояния щитовидной железы, достоверным снижением уровня VEGF-A (до лечения  $585,67 \pm 35,08$  пг/мл, после лечения –  $462,58 \pm 32,18$  пг/мл,  $p < 0,001$  соответственно), но не было отмечено существенного снижения уровня десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (до лечения –  $10,28 \pm 0,61$  (кл./100 мкл), после лечения –  $10,16 \pm 0,59$  (кл./100 мкл),  $p=0,083$  соответственно), достоверным снижением уровня С-реактивного белка ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ после лечения выявил наличие положительной связи между уровнями свободного Т3 и VEGF-A ( $r=0,481$ ,  $p=0,015$ ), и отрицательной связи между количеством десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток и уровнем свободного Т4 ( $r = -0,457$ ,  $p=0,022$ ). Применение левотироксина в комплексном лечении больных с сочетанным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия, что в совокупности со снижением уровней маркеров хронического системного воспаления, может расцениваться как положительное влияние на кардио-васкулярный риск, что улучшает прогноз у этой когорты больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, субклинический гипотиреоз, эндотелиальная дисфункция, левотироксин.

UDC 616.12–008.331.1+616.379–008.64+616.441–008.64]–085

### The Effect of Levothyroxine on the State of Endothelial Dysfunction in Patients with a Combined Course of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus and Subclinical Hypothyroidism

*Nemtsova V. D.*

**Abstract.** *The purpose of the study was to evaluate the effect of levothyroxine supplementation on vascular endothelium status and markers of chronic systemic inflammation in patients with combined course of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and subclinical hypothyroidism.*

*Material and methods.* The study included 32 patients (mean age  $59.3 \pm 3.5$  years) with arterial hypertension stage II in combination with type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. The inclusion criterion was the presence of a TSH level of more than 6.0 mIU / L in the screening period. The control group consisted of 30 representatives by age and gender, without cardiovascular disease and endocrinopathies. Levothyroxine was administered in individually selected doses of 12.5 to 50 mg/day with gradual dose titration (21 day titration step) until euthyroidism was reached. The period of observation was 1 year, 28 (87.5 %) patients completed the study. Plasma levels of vasculoendothelial growth factor (VEGF-A), C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were checked by ELISA. The number of desquamating circulating endothelial cells in the blood was determined by the method of Hladovec J. in the modification of Rajec J. et al. using phase contrast microscopy. Statistical processing of data was performed with the computer program SPSS 21.0.

*Results and discussion.* A comparative analysis revealed signs of chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction on the background of decreased thyroid function in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism compared with the control group. Correlation analysis revealed a positive correlation between VEGF-A and TSH levels ( $r=0.421$ ,  $p=0.001$ ). Improvement of the thyroid function on the background of treatment with levothyroxine was accompanied by a significant decrease in the level of VEGF-A (before treatment  $585,67 \pm 35,08$  pg / ml, after treatment –  $462,58 \pm 32,18$  pg / ml,  $p < 0,001$ , respectively), not a significant decrease in the desquamating circulating endothelial cells count (before treatment it was  $10.28 \pm 0.61$  (cell./100  $\mu$ l), after treatment it was  $10.16 \pm 0.59$  (cell./100  $\mu$ l),  $p = 0.083$ , respectively), a slight but significant decrease of C-reactive protein ( $p < 0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ). Post-treatment correlation analysis revealed a positive relationship between free T3 and VEGF-A levels ( $r = 0.481$ ,  $p = 0.015$ ), and a negative relationship between desquamating circulating endothelial cells and free T4 levels ( $r = 0.457$ ,  $p = 0.022$ ).

*Conclusion.* The use of levothyroxine in the complex treatment of patients with combined course of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism was accompanied by an improvement in the functional state of the endothelium, which together with decreased markers of chronic systemic inflammation improved the prognosis for this cohort of patients.

**Keywords:** arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, subclinical hypothyroidism, endothelial dysfunction, levothyroxine.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 03.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування