Капралова Ирина Юрьевна

Взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных гипотиреозом

14.01.02 – эндокринология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

> Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А.Ф.Вербовой

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ1	0
1.1 Гипотиреоз и инсулинорезистентность	0
1.2 Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология1	4
1.3 Гормоны жировой ткани и их роль в развитии инсулинорезистентности	
и сердечно-сосудистой патологии1	9
1.4 Адипокины и гормоны щитовидной железы	6
1.5 Роль витамина D_3 в развитии атеросклероза и связь с тиреоидно	рй
функцией	1
Глава 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	3
2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц	3
2.2 Методы исследования	7
2.3Методы статистической обработки полученных результатов 3	39
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	.1
3.1 Результаты исследования углеводного и липидного обменов у	
больных гипотиреозом	1
3.2 Результаты изучения содержания адипокинов, витамина Д ₃ у больны	
гипотиреозом	6
3.3 Результаты эхокардиографического исследования больнь	ΙX
гипотиреозом5	1
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ5	57
ВЫВОДЫ	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 7	
	73

Список сокращений

A – максимальная скорость трансмитрального потока во время систолы предсердий

АГ- артериальная гипертензия

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

восх А – диаметр восходящего отдела аорты

ГИ – гиперинсулинемия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

E – максимальная скорость трансмитрального потока в период раннего наполнения левого желудочка

ЗСЛЖ_д – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ЗСЛЖ_с – толщина задней стенки левого желудочка в систолу

иКДО – индекс конечного диастолического объема левого желудочка

иКДР – индекс конечного диастолического размера левого желудочка

иКСО – индекс конечного систолического объема левого желудочка

иКСР – индекс конечного систолического размера левого желудочка

иЛП – индекс левого предсердия

иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

иПЖ – индекс правого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КА – коэффициент атерогенности

КИМ – комплекс интим медиа

КДО – конечный диастолический объем левого желудочка

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка

КСО – конечный систолический объем левого желудочка

КСР – конечный систолический размер левого желудочка

ЛА – диаметр легочной артерии

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

 $MЖ\Pi_{II}$ – толщина межжелудочковой перегородки сердца в диастолу

МЖП_с – толщина межжелудочковой перегородки сердца в систолу

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ИОТС – индекс относительной толщины стенок левого желудочка

ПЖ – правый желудочек

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

ТПО – тиреоидная пероксидаза

Т₄св – тироксин свободный

Т₄- тироксин общий

Т₃- тироксин свободный

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХС – общий холестерин

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

XC ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЦДК – метод цветного доплерокартирования

ЧСС – частота сердечных сокращений

HOMA-IR – Homeostasismodelassessment – индекс инсулинорезистентности

Актуальностьтемы

Заболевания щитовидной железы занимают второе место среди [БалаболкинМ.И., Клебанова Е. М., болезней эндокринной системы Креминская В.М., 2007]. Наиболее часто встречающимся нарушением функции щитовидной является гипотиреоз. По железы данным литературы распространённость манифестного гипотиреоза 0,2-2%, составляет субклинического - 10-12% в общей популяции. Наиболее часто гипотиреоз встречается среди женщин старшей возрастной группы, достигая 12-20%. У заболевание наблюдается 6-16% [Аметов А.С., мужчин того же возраста 2012]. Дефицит тиреоидных гормонов влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме. При гипотиреозе выделяют ряд синдромов, среди которых типичным является гипотермически-обменный синдром, характеризующийся нарушением синтеза и деградации липидов. Преобладание изменений в деградации липидов сопровождается повышением триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, что создает основу развития и прогрессирования атеросклероза[Вилков В.Г., Шальнова С.А., Конради А.О. и соавт., 2016; Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2016]. Одним из симптомов гипотермически-обменного является умеренно выраженное [Дедов И.И., синдрома И ожирение Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2012]. Жировой ткани присущи аутокринные свойства, в ней и паракринные секретируются и выделяются факторы, выполняющие эндокринные, ауто- и паракринные функции: лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин-6, ангиотензиноген, эстрогены, фактор некроза опухоли-а и многие другие [Шварц В., 2009; СоломоноваЕ.С., Вербовой А.Ф., 2012]. Взаимосвязь тиреоидной системы и гормонов жировой ткани изучалась в немногих исследованиях [Боева Л.Н., Екимова М.В., Догадин С.А., 2012, Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э., 2013, Pontikides N., 2007]. В доступной литературе единичные работы, посвященные нам встретились взаимоотношениям этих гормонов при гипотиреозе [BaigM., 2005, FilipssonH.,

2007]. Однако результаты исследований далеко неодназначны, поэтому на данный момент роль лептина, резистина, адипонектина в развитии дислипидемии и атеросклероза при манифестном гипотиреозе остается недостаточно выясненной. В этой связи изучение содержания гормонов жировой ткани при манифестном гипотиреозе является актуальным.

В последние годы активно изучается содержание витамина Д₃. Установлено, что низкий уровень витамина Д₃ коррелирует с высоким содержанием жировой ткани, интерлейкином – 6 и снижением уровня адипонектина, сопровождается развитием атерогенной дислипидемии [Bohdanovicz-PawlarA., MilewiczA., YedrzejukD., SzymczarJ., & ArkowskaA., 2012, PinelliN. etal., 2010].

Степень разработанности темы.

Роль адипокинов (адипонектина, лептина, резистина) в развитии инсулинорезистентности, гормонально- метаболических нарушений изучена при сахарном диабете 2 типа (Пашенцева А.В., 2012, Майоров А.Ю., 2009), пубертатном ожирении (Долгих Ю.А., 2013), субклиническом гипотиреозе (Петунина Н.А, Альтшулер Н.Э, 2013). Однако в доступной нам литературе, как было упомянуто выше, встретились единичные работы о содержании лептина, резистина, адипонектина, витамина Д₃ при манифестном гипотиреозе у женщин, поэтому исследование, посвященное роли этих факторов в развитии инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии и гормональнометаболических нарушений при первичном манифестном гипотиреозе, представляется актуальным и углубляющим представление о патогенезе этой болезни. Все вышеизложенное определило цель и задачи работы.

Цель исследования:

изучить содержание адипокинов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина), витамина $Д_3$ и их влияние на гормонально-метаболические показатели и ремоделирование миокарда при манифестном гипотиреозе у женщин.

Задачи исследования;

- 1. Оценить состояние углеводного обмена, определив содержание глюкозы и инсулина в сыворотке крови и рассчитав индекс инсулинорезистентности НОМА IR, у больных с леченным гипотиреозом и впервые выявленным в зависимости от компенсации заболевания.
- 2. Изучить показатели липидного спектра у больных леченным гипотиреозом и впервые выявленным в зависимости от компенсации заболевания, проанализировать их взаимосвязи с другими гормональнометаболическими показателями и толщиной комплекса интим-медиа.
- 3. Исследовать уровни лептина, резистина, адипонектина в сыворотке крови у больных гипотиреозом установить их взаимоотношения с гормонально-метаболическими показателями в зависимости от компенсации заболевания.
- 4. Определить уровень в сыворотке крови витамина 25-ОНД₃ у больных леченным гипотиреозом и впервые выявленным в зависимости от компенсации заболевания.
- 5. Изучить эхокардиографические параметры и их взаимосвязи с гормонально-метаболическими показателями.

Научная новизна

Впервые в рамках одного исследования изученосодержание инсулина, лептина, резистина, адипонектина, витамина $Д_3$, эхокардиографические показатели у женщин гипотиреозом в зависимости от компенсации заболевания.

Установлено, что независимо от компенсации заболевания у женщин с гипотиреозом имеют место увеличение индекса инсулинорезистентности, гиперлептинемия, гиперрезистиемия, гипоадипонектиемия, снижение витамина $Д_3$. Достоверные корреляции между показателями липидного спектра, толщиной КИМ сонной артерии и вышеперечисленными факторами

доказывают их участие в развитии атерогенной дислипидемии и атеросклероза при гипотиреозе.

Компенсация заболевания не приводит к нормализации липидного спектра.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенных исследований оценена роль адипокинов, витамина $Д_3$ в развитии атерогенной дислипидемии и атеросклероза при первичном манифестном гипотиреозе.

Результаты исследований внедрены в практическую работу эндокринологических отделений I и II ГБУЗ СО СГБ №6 г.о. Самара, используются в курсе лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических интернов и ординаторов, слушателей института последипломногообразования ГБОУ ВПОСамГМУ Минздрава России.

Объем и структура работы

Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Содержание диссертации изложено на 101 странице машинописного текста, иллюстрировано 13 таблицами. Библиографический список состоит из 236 источников, из них 75 отечественных авторов и 161- зарубежный.

Положения, выносимые на защиту:

- 1. На развитие атерогенной дислипидемии и атеросклероза при первичном манифестном гипотиреозе влияет гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипоадипонектинемия, инсулинорезистентность.
- 2. У женщин с манифестным гипотиреозом выявлен комплекс нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых

заболеваний: атерогенная дислипидемия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция.

3. У больных с манифестным гипотиреозом на процесс ремоделирования миокарда влияет гипоадипонектинемия, атерогенная дислипидемия, ожирение, возраст.

Степень достоверности и апробация работы.

<u>Достоверность полученных данных обусловлена однородностью</u> выборки участников исследования и использованием современных методов, полностью соответствующих поставленным цели и задачам. В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ.

По материалам проведенных исследований опубликовано 15 работ, в том числе 5 статей, из них 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Основные положения диссертации доложены на II Всероссийском конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, Москва, 2014; IVСъезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока, Новосибирск, 2014; IX Национальном съезде терапевтов, Москва, 2014, I Региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Великой Победы (Самара, 2015).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр эндокринологии, внутренних болезней и геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России 17.05.15 (протокол №15).

<u>Связь темы диссертации с планом основных научно-</u> <u>исследовательских работ университета</u>

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.02- эндокринология и выполнено в рамках комплексной научной межкафедральной темы ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы – 01201377119.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Гипотиреоз и инсулинорезистентность.

В настоящее время отмечается рост распространенносмти заболеваний щитовидной железы, одним из которых является гипотиреоз [Килейников Д.В., Иванов А.Г., 2013]. Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный стойким снижением действия тиреоидных гормонов на ткани-мишени [Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2011; Вербовой А.Ф., 2011]. Гипотиреоз является одним из самых частых эндокринных заболеваний (после сахарного диабета), особенно у лиц старшего возраста, что определяет актуальность данной проблемы. Распространенность этой патологии среди пожилых людей составляет от 0,9% до 17,5%. На данный показатель оказывают влияние многочисленные факторы: содержание йода в окружающей среде, пол, критерии диагностики. Чаще всего в качестве критерия диагностики гипотиреоза используется уровень тиреотропного гормона(ТТГ) [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013]. По данным Колорадского исследования повышение ТТГ было зафиксировано у 9,5% человек, при этом распространенность гипотиреоза была различна в зависимости от возраста – от 4% до 21% у женщин и от 3% до 16% у мужчин. В России результаты подобных исследований несколько различаются в зависимости от региона. Самарская область является регионом легкого дефицита йода. При обследовании 188 человек, проживающих в доме престарелых г.Самары субклинический гипотиреоз был выявлен у 10,6% обследованных старше 50 лет, у 4,5% человек диагностирован манифестный гипотиреоз [Вербовой А.Ф., ПашенцеваА.В., 2009].

В подавляющем большинстве случаев (около 95%) гипотиреоз является первичным, т.е. обусловлен поражением ткани щитовидной железы [Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2011]. Причиной этогосостояния чаще всего является хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который у пациентов старше 55 лет в 47% случаев приводит к снижению функции щитовидной железы [Diez J.J. et al., 2002].

Гипотиреоз является серьезной медико-социальной проблемой в связи с тем, что часто данная патология в течение длительного времени не диагностируется. Это происходит из-за разнообразия клинических проявлений, т.к. при гипотиреозе нарушения наблюдаются во всех органах и системах, а также из-за неспецифичности и скудности жалоб пациентов.

Одним из самых частых симптомов, сопровождающих гипотиреоз, является повышение массы тела и ожирение. Так, в исследовании Norwegian Nord-Trøndelag (15 020 эутиреоидных пациентов, наблюдение за которыми проводилось в течение 10,5 лет) была показана взаимосвязь между тиреоидным статусом, массой тела и ИМТ. Обнаружено, что повышение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л было ассоциировано с повышением массы тела у женщин на0,9 кг, а ИМТ — на 0,3 кг/м², в то время, как у мужчин на 0,8 кг и 0,2 кг/м²соответственно [SvareA., NilsenT. I., BjøroT., etal., 2011]. А лечение гипотиреоза, как правило, сопровождается снижением массы тела[PearceE.N., 2012].

Причиной ожирения при гипотиреозе является снижение основного обмена. При данном заболевании происходит снижение потребления кислорода тканями, расхода энергии и термогенеза. При назначении заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина даже незначительное изменение дозировки приводит к выраженным изменениям основного обмена [ЗахароваС.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И., 2013].

Ожирение входит в состав метаболическогосиндрома и является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [Лупанов В.П., 2003, Вербовой А.Ф., 2010]. Так, при ожирении вероятность возникновения артериальной гипертензии на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела[MendeC.W., 2012]. Ожирение, как правило, сочетается с резистентностью к инсулину, что подтверждается многочисленными исследованиями [BrayG.A., ClearfieldM.B., FintelD.J. etal., 2009]. В основе инсулинорезистентности лежит нарушение действия инсулина в основных инсулинчувствительных тканей (жировой, мышечной и печеночной)

[ВасюковаО.В., 2009]. Снижение чувствительности к инсулину сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией. Именно резистентность к инсулину играет важную роль в развитии метаболическогосиндрома и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений [BrayG.A., ClearfieldM.B., FintelD.J. etal., 2009]. Как правило, снижение чувствительности к инсулину наблюдается при висцеральном типе распределении жира[DesprésJ.P., 2008]. Предполагается, что ЭТО обусловлено тем, что абдоминальная жировая ткань обладает определенными биохимическими особенностями – она более чувствительна к липолитической стимуляции и в меньшей степени – к антилиполитическому действию инсулина[Кононенко И.В., 1999].

Связь щитовидной железы c инсулинорезистентностью И метаболическим синдромом в настоящее время активно обсуждается. Показано, что у лиц с метаболическим синдромом отмечается более высокий уровень ТТГ [KotaS.K., MeherL.K., KrishnaS. etal., 2012]. По данным японских исследований субклинический гипотиреоз может быть фактором риска развития метаболического синдрома [NakajimaY., YamadaM., AkuzawaM. Etal., 2013].

Однако, по мнению ряда авторов нет четких данных о связи гипотиреоза и инсулинорезистентности [KowalskaI., BorawskiJ., NikołajukA. SrideviA., VivekanandB., GiridharG. etal., etal., 2011; 2012; NadaA.M., инсулинорезистентность 2013].Причем, на не влияет НИ назначение заместительной терапии [NadaA.M., 2013], ни степень тяжести гипотиреоза [SrideviA., VivekanandB., GiridharG. etal., 2012]. KowalskaI., BorawskiJ., NikołajukA. etal. [2011] в своей работе также не обнаружили различий чувствительности к инсулину у пациентов с гипотиреозом и в контрольной группе. Но после терапии L-тироксином выявлено снижение уровня глюкозы плазмы крови и улучшение чувствительности к инсулину.

В то же время имеются данные, так или иначе свидетельствующие о связи инсулинорезистентности и тиреоидной функции. Известно, что окружность талии (ОТ) является прогностическим фактором инсулинорезистентности [BonneauG.A., PedrozoW.R., BergG., 2014]. Получены

результаты, показывающие, что ОТ является фактором риска развития гипотиреоза [MamtaniM., KulkarniH., DyerT.D. etal., 2014]. Кроме того, отмечено, что у лиц с повышенным титром антител к ТПО (более 1000 МЕ/мл) наблюдается более высокий уровень инсулина [MazaheriT., SharifiF., KamaliK., 2014].

Обнаружено наличие инсулинорезистентности у больных с клинически выраженным гипотиреозом [GuzelS., SevenA., GuzelE.C. etal., 2013]. VyakaranamS., VanaparthyS., NoriS. Et al. [2014] выявили достоверное повышение индекса уровней инсулина И HOMA-IR пациентов ссубклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами. При этом концентрация ТТГ положительно коррелировала с содержанием инсулина и индексом HOMA-IR, а концентрации Т3св и Т4св коррелировали с этими показателями отрицательно. Purohit P., MathurR. [2013] обнаружили наряду с гиперинсулинемией и повышением инсулинорезистентности связь данных показателей с артериальным давлением при гипотиреозе. Авторы полагают, что подобные взаимосвязи приводят к риску развития сердечно-сосудистой патологии при снижении функции щитовидной железы.

В отечественном исследовании Альтшулер Н.Э. [2012] было показано повышение уровня инсулина и индекса НОМА-IR у пациентов с гипотиреозом без сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено нарастание инсулинорезистентности при увеличении ИМТ у данной группы больных. Однако в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом в сочетании ссердечно-сосудистой патологией аналогичных результатов получено не было.

Некоторые исследователи связывают наличие инсулинорезистентности при тиреоидной недостаточности с функцией печени. Показано, что при сочетании гипотиреоза и жирового гепатоза наблюдаются более тяжелые метаболические нарушения. Гипотиреоз в сочетании с жировым гепатозом ассоциируется с развитием метаболического синдрома, инсулинорезистентностью и кальцификацией коронарных артерий [Posadas-RomeroC., Jorge-GalarzaE., Posadas-SánchezR. etal., 2014]. По данным MisraS.,

SinghB. [2013] у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени отмечаются достоверное повышение инсулинорезистентности в сочетании с более высоким уровнем ТТГ и более низким уровнем Т4св. При этом резистентность к инсулину положительно коррелирует с ТТГ и отрицательно – с Т4св.

Снижение чувствительности к инсулину ткани печени связано с тем, что из-за нарушения действия данного гормона не происходит подавление глюконеогенеза. Это вызывает увеличение продукции глюкозы печенью [ReavenG.M., 1995]. Кроме того, формирование резистентности к инсулину возможно из-за высокой концентрации в плазме крови уровня свободных жирных кислот (СЖК) [Танянский Э.М., 2009; GirodJ.P., 2003]. СЖК, поступая в печень, оказывают подавляющее действие на активность ферментов гликолиза, гликогенеза и цикла Кребса, в результате чего происходит активация процессов глюконеогенеза [Кононенко И.В., 1999]. Помимо этого, повышение уровня СЖК в плазме крови приводит к накоплению липидов в островках поджелудочной железы, вызывая нарушение функции β-клеток [GracianoM.F., ValleM.M., KowluruA. etal., 2011].

1.2 Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология

На первый план в клинической картине гипотиреоза часто выступают признаки поражения сердечно-сосудистой системы, такие как боли в области сердца, нарушения сердечного ритма, гидроперикард, брадикардия [Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2011]. В результате уменьшения действия тиреоидных гормонов происходит снижение ударного объема, частоты сердечных сокращений, а также сократимости миокарда и сердечного выброса [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013].

В некоторых опубликованных исследованиях представлены результаты, свидетельствующие о влиянии на возникновение сердечно-сосудистой патологии даже субклинического гипотиреоза [Будневский А.В., Каверзина М.Ю., Феськова А.А., 2014; Хеннесси Дж.В., Эспаиллат Р., 2016]. По данным Rodondi N., denElzenW.P., BauerD.C. [2010] при субклиническом гипотиреозе

отмечается повышение риска развития ИБС, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности независимо от пола, сопутствующей патологии. В норвежском популяционном исследовании HUNT выявлена положительная взаимосвязь уровня ТТГ и риска смерти от ИБС у женщин без заболеваний щитовидной железы, но ассоциации с риском госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда в этом исследовании тоже не обнаружено [Asvold B.O., BjøroT., PlatouC. etal., 2012]. Отечественными авторами показано, что предиктором развития субклиническим гипотиреозом ассоциированных кардиоваскулярных изменений концентрация может быть уровень ТТГ выше 5,25 мЕд/л [Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., ЛеденцоваО.В. и соавт., 2014]. На основании данных Волковой A.P. коронарографического исследования [2016] продемонстрировано, у больных субклиническим гипотиреозом что выявляется тяжелое поражение сосудов коронарного русла приводит прогрессированию атеросклеротическим процессом, что ишемической болезни сердца.

Причины высокого кардиоваскулярного риска до конца не выяснены. По мнению Sharma R., Sharma T.K., Kaushik G.G. et al. [2011], риск сердечнососудистой патологии при субклиническом гипотиреозе обусловлен С-реактивного концентрации белка, повышением уровень которого коррелирует с ТТГ. Другие авторы считают, что одной из причин сердечнозаболеваний субклиническом сосудистых при гипотиреозе является возникновение вторичной атерогенной дислипидемии [Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С. и соавт., 2015]. Erem C., Kavgaci H., ErsozH.O. et al. [2003] полагают, что при гипотиреозе риск тромбообразования повышен, что и приводит к развитию инфаркта миокарда.

Кроме того, гипотиреоз ассоциируется также и с повышением риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Как было показано в исследовании Cardiovascular Health Study, высокий уровень ТТГ можно рассматривать в качестве фактора риска развития сердечной недостаточности.

По данным Cardiovascular Health Study у лиц с исходно более высоким уровнем ТТГ (более 10 МЕ/л) ХСН развивалась чаще, чем у пациентов с нормальным или незначительно повышенным уровнем ТТГ [IacovielloM., GuidaP., GuastamacchiaE. etal., 2008].

Тиреоидный статус влияет и на формирование диастолической дисфункции миокарда. В своей работе Леденцова О.В. [2014] показала, что субклинический недостаток тиреоидных гормонов способствует развитию как глобальной, так и сегментарной диастолической дисфункции миокарда правых и левых отделов сердца. При этом выраженность нарушений диастолической функции сердца усугубляется по мере нарастания тиреоидной недостаточности. Автором также выявлено, что к последующему ухудшению диастолической функции у больных с гипотиреозом приводит и сопутствующая данному состоянию дислипидемия. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка у лиц с субклиническим гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии по данным Н.Э. Альтшулер [2012] также является ранним маркером поражения сердечно-сосудистой системы. Вероятно, диастолическая дисфункция связана с увеличением размеров сердца при гипотиреозе. Причинами этих изменений является гипертрофия миокарда и снижение его сократимости, в результате чего происходит удлинение мышечных волокон и увеличение объема интерстициальной жидкости [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013]. По данным Килейникова Д.В. с соавторами [2016] достижение эутиреоза при манифестном гипотиреозе сопровождается снижением частоты сердечных сокращений, среднего артериального давления и общего периферического сопротивления, повышением ударного индекса левого желудочка. другой работе ЭТИХ авторов [2016] сообщается, медикаментозная компенсация первичного манифестного гипотиреоза приводит к повышению толерантности к физической нагрузке, снижению артериальной и левожелудочковой жесткости, а также к улучшению сердечно – сосудистого сопряжения. Авторы отмечают, что физическая нагрузка при достижении компенсации заболевания приводит к выраженному увеличению

левожелудочковой жесткости и, как следствию, более выраженному снижению сердечно — сосудистого сопряжения. Эти изменения свидетельствуют об улучшении систолической функции левого желудочка у этих больных как в покое, так и при физической нагрузке.

Компенсация тиреоидного статуса у пациентов с гипотиреозом по данным Килейникова Д.В., Семенычева Д.Г., Мазур В.В. и соавт. [2014] приводит к уменьшению толщины стенок и массы миокарда ЛЖ, а также улучшению диастолической функции обоих желудочков. Подобные выводы делают в своей работе Erkan G., Erkan A.F., Cemri M. et al. [2011]. Авторы отметили, что у пациенток с субклиническим гипотиреозом наблюдалось обратимое ремоделирование миокарда ЛЖ и улучшение диастолической функции сердца на фоне заместительной терапии препаратами L-тироксина.

В литературе активно обсуждается влияние гипотиреоза на липидный обмен и развитие атеросклероза. Известно, что гиперхолестеринемия является симптомов гипотиреоза [ПетунинаН.А., ТрухинаЛ.В., 2011]. Показано, что после тиреоидэктомии наблюдается повышение концентрации липидов сыворотки крови по сравнению с уровнем липидов до операции [Kaplan O., Uzum A.K., Aral H. etal., 2012]. При этом наблюдается прямая связь уровня холестерина со значениями ТТГ: чем выше уровень ТТГ, тем больше содержание холестерина [Cappola A., Lanenson P., 2003]. Подобная взаимосвязь наблюдается и при отсутствии патологии щитовидной железы. В исследовании HUNT было показано, что даже у лиц без заболеваний щитовидной железы и сердечно- сосудистой системы, имеющих показатель ТТГ в пределах нормальных значений, наблюдалась связь между уровнем ТТГ и холестерином крови [Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I. etal., 2007]. Однако, на состояние липидного обмена оказывает влияние не только уровень ТТГ, но и концентрация свободного тироксина. Назначение заместительной терапии пациентам с субклиническим гипотиреозом приводит к уменьшению значений общего холестерина и ЛПНП. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. [2007] показали,

что наибольшую значимость для прогноза снижения общего холестерина имеет увеличение концентрации Т4св в сыворотке крови.

Степень обменных нарушений зависит и от этиологии гипотиреоза. У пациенток репродуктивного возраста с компенсированным послеоперационным гипотиреозом сохраняется более высокий уровень холестерина по сравнению с аутоиммунного тиреоидита, гипотиреозом В исходе И, несмотря на низконормального уровня TTT, распространенность поддержание гиперхолестеринемии составляет 47% [Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. и соавт., 2014].

При данной патологии наблюдаются не только повышение уровня общего холестерина, но и другие нарушения со стороны липидного обмена. У большинства пациентов с гипотиреозом повышается содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также снижение показателей холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что свидетельствует о наличии атерогенной дислипидемии [Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015; Шарма Э.К, Арья Р., Мехта Р. И соавт., 2014; Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y., 2006; Sharma R., Sharma T.K., Kaushik G. G. etal., 2011].

В качестве индикатора развития атеросклероза Nagasaki T., Inaba M., Hiura Y. Et al. [2005] в своем исследовании у больных с гипотиреозом использовали показатель толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. В группе лиц, страдающих гипотиреозом, было обнаружено увеличение толщины комплекса интима-медиа по сравнению с контрольной группой. При этом, назначение заместительной терапии L-тироксином в группе исследования приводило к уменьшению толщины КИМ. Позже подобные результаты получили и Gao N., Zhang W., Zhang Y.Z. et al. [2013]. Авторами была подтверждена ассоциация субклинического гипотиреоза с толщиной КИМ, что обусловлено повышением уровня ТТГ, нарушением липидного обмена и артериальной гипертензией.

Остается спорным вопрос, связаны ли эти изменения только с тиреоидной недостаточностью, а не с сопутствующей патологией старшего возраста. Большинство работ проводилось с обследованием пациентов именно старшей возрастной группы, в которой синдром гипотиреоза имеет наибольшее распространение. Однако у детей с субклиническим гипотиреозом также наблюдается атерогенная направленность нарушений липидного спектра [Cerbone M., Capalbo D., Wasniewska M. etal., 2014]. Эти данные указывают на роль именно тиреоидных гормонов, а не возрастных изменений в развитии процесса атеросклероза при гипотиреозе.

Таким образом, гормоны щитовидной железы активно влияют на состояние сердца и липидный обмен, что позволяет считать снижение функциональной активности щитовидной железы фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

1.3 Гормоны жировой ткани и их роль в развитии инсулинорезистентности и сердечно-сосудистой патологии

Как известно, жировая ткань является эндокринным органом секретирует большое биологически количество активных веществ [Шварц В., 2009]. В настоящее время адипокинов активно ведутся исследования, посвященные взаимосвязи гормонов жировой ткани и гормонов щитовидной железы. Особый интерес представляют лептин, резистин и адипонектин, которые в той или иной степени влияют на сердечно-сосудистую систему.

Лептин является одним из самых изученных гормонов жировой ткани. Он был открыт в 1994 году и представляет собой белок с высокой молекулярной массой, который состоит из 167 аминокислотных остатков. [Дедов И.И., 2006]. Лептин синтезируется в белой жировой ткани, в плаценте и пищеварительном тракте [Anete A.S., 2002]. Рецепторы к лептину выявлены в головном мозге, сердце, поджелудочной железе, печени, почках. [Trayhurn P., 2001]. Этот адипокин подавляет аппетит и увеличивает энергетические затраты посредством уменьшения выработки в аркуатном ядре гипоталамуса

нейропептида Y, являющегося антагонистом лептина и стимулятором чувства голода [Leinninger G.M., 2011]. Таким образом, лептин препятствует повышению массы тела. Но при ожирении развивается лептинорезистентность гипоталамуса к этому адипокину, подтверждением которой является повышение уровня лептина и его взаимосвязь с ИМТ при этом заболевании [Leal-Cerro A., 2001; vanDielen F.M.H., 2001; Murgatroyd P.R., 2003; Magni P. etal., 2005; Myers M. G. etal., 2012].

В настоящее время обсуждается взаимосвязь лептина и инсулина. Показана связь уровня лептина с развитием гиперинсулинемии у лиц с ожирением. При этом данная ассоциация зависела от ИМТ [Гончаров Н.П., 2003]. Стимулятором выработки лептина, возможно, является повышение концентрации инсулина после еды, хотя и натощак его содержание также может зависеть от уровня инсулина [Терещенко И.В., 2001]. Получены данные, свидетельствующие, что лептинорезистентность и ассоциированный с ней липотоксический эффект лептина нарушают функцию β-клеток и таким образом принимают участие в формировании инсулинорезистентности. В исследованиях животных обнаружено, что на сочетание увеличения концентрации лептина и повышения парасимпатической стимуляции является причиной развития гиперинсулинемии при ожирении, которая усиливает инсулинорезистентность [Persson-Sjogren S., 2004]. У человека также показана связь лептина с резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией [Пашенцева A.B., 2012; JiangSun-fang, 2002].

Однако уровень лептина не изменяется в зависимости от типа ожирения [Долгих Ю.А., 2013]. Это связано с тем, что высокий уровень лептина отражает количество общего жира в организме, а не только абдоминального, который ассоциируется с резистентностью к инсулину [Dua A. et al., 1996]. В связи с этим можно сделать вывод, что связь лептина и инсулина не прямая, а опосредованная через общую массу жировой ткани.

Активно изучается влияние лептина на возникновение сердечнососудистых заболеваний. Этот адипокин рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистой патологии [Волов Н.А., Адамов П.Б., Лебедева А.Ю. и др, 2011]. Так, в исследовании WOSCOPS [Westof Scotland Coronary Prevention Study] повышение уровня лептина коррелировало с риском развития ИБС [Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. et al., 2001]. B pagote Lieb W., Sullivan L. M., Harris T. B., et al. [2009] выявлена ассоциация повышенного уровня лептина с риском развития сердечной недостаточности у пациентов с ожирением, причем у лиц с нормальной массой подобной связи не наблюдалось. По данным Wallerstedt S.M., Eriksson A. L., Niklason A. et al. [2004] обнаружена взаимосвязь уровня лептина сыворотки крови с увеличением толщины стенки и массы миокарда левого желудочка, что указывает на участие этого гормона в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка. Предполагается, что данный факт связан с прямым действием лептина на миокард. В исследовании на культуре кардиомиоцитов было показано, что лептин вызывает гипертрофию кардиомиоцитов посредством активации системы протеинкиназ [Rajapurohitam V., Gan X.T., Lorrie A., et al., 2003]. Представленные данные свидетельствуют о вероятной роли лептина в развитии патологии сердечно-сосудистой системы.

В жировой вырабатывается ткани И резистин «гормон инсулинорезистентности». Такое название этот адипокин получил благодаря тому, что у мышей, которым вводился резистин, возникала резистентность к инсулину [Steppan C. M., 2001]. Функция резистина более изучена у животных. Показано, что повышение секреции резистина у мышей вызывает развитие ожирения и снижение чувствительности к инсулину. Применение у них антисыворотки к резистину приводило к заметному улучшению показателей гликемии [Steppan C.M., 2001; Banerjee R. R., 2003]. Кроме того, у мышей без резистина отмечались низкие показатели массы тела и количества жировой ткани [Kershaw E. E., 2004]. Было обнаружено, что при применении у животных гипогликемических препаратов из группы тиазолидиндионов уменьшаются концентрации резистина и глюкозы крови, а также происходит снижение инсулинорезистентности. В связи с этим было высказано предположение, что

резистин является пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с ожирением и сахарным диабетом [Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al., 2001]. Но в последующих исследованиях между резистином человека и животных были обнаружены значительные различия. Выяснено, что лишь на 64% структура резистина у мышей и у человека идентичны [Кіт К. и соавт., 2001]. У животных данный гормон образуется в белой жировой ткани, а у человека основным местом выработки резистина в жировой ткани являются макрофаги [Curat C. A., 2006; Galic S. et al., 2010]. Также обнаружено, что этот адипокин секретируется клетками костного мозга, плаценты и поджелудочной железы [NohiraT., 2004].

При изучении роли резистина в формировании инсулинорезистентности людей были получены ожирения У противоречивые неоднозначные результаты. По данным ряда зарубежных авторов резистин не имеет важного значения в развитии резистентности к инсулину, обусловленной ожирением, и его уровень не зависит от процентного содержания жировой ткани, ИМТ или величины адипоцитов [Heilbronn L. K., 2004; Iqbal N., 2005; Wang Yan, 2006; Beckers S. et al., 2008]. Содержание резистина у людей не связано с маркерами инсулинорезистентности и ожирения (ИМТ, отношением ОТ/ОБ, индексом НОМА), что было показано в исследовании LeeJ.H., ChanJ.L., Yiannakouris H. et al. [2003]. Авторами сделан вывод, что уровень циркулирующего в крови резистина не играет значимой роли в развитии инсулинорезистентности и ожирения. Исследования Майорова А.Ю. [2009] продемонстрировали снижение уровня резистина при сахарном диабете 2 типа толерантности Однако нарушении К глюкозе. существуют противоположные данные. В работе H. Osawa et al. [2007] была установлена ассоциация полиморфизма гена резистина с риском развития сахарного диабета 2 типа. М.F. Hivert et al. [2008] обнаружени положительную взаимосвязь уровня резистина сыворотки крови с выраженностью инсулинорезистентности и повышение его концентрации у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. В работе Xu Jian Yu [2007] также было продемонстрировано влияние резистина на развитие ожирения и резистентности к инсулину, что подтверждается наличием взаимосвязи данного адипокина с количеством жировой ткани в организме. Аналогичные данные получены и в отечественных работах. Выявленная связь концентрации резистина с ИМТ у мужчин с ожирением в исследованиях, проведенных С.А. Бутровой и соавторами [2007], также позволила авторам предположить, что резистин играет определенную роль в развитии ожирения и инсулинорезистентности.

Связь резистина с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и атеросклерозом в настоящее время является объектом активного исследования во всем мире.

Известно, что уровень резистина в плазме крови ассоциирован с проатерогенными воспалительными маркерами. В частности увеличение концентрации резистина в плазме крови связано с повышением С-реактивного белка [Kunnari A., Ukkola O., Paivansalo M. et al., 2006; Grzywocz P., Mizia-Stec K., Wybraniec M. et al., 2015], а также с развитием ИБС [Al-Daghri N., Chetty R., McTernan P. G. et al., 2005]. Это подтверждается исследованиями Osawa H., Doi Y., Makino H., et al., [2009], в котором показано, что более высокий уровень резистина в плазме отмечался у пациентов с ранним развитием ИБС по сравнению с лицами с интактными по данным ангиографии коронарными артериями. Также обнаружена связь повышенной концентрации резистина с риском развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Так, с увеличением содержания этого гормона в крови на каждые 7,45 нг/мл риск появления впервые диагностированной сердечной недостаточности возрастал на 26% [Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B. et al., 2009]. Недавние исследования показали, что у больных с острым инфарктом миокарда уровень резистина выше по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. При этом концентрация резистина не связана с углеводным обменом, но связана с числом пораженных коронарных сосудов. Данный показатель, по мнению авторов, является независимым фактором риска рецидива инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии [Grzywocz P., Mizia-Stec K., Wybraniec M. et al.,

2015]. Таким образом, роль резистина в формировании сердечно-сосудистой патологии до конца не изучена и требует дальнейших исследований.

Жировой тканью как человека, так и лабораторных животных вырабатывается адипонектин, секреция которого выше выработки других адипокинов [Hu E., Liang P., Spigelmann B.M., 1996; Maeda K., Okubo K., Shimimura I., et al., 1996; Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N.H., et al., 1996; Sherer P. E., Williams S., Fogliano M., et al., 1995]. И его секреция снижается при ожирении и абдоминальном типе распределения жировой ткани [MatsuzawaY., Funahashi T., Kihara S. et al., 2003]. Отмечено, что уровень адипонектина обратно пропорционален массе жировой ткани и отношению OT/OБ [Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al., 2004]. Возможно, это связано с секрецией жировой тканью воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-а и интерлейкина-6, угнетающих выработку адипонектина [Bruun J.M., Lihn A.S., Verdich C., et al., 2003; Wang B., Jenkins J.R., Trayhurn P., 2005; Sopasakis V.R., Sandqvist M., Gustafson B., et al., 2004]. Снижение секреции данного гормона вызывают также глюкокортикоиды [Fallo F., Scarda A., Sonino N. et al., 2004] и тестостерон [Page S.T., Herbst K.L., Amory J.K. et al., 2005]. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 оказывают стимулирующее действие на его продукцию [Halleux C.M., Takahashi M., Delporte M.L. et al., 2001; Xu A., Wong L.C., Wang Y., et al., 2004].

Адипонектин влиет на выраженность инсулинорезистентности не зависимо от пола, возраста и распределения жировой ткани [Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T. et al., 2003; Abbasi F., Chu J.W., Lamendola C. et al., 2004; Воппеаи G. А., Pedrozo W. R., Berg G., 2014]. Этот адипокин повышает чувствительность тканей к инсулину путем ускорения захвата глюкозы, стимуляции ее утилизациии окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, подавления глюконеогенеза печени, увеличения способности инсулина подавлять продукцию глюкозы печенью, повышения чувствительности инсулиновых рецепторов [Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al., 2001; Ceddia R. B., Somwar R., Maida A, et al., 2005; Fu Y., Luo N., Klen R.L., Garrey W.T., 2005;

Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al.,2002; Wang Z. V., Scherer E. P., 2008; Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., 2002].

Низкий уровень этого адипокина ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным ряда авторов секреция адипонектина снижена у больных с манифестной формой ИБС и при остром инфаркте миокарда независимо от ИМТ и других факторов риска [Kumada M., Kihara S., Sumitsuj S., et al., 2003; NakamuraY., Shimada K., Fukuda D., et al., 2004; Grzywocz P., Mizia-Stec K., Wybraniec M. et al., 2015]. Уменьшение концентрации адипонектина приводит к прогрессированию гипертрофии левого желудочка при наличии артериальной гипертензии или диастолической дисфункции [Hong S.J., Park C.G., Seo H.S., et al., 2004]. Адипонектин может быть одним из предикторов смертности при сердечной недостаточности у пациентов с ожирением [Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., et al., 2005]. Высокий уровень адипонектина, напротив, приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда умужчин [Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S., et al., 2004] и уменьшению риска ИБС при наличии сахарного диабета [Schulze M. B., Shai I., Rimm E. B., et al., 2005]. Возможно адипонектин обладает некоторым противовоспалительным эффектом, о чем свидетельствует отрицательная корреляция данного адипокина с С-реактивным белком у лиц с инфарктом миокарда [Grzywocz P., Mizia-Stec K., Wybraniec M. et al., 2015].

Есть данные, что адипонектин влияет на сердечно-сосудистую систему совместно с резистином. Singh P., Sridhar M. G., Rajappa M. Et al. [2014] предположили связь этих адипокинов с патогенезом острого коронарного синдрома. Авторы показали, что индекс адипонектин-резистин является предиктором острого коронарного синдрома и может быть использован в клинической практике для скрининга лиц с повышенным риском развития данной патологии.

Снижение адипонектина приводит к таким атерогенным нарушениям липидного обмена как гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП [Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., et al., 2003;

Kazumi T., Kawaguchi A., Hirano T., et al., 2004; Stefan N., Stumvoll M., Vozarova B., et al., 2003].

Кроме τογο, адипонектин является фактором риска развития артериальной гипертензии [Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. et al., 2004]. Обнаружена связь данного гормона с эндотелиальной дисфункцией [Tan K. C. В., Xu A., Chow W.S. et al., 2004] и утолщением сосудистой стенки [Којіта S., Funahashi T., Maeuyoshi H. et al., 2005]. Роль адипонектина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистых подтверждается генетическими исследованиями: у больных сахарным диабетом 2 типа обнаружены дефекты гена адипонектина, которые ассоциируются с ИБС [Lacquemant C., Froguel P., Lobbens S., et al., 2004]. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить протективное влияние адипонектина на сердечно-сосудистую систему.

1.4 Адипокины и гормоны щитовидной железы

В настоящее время актуальным являются исследования уровня адипокинов и их роли в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с нарушением функции щитовидной железы, в том числе при гипотиреозе.

При изучении взаимосвязи концентрации лептина и тиреоидного статуса получены неоднозначные результаты. Исследования последних лет показали, что функция щитовидной железы тесно связана с секрецией лептина в жировой ткани. В моделях на животных было выявлено, что при гипотиреозе происходит увеличение уровня лептина по сравнению с эутиреоидными особями, при этом уровни T_3 и T_4 были обратно пропорциональны содержанию лептина [Kokkinos A., Mourouzis I., Kyriaki D. et al., 2007]. Также при дефиците лептина у животных изменяется циркадный ритм секреции ТТГ, что приводит к развитию центрального гипотиреоза. Случай центрального гипотиреоза был описан и у человека в редких случаях дефицита лептина. Раz-Filho G., Delibasi Т., Erol H. K. et al. [2009] изучили тиреоидную функцию у четырех пациентов с дефицитом лептина. Обнаружено, что у всех больных с дефицитом лептина

была нормальная функция щитовидной железы, независимо от того получали они замену лептина или нет. Авторами сделан вывод, что, несмотря на важную роль в регулировании системы гипотоаламус-гипофиз-щитовидная железа лептин не требуется для нормальной функции щитовидной железы.

Имеются работы, показывающие, что даже в эутиреоидном состоянии у пациентов с ожирением наблюдается связь между уровнем ТТГ и ИМТ, а также между концентрацией ТТГ и уровнем лептина [Iacobellis G. et al., 2005].

Получены данные, что лептин является одним из предикторов развития аутоиммунного тиреоидита улиц с ожирением. В исследовании Marzullo P., Minocci A., Tagliaferri M. A. et al. [2010] были обнаруженыболее высокие титры антител к тиреоидной пероксидазе и более высокая распространенность гипотиреоза упациентов с ожирением. Корреляционный анализ показал связь лептина с аутоиммунным тиреоидитом независимо от антропометрических показателей. Авторами сделан вывод, что ожирение является фактором риска развития аутоиммунного тиреоидита и определенную роль при этом играет уровень лептина.

В работе Буркутбаевой М.М., Роженцевой А.В., Булатова В.И. [2013] было достоверное повышение показано уровня лептина удетей субклиническим гипотиреозом по сравнению с контрольной группой, при этом у группы пациентов с гипотиреозом количество рецепторов к лептину было снижено. По данным Guzel S., Seven A., Guzel E.C. et al. [2013] отмечается повышение уровень лептина И его СВЯЗЬ c выраженностью инсулинорезистентности у взрослых пациентов, как при субклиническом гипотиреозе, так и при манифестном.

Лечение гипотиреоза также влияет на концентрацию лептина. Так, у женщин с субклиническим гипотиреозом назначение заместительной терапии L-тироксином приводило к снижению уровня лептина независимо от изменения массы тела [Yildiz B.O., Aksoy D.Y., Harmanci A. et al., 2013].

Однако, ряд авторов не выявили взаимосвязи между лептином и метаболическими нарушениями при гипотиреозе [Santini F., Marsili A.,

Mammoli C. et al., 2004]. Iglesias P., Alvarez Fidalgo P., Codoceo R. et al., [2003] при обследовании 60 пациентов с дисфункцией щитовидной железы не обнаружили различий уровня лептина в плазме крови до и после достижения эутиреоза. Концентрация лептина в сыворотке оставалась низкой, как при гипертиреозе, так и при гипотиреозе. Но после лечения гипотиреоза отмечалось увеличение содержания лептина. Аналогичные результаты получены в работе Bossowski A., Sawicka B., Szalecki M. et al. [2010]: авторами не выявлены различия в содержании лептина у детей и подростков с нелеченной болезнью Грейвса и субклиническим гипотиреозом. Позднее в исследовании Teixeira P. et al. [2007] при наблюдении 34 пациентов с субклиническим гипотиреозом выявлено, что концентрация лептина в плазме и чувствительность к инсулину не изменялись даже при достижении эутиреоидного Послеоперационный гипотирео зпо данным Kaplan O., Uzum A. K., Aral H. et al. [2012] также не приводил к изменению уровня лептина. В отечественном исследовании, проведенном Альтшулер Н. Э., Петуниной Н. А., Николаевой А.П. и соавт. [2011] не было выявлено достоверных различий уровня лептина у пациенток с субклиническим гипотиреозом и группой контроля, назначение заместительной терапии также не привело к значимым изменениям. Таким образом, роль лептина при гипотиреозе окончательно не ясна, что требует дальнейших исследований.

Роль резистина при нарушении функции щитовидной железы также четко не определена. По данным Krassas G. E., Pontikides N., Loustis K. et al. [2006]и Aksoy D.Y., Cinar N., Harmanci A. et al. [2013] отсутствует связь между гипотиреозом и уровнем резистина. При назначении пациентам заместительной терапии и достижении ими эутиреоза концентрация резистина не изменялась и не зависела от антропометрических показателей, уровня инсулина в плазме и индекса HOMA-IR. Тиреоидэктомия также не приводит к изменению содержания резистина крови [Карlan O., Uzum A. K., Aral H. et al., 2012].

Iglesias P., Alvarez Fidalgo P., Codoceo R. et al., [2003] отметили более низкий уровень резистина у пациентов с гипотиреозом по сравнению с

контрольной группой, данный показатель не менялся после назначения заместительной терапии. Owecki M., El Ali Z., Waśko R. et al. [2008] наряду с низким содержанием резистина при гипотиреозе показали отсутствие корреляции резистина с гормонами щитовидной железы и ТТГ. Однако у детей и подростков более низкий уровеньрезистина отмечался при тиреотоксикозе по сравнению с субклиническим гипотиреозом [Bossowski A., Sawicka B., Szalecki M. et al., 2010].

Противоположные результаты представили Eke Koyuncu C., TurkmenYildirmak S., Temizel M. et al. [2013]. В своей работе они выявили повышение концентрации резистина как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе.

Учитывая имеющиеся данные, необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли резистина при гипотиреозе.

Гормон адипонектин оказывает протективное влияние на сердечнососудистую систему, поэтому актуальным является изучение влияния данного адипокина на метаболические нарушения при гипотиреозе. Однако в литературе представлены неоднозначные мнения.

В исследованиях на животных показано, что у собак с гипотиреозом содержание адипонектина было повышено по сравнению со здоровыми особями. При этом наблюдалась отрицательная корреляция адипонектина с уровнем общего тироксина. Авторы предполагают, что при снижении функции щитовидной железы возможно имеется устойчивость к адипонектину. Это и приводит к развитию инсулинорезистентности и гиперлипидемии у животных с гипотиреозом [Маzaki-Tovi M., Abood S. K., Kol A. et al., 2014]. Противоположные результаты представлены в работе Aragão C. N., Souza L. L., Cabanelas A. et al. [2007]: обнаружено, что концетрация адипонектина была выше при гипертиреозе по сравнению с эутиреоидными животными, тогда как при гипотиреозе наблюдалась тенденция к снижению адипонектина без статистической значимости. Содержание данного гормона было прямо пропорционально уровню ТЗ и Т4 и обратно пропорционально уровнюТТГ.

При индуцированном гипо- и гипертиреозе у мышей обнаружено, что экспрессия гена адипонектина в жировой ткани регулируется гормонами щитовидной железы. Снижение и увеличение экспрессии гена адипонектина происходило параллельно со снижением или увеличением концентрации Т3 и Т4 [Seifi S., Tabandeh M. R., Nazifi S. et al., 2012].

У человека влияние функции щитовидной железы на уровень адипонектина на сегодняшний день не определено. По данным ряда исследователей концентрация адипонектина у больных с гипотиреозом не отличается от аналогичного показателя у эутиреоидных лиц, не связана с гормонами щитовидной железы и не изменяется после заместительной терапии L-тироксином [Santini F., Marsili A., Mammoli C. et al., 2004; Nagasaki T., Inaba M., Hiura Y. et al., 2005; Altinova A. E., Törüner F. B., Aktürk M. et al., 2006; Kowalska I., Borawski J., Nikołajuk A. et al., 2011; Caixàs A., Tirado R., Vendrell J. et al., 2009].

Yu H., Yang Y., Zhang M. et al. [2006] выявилиу величение адипонектина только при гипертиреозе, хотя при гипотиреозе данный адипокин коррелировал с уровнем T_3 и T_4 .

В работе АльтшулерН.Э. [2012] было обнаружено повышение уровня адипонектина у больных субклиническим гипотиреозом без сердечнососудистых заболеваний, этот показатель снижался после проведения заместительной терапии.

В ряде работ указывается, что адипонектин положительно коррелирует с уровнем ЛПВП у пациентов с гипотиреозом [Nagasaki T., Inaba M., Hiura Y. et al., 2005; Altinova A. E., Törüner F. B., AktürkM. et al., 2006; АльтшулерН. Э., 2012] и отрицательно с уровнем общего холестерина и триглицеридов [Yu H., Yang Y., Zhang M. et al., 2006]. Учитывая полученные данные, можно предположить, что адипонектин влияет на развитие атеросклероза при снижении функции щитовидной железы опосредованно через изменения липидного обмена.

$1.5\,$ Роль витамина $\,D_3\,$ в развитии атеросклероза и связь с тиреоидной функцией.

Взаимодействию витамина D_3 и гормонов щитовидной железы в настоящее время уделяется большое внимание. Это не случайно – исследования последних лет показали связь витамина D_3 с ожирением, метаболическими атеросклерозом. Существует обратная нарушениямии взаимосвязь концентрации витамина D_3 с риском развити яметаболического синдрома, а также с частотой и тяжестью его компонентов [Chiu K. C., Chu A., Go V. L. Et al., 2004; Boucher B. J., 2012]. Отмечено, что недостаток витамина D₃ связан с абдоминальным типом ожирения, при этом обнаружены отрицательные корреляции 25-ОН-О₃ с количеством жировой ткани, уровнем глюкозы плазмы натощак и индексом HOMA-IR [Каронова Т.Л., 2010; 2011]. Эти данные свидетельствуют о роли этого витамина в развитии инсулинорезистентности. Кроме того, установлено, что снижение уровня витамина D_3 ассоциируется с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [Kendrick J., Targher G., Smits G. et al., 2009]. Возможно это связано с тем, что дефицит витамина D_3 обычно сопровождается повышением паратгормона в сыворотке крови, что приводит к снижению сердечной сократимости и кальцификации клапанов и сосудов [Grober U., Spitz J., Reichrath J., 2013]. Гиповитаминоз D₃ сопровождается также развитием атеросклероза и атерогенной дислипидемии [Pinelli N. et al., 2010]. Обнаружено влияние содержания 25-OH- D₃ на такой показатель атеросклероза, как толщина комплекса интима-медиа. По данным Reis J. P, von Muhlen D., Michos E.D. et al. [2009] толщина комплекса интимамедиа общей сонной артерии была меньше у обследованных с более высоким уровнем витамина D_3 в плазме крови.

Работ, посвященных изучению взаимосвязи витамина D_3 и тиреоидной функции на сегодняшний момент немного. Имеются данные, свидетельствующие о роли витамина D_3 в развитии аутоиммунной патологии щитовидной железы [EffraimidisG., WiersingaW.M., 2014]. Японскими учеными выявлена связь 25-OH- D_3 с тиреоидитом Хашимото: чем выше уровень

витамина D_3 , тем ниже риск развития данной патологии. Отмечено, что повышение концентрации витамина D_3 на каждые 5 нг/мл уменьшает риск развития тиреоидита Хашимото на 19% [Mansournia N., Mansournia M. A., Saeedi S., Dehghan J., 2014]. В популяционном исследовании было показано, что у молодых лиц более высокие уровни витамина D_3 коррелируют с ТТГ [Chailurkit наименьшими показателями L., Aekplakorn W., Ongphiphadhanakul B., 2013]. В другом менее масштабном исследовании выявлена обратная связь уровня 25-OH-D₃ с концентрацией Т3св [Aljohani N. J., Al-Daghri N. M., Al-Attas O. S. et al., 2013]. Mackawy A. M., Al-Ayed B. M., Al-Rashidi B. M. [2013] в своей работе выявили у пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ гиповитаминоз D_3 , который зависел от степени тяжести заболевания. При послеродовом тиреоидите у женщин также имеется снижение уровня витамина D_3 и отмечается корреляция этого показателя с титром тиреоидных антител. После назначения заместительной терапии L-тироксином концентрация 25-ОН-О3 увеличивается, приэтом связь с изменениями титра тиреоидных антител сохраняется [Krysiak R., Kowalska B., Okopien B., 2014].

Представленные данные свидетельствуют о взаимосвязи витамина D_3 с функцией щитовидной железы при аутоиммунном ее поражении. Однако имеющиеся результаты малочисленны, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, известные на настоящий момент факты указывают на метаболические нарушения гипотиреозе. В при литературе представлены противоречивые сведения O взаимосвязи гипотиреоза с гормонами жировой ткани (лептином, резистиноми адипонектином) иинсулинорезистентностью. Механизмы развития атеросклероза и сердечнососудистой патологии при снижении тиреоидной функции также недостаточно изучены. Это и послужило основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клиническая характеристика обследованных лиц.

поставленных в работе задач нами было Для решения обследовано 93 женщины с первичным манифестным гипотиреозом, получающих лечение L-тироксином, 13 пациенток с впервые 20 выявленным первичным гипотиреозом до начала лечения контрольной группы. Контрольная группа была разделена на 2 подгруппы: младшая (медиана возраста 21[20;22]год) и старшая (медиана возраста 48[47;50] лет). Медиана возраста больных с гипотиреозом составила 58[53;63] леченным лет. впервые выявленным -52,0 [48;0; 59;50] года. Длительность гипотиреоза была 6 [4;11] лет. Диагноз заболевания ставился в соответствии с классификацией первичного гипотиреоза [Дедов И. И., Мельниченко Γ. B. В., 20121 Фалеев наосновании клиниколабораторногообследования, проводимого в специализированных эндокринологических отделениях № 1 и № 2 ГБУЗ СОСГБ № 6. Младшая контрольная группа (21-40 лет) позволила атеросклероз. В качестве младшей контрольной группы были обследованы студентки СамГМУ. Старшую контрольную группу составили лица в возрасте 40 и более лет. Практически здоровыми лиц, которые не предъявляли жалоб, в анамнезе не было заболеваний внутренних органов, при осмотре и физикальном обследовании патологии необнаружено. Все больные проходили обследование и лечение в эндокринологических отделениях № 1 и № 2 ГБУЗ СО СГБ №6 г. Самары с 2012 по 2014 гг. Все пациенты были ознакомлены с планом обследования и дали добровольное согласие на участие в исследовании.

Всем обследованным проводились антропометрические исследования: определялись рост, вес, окружность талии (ОТ),

окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела и соотношения OT/OБ.

Рост пациентов измеряли на вертикальном ростомере, массу тела - на медицинских весах, рассчитывали индекс массы тела(ИМТ) по формуле [ВОЗ,1997]:

ИМТ = масса тела(кг)/ $(poct(M))^2$.

Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ [1997 год]: при значении ИМТ 25-29,9 кг/м 2 диагностировали избыточную массу тела , 30-34,9 кг/м 2 - I степень ожирения, 35-39,9 кг/м 2 - II степень ожирения, 40 кг/м 2 и более – III степень ожирения.

Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) определяли сантиметровой лентой в положении пациентастоя. ОТ измеряли на середине расстояния между подреберьем и crista iliaca тазовой кости, ОБ - на уровне максимального выступания ягодиц. По результатам этих измерений вычислялось отношение ОТ/ОБ. Тип ожирения определяли по отношению ОТ/ОБ: глютеофеморальный тип у женщин диагностировали при ОТ/ОБ менее 0,85, абдоминальный - при ОТ/ОБ 0,85 и более.

Данные антропометрического обследования свидетельствуют об андроидном типе распределения жировой ткани у больных с леченным и впервые выявленным гипотиреозом.

Как видно из таблицы 1, у больных с впервые выявленным гипотиреозом ИМТ и ОТ/ОБ недостоверно превышал аналогичные показатели в группе с леченным гипотиреозом на фоне значимых отличий ОБ в этих группах.

О компенсации гипотиреоза судили по концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). У лиц с гипотиреозом уровень ТТГ составил 1,58 [0,74; 3,24] мМЕ/л, T_4 св. 13,43 [11,48; 15,53] пмоль/л. Доза L-тироксина у обследованных составила 62,5 [31,25; 93,75] мкг. В зависимости от содержания ТТГ выделили две группы пациенток: первую составили 70 женщин с медианой

тиреотропного гормона 1,57 [1,17;2,42]мМЕ/л (компенсация), вторую- 23 пациентки с медианой ТТГ 10,87 [5,01; 38,27] мМЕ/л (декомпенсация).

Таблица 1 Антропометрические данныеобследованных

Группы	Младшая	Старшая	Больныес	Больныес
	контрольная	контрольная	гипотиреозом	впервые
Показатели	группа	группа	n=93	выявленным
	n=10	n=10		гипотиреозом
				n=13
ИМТ, кг/м ²	20,38 [19,26;	23,9 [20,2; 26,5]	27,01 [24,12;	33,0[23,5; 35,0]
	21,49]		31,18]	p ₁₋₄ <0,001
			$p_{1-3} < 0.001$	p ₂₋₄ <0,005
			p ₂₋₃ >0,05	p ₃₋₄ =0,221
ОТ, см	69,00 [65,5; 73,5]	72,3 [67,3; 74,5]	86,00 [78,0; 96,5]	95,0 [83,5; 106,5]
			$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ <0,01
			$p_{2-3} < 0.005$	p ₂₋₄ <0,01
				p ₃₋₄ =0,08
ОБ, см	93,00 [90,0; 97,0]	95,4 [94,4; 98,2]	105,00[97,0; 110,5]	112,0[105,5;
			$p_{1-3} < 0.001$	118,5]
			$p_{2-3} < 0.005$	p ₁₋₄ <0,01
				p ₂₋₄ <0,01
				$p_{3-4} < 0.05$
ОТ/ОБ	0,73 [0,71; 0,76]	0,76 [0,74; 0,80]	0,83 [0,79; 0,87]	0,85[0,81; 0,91]
			$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ <0,001
			p ₂₋₃ <0,05	p ₂₋₄ <0,05
				p ₃₋₄ =0,353
Примононие			I	I

Примечание:

 p_{1-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозоми младшей контрольной группы.

 p_{2-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозоми старшей контрольной группы .

 p_{1-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозоми младшей контрольной группы.

 p_{2-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы.

 p_{3-4} - достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

Медиана дозы L-тироксина у больных с компенсированным заболеванием составила 75[50; 100] мкг и практически не отличалась от медианы дозировки при декомпенсированном 75 [25; 100] мкг. Медиана длительности компенсированного гипотиреоза 6,0[4,0;11,0] лет также практически не отличалась от таковой при декомпенсированном 6,0[4,0; 10,0] лет. Концентрация ТТГ у пациенток с впервые выявленным гипотиреозом была 10,31 [7,91;26,49] мМЕ/л, Т₄св. 8,88 [6,71; 9,41] пмоль/л.

У 71 (76%) женщины с леченным гипотиреозом его причиной был хронический аутоиммунный тиреоидит, у 22 (24%) снижение функции щитовидной железы было постоперационным.

У обследованных с впервые выявленным заболеванием к гипотиреозу привел хронический аутоиммунный тиреоидит.

Среди сопутствующих заболеваний у обследованных женщин, получавших лечение, был гипопаратиреоз у 14 (15%); у 22(24%)-ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II, III функционального класса. У 33(35%) пациенток диагностирована артериальная гипертензия II степени.

У больных с впервые выявленным гипотиреозом до начала лечения у 7 (53,8%) диагностирована ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II ф.кл; у 4 (30,7%) – артериальная гипертензия 2 степени.

Диагноз артериальной гипертензии верифицировался в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского медицинского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии [Москва 2010].

Диагноз ИБС, стенокардии напряжения ставился кардиологом согласно рекомендациям ВНОК (2008).

В исследование пациентов включали согласно критерию включения: возраст женщин от 50 до 65 лет с установленным диагнозом первичного гипотиреоза или впервые выявленным. Критериями исключения служили болезни крови, сахарный диабет, острые воспалительные заболевания и

воспалительные заболевания обострения, хронические В стадии злокачественные новообразования, хроническая почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства, наркотическая зависимость, алкоголизм.

1. Методы исследования.

Для лабораторных исследований проводился забор венозной крови натощак после периода 12-часового голодания.

Концентрация глюкозы крови определялась на биохимическом анализаторе Erba XL 200 (Чехия) в плазме венозной крови глюкозооксидазным методом. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался на аппарате Architect 1000 (Abbot, США) с помощью метода иммуноферментного анализа. Для оценки инсулинорезистентности вычислялся индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment —малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле:

Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) х ИРИ плазмы натощак (мкЕД/мл)

22.5

О наличии инсулинорезистентности свидетельствовало превышение значения индекса HOMA-IR более 2,77 балла.

У пациентов с гипотиреозом изучались параметры жирового обмена. Спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе ErbaXL 200 (Чехия). Определялись концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). На основании полученных результатов по формуле КА=(ОХ – ЛПВП) / ЛПВП рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999].

Повышение критерия атерогенности более 3,0 ассоциируется с риском развития атеросклероза.

В работе также проводилось определение концентрации лептина, резистина, адипонектина, 25-ОН витамина D_3 на микропланшетном

анализаторе «Experstplus Asys» (Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Для оценки комплекса интима-медиа проводили исследование средней трети общей сонной артерии справа на аппарате ультразвуковой диагностики Sonoline G 40 (Simens, 2004) методом цветного доплерокартирования (ЦДК).

30 женщинам с гипотиреозом было проведено эхокардиографическое исследование. Медиана возраста этих женщин составила 58 [49,0; 65,5] лет. Медиана ИМТ 29,5 [25,08; 33,83] у них соответствовала избыточной массе тела. Медианы ОТ 89,5 [80,25; 101,75] см, ОБ 109,5 [100,0; 113,0] см, ОТ/ОБ 0,85 [0,79; 0,90] свидетельствовали об андроидном распределении жировой ткани. Медианы ТТГ и Т4св составили 1,75[0,77; 3,19] и 12,97 [11,45; 15,49] соответственно. Контролем служили результаты обследования 10 здоровых женщин аналогичного возраста.

ЭХО-КГ исследование проводилось в М-, В-, D-режимах в стандартных позициях на аппарате Sonoase X8 (Medison, Корея). Количественная оценка функции и структуры камер сердца осуществлялась согласно совместным Европейской рекомендациям ассоциации Американского И эхокардиографического общества [RobertoM., Lang, Bierig M., Richard B., Devereux, etal., 2012]. Морфометрические показатели ЛЖ оценивались по показателям толщины межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (МЖПс, МЖПд), толщины задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ЗСЛЖс, ЗСЛЖд), конечного систолического и диастолического размера ЛЖ (КСР, предсердно-желудочкового соотношения (ЛП/КДР). По формуле ИОТС=(МЖП =3СЛЖ)/ КДР определяли индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС). ИОТС отражает соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размеру его полости [Васюк Ю.А., 2007]. За повышение ИОТС принимали показатель 0,45 и более. Увеличение индекса относительной толщины стенок ЛЖ при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов дилатации полости ЛЖ.

По массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), конечному систолическому объему (КСО) и конечному диастолическому объему (КДО), а также отношению КДО/ММЛЖ и степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ - % DS оценивались объемнофункциональные показатели ЛЖ. Критерием гипертрофии ЛЖ служило увеличение ИММЛЖ>95 г/м². На основании показателей ИММЛЖ и ИОТС определяли геометрическую модель ремоделирования ЛЖ. Нормальной геометрии ЛЖ соответствовали показатели ИММЛЖ≤нормы, ИОТС<0,45; ИОТС≥0,45; концентрическому ремоделированию ИММЛЖ≤нормы, гипертрофии ИОТС≥0,45; концентрической ИММЛЖ>нормы, эксцентрической гипертрофии ЛЖ - ИММЛЖ>нормы, ИОТС<0,45.

О сократительной способности миокарда ЛЖ судили по фракции выброса (ФВ), в норме ФВ>55%. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по совокупности изменений соотношения величин максимальных скоростей раннего (VE) и позднего (VA) наполнения. За признак диастолической дисфункции ЛЖ принимали отношение скоростей VE/VA менее 1,0.

2. Статистические методы исследования.

обработки Для статистической полученного материала нами использовались параметрические и непараметрические методы. С помощью одновыборочного теста нормальности W Шапиро-Уилка мы сначала проверяли, выборка нормальному закону распределения. подчиняется ли полученные, в ходе обработки материала данные подчинялись нормальному распределения, применяли параметрического закону МЫ методы статистического анализа, такие как t критерий Стьюдента для сравнения количественных характеристик двух групп метод Пирсона И ДЛЯ корреляционного анализа.

В случае, когда закон распределения выборочных данных не соответствовал условиям нормальности, мы применяли непараметрические методы математической статистики — ранговый корреляционный метод

Спирмена, однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Краскула-Уоллиса и критерий Манна-Уитни .

Для оценки коэффициента корреляции были использованы следующие критерии: $r \le 0,5$ — слабая корреляция; 0,5 < r < 0,7 — средняя корреляция; r > 0,7 — сильная корреляция.

Вся статистическая обработка полученных результатов проводилась на компьютере с помощью MicrosoftExcel 2010 и пакета программ SPSS 11.5(SPSSInc.,CIIIA).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1 Результаты исследования углеводного и липидного обменов у больных гипотиреозом.

В таблице 2 представлены результаты исследования углеводного обмена у женщин с гипотиреозом.

Показатели углеволногообмена у больных гипотиреозом.

TIOK	азатели углевод	тногооомена у с	ольных гипотире	030М.
Группы	Младшая	Старшая	Больные с	Больные с
	контрольная	контрольная	гипотиреозом	впервые
	группа	группа	n=93	выявленным
	n=10	n=10		гипотиреозом
Показатели				n=13
Гликемия	4,6 [4,10;	4,91[4,69;	5,22[4,60;5,64]	5,06[4,91; 6,09]
натощак,	5,00]	5,09]	$p_{1-3} < 0.001$	$p_{1-4} < 0.01$
ммоль/л			$p_{2-3}=0,411$	$p_{2-4}=0,20$
				p ₃₋₄ =0,353
Инсулин,	6,90	6,40 [5,90;	9,30	9,20[6,35;
мкЕД/л	[6,18;10,03]	9,30]	[7,10;13,63]	12,80]
			$p_{1-3}=0,005$	p ₁₋₄ =0,005
			$p_{2-3}=0,005$	p ₂₋₄ =0,083
				p ₃₋₄ =0,306
HOMA – IR	1,48	1,39	2,0 [1,49;2,96]	2,07[1,52; 2,70]
	[1,17;2,19]	[1,29;1,97]	p ₁₋₃ <0,001	p ₁₋₄ <0,05
			$p_{2-3}=0,122$	p ₂₋₄ <0,05
				p ₃₋₄ =0,915

Примечание:

Таблица 2

 p_{1-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозоми младшей контрольной группы.

 p_{2-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозоми старшей контрольной группы .

 p_{1-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозоми младшей контрольной группы.

 p_{2-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы.

 p_{3-4} - достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

Из таблицы видно, что уровень глюкозы в группе больных, получающих лечение, достоверно превышал аналогичный параметр в младшей контрольной группе, но не выходил за границы нормального диапазона. Увеличение глюкозы происходило на фоне повышения индекса инсулинорезистентности и содержания ИРИ (p<0,001) относительно младшего контроля.

В группе пациентов с впервые выявленным гипотиреозом выявлена аналогичная направленность изменений показателей углеводного обмена относительно контрольных групп. Сравнение групп больных гипотиреозом в зависимости от наличия или отсутствия лечения не выявило существенных отличий.

Анализ показателей в зависимости от уровня ТТГ не выявил скольконибудь существенных различий параметров углеводного обмена у женщин с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом (таб. 3).

Таблица3
Показатели углеводногообмена у больных с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

Группы	Больные с гипотиреозом	
Показатели	Компенсация	Декомпенсация
Tiokasaresin	n=70	n=23
Гликемия натощак,	5,24 [4,75; 5,66]	5,02 [4,47; 5,88]
ммоль/л		p>0,05
Инсулин, мкЕД/л	9,00 [7,10; 13,40]	8,75 [6,90;12,23]
		p>0,05
HOMA – IR	1,95 [1,55; 2,91]	1,95 [1,37; 2,84]
		p>0,05

Примечание: р - достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

У обследованных всех гипотиреозом c выявлены HOMA-IR положительные корреляции c индексом тела(r=0,326; p<0,02); глюкозой (r=0,409; p<0,001). В группе выявленным заболеванием установлены впервые женшин HOMA-IR c положительные корреляции ОТ/ОБ (r=0.658;(r=0,645;p=0,028),общим холестерином p=0,032),(r=0.700;p=0.036), триглицеридами коэффициентом атерогенности (r=0.645; p=0.032); инсулином (r=0.818; p=0.002); (r=0,708; p=0,015), инсулина с общим глюкозы и ОТ/ОБ холестерином (r=0,555; p=0,49) и коэффициентом атерогенности (r=0,604; p=0,029), а также отрицательная взаимосвязь между HOMA-IR и холестерином ЛПВП (r=-0.638; p=0.035).

Достоверное увеличение индекса инсулинорезистентности пο сравнению c контрольной группой, гиперинсулинемия свидетельствуют о снижении чувствительности к инсулину у женщин впервые выявленным гипотиреозом. Этот факт несомненно участвует в развитии атерогенной дислипидемии. Подтверждением этому служат выявленные корреляции индекса инсулинорезистентности с показателями жирового обмена.

Анализ результатов исследования липидного профиля (таблица 4) у женщин с гипотиреозом свидетельствует об изменений. атерогенной направленности Это подтверждает достоверное(p < 0.001) повышениеобщего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, коэффициентаатерогенности снижение(p<0,001) ЛПВП холестерина относительно показателей младшей контрольной группы. Сравнение показателей липидного обмена больных гипотиреозом со старшей контрольной группой выявило аналогичные результаты. Ha фоне тенденции повышению концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП были значимо выше контрольных

Таблица 4 Показатели липидногообмена у больных гипотиреозом

Группы	Младшая	Старшая	Больные с	Больныес впервые
	контрольная	контрольная	гипотиреозом	выявленным
	группа	группа	n=93	гипотиреозом
	n=10	n=10		
				n=13
Показатели				
Общий холестерин,	4,86 [4,64;	5,02 [4,50; 6,08]	5,77 [5,04; 6,62]	5,77[4,74; 6,52]
ммоль/л	5,24]		$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ <0,05
			$p_{2-3}=0,095$	p ₂₋₄ =0,531
				p ₃₋₄ =0,498
Триглицериды,	1,19 [1,10;	1,19 [1,15; 1,33]	1,66 [1,35; 2,00]	1,80[1,36; 2,44]
ммоль/л	1,32]		$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ <0,001
			$p_{2-3}=0,03$	p ₂₋₄ <0,05
				p ₃₋₄ =0,496
ХС ЛПВП,	1,11 [1,09;	1,20 [1,12; 1,27]	1,06 [0,96; 1,11]	1,10[0,90; 1,20]
ммоль/л	1,19]		$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ =0,304
			$p_{2-3} < 0.001$	p ₂₋₄ =0,086
				p ₃₋₄ =0,609
ХС ЛПНП,	3,19 [2,96;	3,29 [2,70; 4,34]	3,91 [3,31; 4,81]	3,42[3,09; 4,52]
ммоль/л	3,50]		$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ =0,713
			$p_{2-3}=0,121$	p ₂₋₄ <0,05
				p ₃₋₄ =0,326
КА	3,38 [3,02;	3,19 [2,59; 4,44]	4,36 [3,58; 5,77]	4,25[2,95; 6,25]
	3,82]		$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ =0,238
			$p_{2-3}=0,024$	p ₂₋₄ =0,078
				p ₃₋₄ =0,603

Примечание:

 p_{1-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и младшей контрольной группы .

 p_{3-4} - достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

величин уровень триглицеридов, коэффициент атерогенности и сниженосодержание холестерина ЛПВП. Достоверных различий

 p_{2-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и старшей контрольной группы .

 p_{1-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и младшей контрольной группы.

 $p_{2.4}$ - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы.

при сравнении показателей жировогообмена в группах больных, получающих лечение и с впервые выявленным гипотиреозом, выявлено не было.

Как при компенсированном, так и при декомпенсированном заболевании (таб. 5) сохранялась такая же атерогенная направленность изменений липидного спектра. При сравнении показателей жирового обмена в этих двух группах нами не выявлено существенных различий (р>0,05). При компенсации гипотиреоза не происходит нормализации липидного обмена.

Таблица 5 Показатели липидного обмена в зависимости от компенсации гипотиреоза

Группы	Больные с га	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация	Декомпенсация	
Показатели	n=70	n=23	
Общий	5,72 [4,95; 6,45]	5,84 [5,34; 6,47]	
холестерин,		p=0514	
ммоль/л			
Триглицериды,	1,62 [1,32; 1,99]	1,63 [1,28;1,89]	
ммоль/л		p=0,879	
ХС ЛПВП,	1,06 [0,96; 1,11]	1,07 [0,98; 1,09]	
ммоль/л		p=0,783	
ХСЛПНП,	3,84[3,17; 4,50]	4,02 [3,37; 4,62]	
ммоль/л		p=0,479	
КА	4,26 [3,50; 5,75]	4,43 [3,62; 5,49]	
		p=0,604	

Примечание:

р - достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

Выявленные корреляции HOMA-IR с показателями обмена липидов у пациентов до начала лечения свидетельствуют о роли инсулинорезистентности в развитии атерогенных изменений.

3.2 Результаты изучения содержания адипокинов, витамина $Д_3$ у больных гипотиреозом

Содержание лептина, резистина и адипонектина в сыворотке крови у больных гипотиреозом представлено в таблице 6.

Таблица 6 Содержание лептина, резистина, адипонектина у больных с гипотиреозом

Группы	Младшая	Старшая	Больные с	Больные с
	контрольная	контрольная	гипотиреозом	впервые
	группа	группа	n=93	выявленным
Показатели	n=10	n=10		гипотиреозом
				n=13
Лептин,нг/мл	9,92[7,46; 10,55]	8,37[6,75; 10,90]	28,2[18,9; 37,6]	23,60 [20,75;
			$p_{1-3} < 0.001$	32,25]
			$p_{2-3} < 0.001$	p ₁₋₄ <0,001
				p ₂₋₄ <0,001
				p ₃₋₄ =0,664
Резистин,	7,90[5,65; 8,90]	5,67[4,35; 6,30]	9,78[7,94; 12,11]	6,89 [5,70; 10,45]
нг/мл			$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ =0,831
			$p_{2-3} < 0.001$	p ₂₋₄ <0,05
				p ₃₋₄ =0,006
Адипонектин,	15,42[11,3;	11,59[10,63;13,21	10,0[7,75; 11,8]	10,50 [9,01; 12,65]
мкг/мл	19,80]]	$p_{1-3} < 0.001$	p ₁₋₄ <0,05
			p ₂₋₃ =0,019	p ₂₋₄ =0,275
				p ₃₋₄ =0,194

Примечание:

 p_{1-3} — достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и младшей контрольной группы.

р₂₋₃— достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и старшей контрольной группы.

 p_{1-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и младшей контрольной группы.

 p_{2-4} - достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы.

 $p_{3.4}$ - достоверность различий показателей групп больных гипотиреозом и впервые выявленным гипотиреозом.

Как видно из таблицы 6 у больных гипотиреозом значительно повышено содержание лептина по сравнению с контрольными группами. Концентрация лептина повышена и в группе с впервые выявленным заболеванием. У женщин с гипотиреозом были установлены положительные слабые, но достоверные корреляции лептина с общим холестерином (r=0,230; p=0.035), триглицеридами (r=0.217; p=0.047), холестерином ЛПНП (r=0.219 ; p=0.046), коэффициентом атерогенности (r=0.278; p=0.01) и отрицательная корреляция с холестерином ЛПВП (r=-0.383; p=0.006). В группе с компенсированным гипотиреозом выявлена положительная корреляция лептина с коэффициентом атерогенности (r=0,287;p<0,05) и отрицательная взаимосвязь лептина с холестерином ЛПВП (r=-0.308;p<0.05).

По-видимому, одной из возможных причин развития атерогенной дислипидемии при гипотиреозе является и повышение лептина у этих больных. Высокий уровень лептина назван в работе WolkR., BergerP., LennonR.J. etal. [2004] прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых событий.

Уровень резистина у больных гипотиреозом был достоверно повышен по сравнению с младшей и старшей контрольной группой, тогда как у больных с впервые выявленным заболеванием концентрация резистина была повышена более умеренно, она была достоверно выше по отношению к старшей контрольной группе, но достоверно ниже, чем у больных с гипотиреозом в основной группе. Резистин относится к провоспалительным адипокинам.

Адипонектин у обследованных больных был достоверно снижен по сравнению с обеими контрольными группами и отрицательно коррелировал с общим холестерином (r=-0,624; p=0,001), триглицеридами (r=-0,375; p=0,004), холестерином ЛПНП (r=-0,642; p=0,001), коэффициентом атерогенности (r=-0,603; p=0,001), а положительная взаимосвязь выявлена у этого адипокина с холестерином ЛПВП (r=0,476; p=0,001). Адипонектин обладает противовоспалительным, антиатерогенным действием [Ройтберг Г. Е., 2007]

Его снижение у пациентов с гипотиреозом, по-видимому, и сопровождается развитием атерогенных изменений в липидном спектре.

У женщин с впервые выявленным гипотиреозом уровень адипонектина был снижен только относительно младшей контрольной группы.

Наши результаты не совпадают с данными Петуниной Н.А., Альтшулер Н.Э. [2013], которые при субклиническом гипотиреозе у женщин установили, что содержание лептина и резистина у них не отличалось от уровня этого адипокина у здоровых добровольцев аналогичного возраста и ИМТ, а концентрация адипонектина была даже выше контрольных величин.

Это несовпадение, на наш взгляд, можно объяснить разной степенью выраженности гипотиреоза.

Нами не выявлено каких-либо взаимосвязей адипонектина, лептина и резистина с тиреоидными гормонами, что согласуется с данными литературы [Боева Л.Н., Екимова М.В., Догадин С.А., 2012; Pontikides N., Krassas G.E., 2007].

Как видно из таблицы 7 концентрации лептина, резистина и адипонектина, как при компенсированном, так и декомпенсированном гипотиреозе значимо не различались между собой. Таким образом, компенсация заболевания не привела к каким-либо изменениям в уровне адипокинов.

В группе с компенсированным гипотиреозом выявлены отрицательные корреляции адипонектина с общим холестерином (r=-0,506;p<0,001); холестерином ЛПНП (r=-0,547;p<0,001); коэфициентом атерогенности (r=-0,500;p<0,001) и положительная – с холестерином ЛПВП (r=0,397;p<0,001).

В группах пациенток с декомпенсированным заболеванием адипонектин отрицательно коррелировал с общим холестерином (r=-0,697;p<0,05); холестерином ЛПНП (r=-0,721;p<0,05); коэффициентом атерогенности (r=-0,721;p<0,05), резистином (r=-0,661;p<0,05). Также в этой группе установлены положительные корреляции резистина с общим холестерином (r=0,636;p<0,05); холестерином ЛПНП (r=0,697;p<0,05), лептина с инсулином (r=0,499;p<0,05).

Таблица 7 Содержание лептина, резистина, адипонектина в сыворотке крови у пациенток в зависимости от компенсации гипотиреоза.

Группы	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация	Декомпенсация
Показатели	n=70	n=23
Лептин,нг/мл	28,9[21,02; 37,5]	28,7[17,33; 37,08]
		p=0,562
Резистин,	9,90[8,04; 12,14]	9,77[8,18; 12,25]
нг/мл		p=0,815
Адипонектин,	10,38[8,04; 11,58]	10,25[7,75; 11,80]
мкг/мл		p=0,894

Примечание: р - достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

Петуниной Н.А., Альтшулер Н.Э., [2013] также выявлена положительная корреляция резистина с холестерином ЛПНП и коэффициентом атерогенности у больных с субклиническим гипотиреозом, и в работе MelonM. с соавторами [2012] пишется о роли резистина в повышении холестерина ЛПНП и развитии атеросклероза. Резистин рассматривается как соединительное звено между воспалительным процессом и атеросклерозом [GuzikT.J.etal.,2006]. Хотя в других работах [FarbidM.S., 2005] не выявлено зависимости резистина от показателей липидного обмена.

Поскольку манифестный гипотиреоз сопровождается дислипидемией, прудставляло интерес изучить толщину комплекса интима медиа как маркер атеросклероза.

Толщина КИМ у женщин с гипотиреозом 0,86 (0,75-1,0) мм достоверно (p<0,001) превышала контрольный параметр 0,5 (0,4-1,0) мм в младшей контрольной группе. Определенное значение в развитии атеросклероза при гипотиреозе имеет и инсулинорезистентность, что подтверждает выявленная нами у обследованных больных положительная корреляция НОМА и КИМ (r=0,475; p=0,012).

На развитие атеросклероза и утолщение комплекса интима медиа оказывает влияние и снижение витамина $Д_3$.

В таблице 8 приводятся результаты изучения витамина 25-ОН- $Д_3$ у больных гипотиреозом.

Таблица8 Содержание витамина 25-ОН- $Д_3$ в сыворотке крови у больных гипотиреозом

Группы	Младшая	Старшая	Больные с
	контрольная	контрольная	гипотиреозом
	группа	группа	n=93
Показатели	n=10	n=10	
25-ОН-Д ₃ ,	77,07[71,46;	69,07[61,91;	70,1[50,7; 80,6]
нмоль/л	82,38]	100,68]	p ₁₋₃ =0,009
			p ₂₋₃ =0,383

Примечание:

 p_{1-3} — достоверность различий показателей по сравнению с младшей контрольной группой. p_{2-3} — достоверность различий показателей по сравнению со старшей контрольной группой.

Как видно из таблицы, содержание витамина $Д_3$ у женщин с гипотиреозом достоверно ниже, чем в младшей контрольной группе и практически не отличается от его уровня старшей группы контроля.

уровней витамина Д₃ Анализ В зависимости от компенсации заболевания (таблица 9) установил, что концентрация его при декомпенсированном гипотиреозе недостоверно ниже, чем при компенсированном.

Содержание витамина 25-ОН-Д₃ в зависимости от компенсации гипотиреоза

Труппы	Больные с гипотиреозом	
	Компенсация Декомпенсация	
Показатели	n=70	n=23
25-ОН-Д ₃ ,	70,90[37,50; 81,55]	56,55[49,53; 80,40]
нмоль/л		p=0,483

Примечание:

р - достоверность различий показателей групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом.

МаскаwyA.М., Al-AuedB.М., Al-RashidiB.М. [2013] приводят аналогичные результаты о гиповитаминозе \mathcal{J}_3 у больных гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита, который зависел от степени тяжести заболевания.

Мы не получили сколько-нибудь существенных корреляций, подтверждающих участие витамина $Д_3$ в липидном обмене. По-видимому, нужны дальнейшие исследования в этом направлении.

Учитывая, что содержание витамина $Д_3$ практически не отличается от его уровня в старшей контрольной группе, можно предположить, что его снижение может быть связано не столько с гипотиреозом, сколько с возрастом. Вместе с тем снижение при декомпенсации гипотиреоза становится более значительным.

3.3 Результаты эхокардиографического исследования больных гипотиреозом

При оценке морфометрических показателей ЛЖ (таблица10) мы выявили, что показатели толщины миокарда задней стенки ЛЖ в систолу и межжелудочковой перегородки, как в систолу, так и в диастолу у женщин с

леченным гипотиреозом значимо не отличались от контрольных (p>0,05). Достоверно по сравнению с группой контроля у пациенток с гипотиреозом была больше только толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу (p<0,05).

 Таблица10

 Морфометрические показатели ЛЖ у женщин с гипотиреозом.

Группа	Контрольная группа	Группа пациенток с
Показатель	n=10	гипотиреозом
		n=30
МЖПд, см	$0,97\pm0,03$	1,01±0,04
		p>0,05
МЖП _С , см	1,49±0,03	1,46±0,03
		p>0,05
ЗСЛЖд, см	$0,92\pm0,03$	1,00±0,04
		p<0,05
ЗСЛЖ _с , см	$1,47\pm0,03$	1,53±0,04
		p>0,05
КСР, см	2,75±0,38	2,92±1,07
		p<0,01
КДР, см	4,69±0,05	4,70±0,06
		p>0,05
ИОТС	$0,40\pm0,01$	0,43±0,02
		p>0,05

Примечание: р - достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Было выявлено значимое увеличение КСР $(2,92\pm1,07 \text{ см}; \text{ p}<0,01)$ по сравнению с контрольной группой $(2,75\pm0,38 \text{ см})$. Конечный диастолический размер и индекс относительной толщины стенок ЛЖ у женщин с гипотиреозом и в контроле не отличался (p>0,05).

При корреляционном анализе Спирмена были выявлены прямые корреляции МЖП $_{\rm L}$ (r= 0,392, p<0,05) и МЖП $_{\rm C}$ (r= 0,400, p<0,05) с возрастом, а также ИМТ с ЗСЛЖ $_{\rm L}$ (r= 0,375, p<0,05), МЖП $_{\rm L}$ (r= 0,449, p<0,02) и МЖП $_{\rm C}$ (r= 0,407, p<0,05). Возможно, в ремоделировании миокарда левого желудочка у женщин с гипотиреозом определенную роль играют возраст и наличие избыточного веса. Это совпадает с результатами, полученными Шишкиным А.Н и соавт. [2013].

Таблица 11 Объемно-функциональные показатели ЛЖ у женщин с гипотиреозом.

Группа	Контрольная группа	Группа пациенток с
	n=10	гипотиреозом
Показатель		n=30
ММЛЖ, г	177,69±7,04	195,66±9,65
		p>0,05
ИММЛЖ	83,41±2,81	104,85±5,20
		p<0,005
КСО, мл	$29,07\pm0,87$	36,00±2,42
		p<0,01
КДО, мл	106,21±2,49	105,13±4,70
		p>0,05
КДО/ММЛЖ, мл/г	$0,62\pm0,02$	0,59±0,05
		p>0,05
%DS	41,18±0,86	36,57±1,05
		p<0,005

Примечание: р - достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

ЛЖ объемно-функциональных анализе показателей (таблица 11) у пациенток с гипотиреозом отмечено недостоверное массы миокарда ЛЖ, И существенное увеличение повышение ИММЛЖ (p<0,005) посравнению с контролем. Увеличение массы миокарда ЛЖ даже в пределах диапазона нормальных значений, а также дислипидемия и некоторые другие факторы могут играть роль в нарушении релаксации сердца при гипотиреозе.

На основании показателей ИММЛЖ и ИОТС были выявлены следующие модели ремоделирования миокарда ЛЖ: нормальная геометрия - у 12(39,3%) женщин с гипотиреозом, концентрическая гипертрофия 13 (42,85%)пациенток, y эксцентрическая 5 (17,85%).Случаев гипертрофия V концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ среди женщин с гипотиреозом выявлено не было. Таким образом, у женщин с гипотиреозом более, чем в половине случаев выявляются наименее благоприятные по прогнозу развития сердечно-сосудистых осложнений концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Если КДО достоверно не отличался от контроля, то КСО у пациенток с гипотиреозом (36,0±2,42 мл; p<0,01) был значимо повышен. Соотношение КДО/ММЛЖ, хотя и не достоверно, было ниже, чем в контроле, т.е. наблюдалось увеличение массы левого желудочка при сохранении исходного объема полости в диастолу, что подтверждает наличие гипертрофии миокарда ЛЖ без признаков его дилатации. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ - % DS была достоверно снижена(p<0,005) по отношению к контрольным показателям, из чего следует, что для женщин с гипотиреозом характерно нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Установлены прямые корреляция ММЛЖ с возрастом (r=0,475, p<0,01) и ИМТ (r=0,482, p<0,002), а также отрицательные корреляции возраста с соотношением КДО/ММЛЖ (r=-0,543, p<0,05) и адипонектина с КДО (r=-0,615, p<0,05). Видимо, в ремоделировании миокарда при гипотиреозе определенную роль играет и гипоадипонектинемия.

Как правило, увеличению левого предсердия и повышению давления в легочной артерии способствуют гипертрофия миокарда ЛЖ и возникающая в дальнейшем дилатация его полости. Несмотря на отсутствие признаков дилатации ЛЖ у пациенток с гипотиреозом было выявлено достоверное посравнению с контролем ($34,52\pm0,62$ мм) увеличение левого предсердия ($36,55\pm0,71$ мм, p<0,05) (таблица13). Установлены прямые корреляции ИМТ с объемом ЛП (r=0,421, p<0,02), ЛП/КДР (r=0,360, p<0,05), объемом ПЖ (r=0,377, p<0,05), а также соотношения ОТ/ОБ с объемом ЛП (r=0,424, p<0,02). Отрицательная корреляция уровня ЛПВП с ЛП/КДР (r=-0,350, p<0,05).

Таблица 12 Показатели объемов правого желудочка и левого предсердия у женщин с гипотиреозом.

Группа	Контрольная группа	Группа пациенток с
	n=10	гипотиреозом
Показатель		n=30
ЛП, мм	34,52±0,62	36,55±0,71
		p<0,05
ЛП/КДР 1	7,37±0,15	7,79±0,16
		p>0,05
ПЖ, мм	$28,05\pm0,63$	25,85±0,44
		p<0,01

Примечание: р - достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Дилатация левого предсердия в результате нарушения процессов диастолического наполнения ЛЖ и снижения насосной функции сердца является одним из факторов риска развития сердечной недостаточности. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с гипотиреозом наряду с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ присутствует увеличение объема ЛП, что может способствовать более раннему развитию у этих больных признаков сердечной недостаточности.

Увеличение размеров ЛП неизбежно приводит к повышению давления в легочной артерии, длительная хроническая гипертензия в легочной артерии способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии ПЖ. Мы не выявили у наших пациенток изменений в ПЖ относительно группы здоровых лиц.

Ремоделирование миокарда ЛЖ способствует развитию его дисфункции. Мы оценили показатели систолической и диастолической функции ЛЖ.

Таблица 13 Показатели систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у женщин с гипотиреозом.

Группа	Контрольная группа	Группа пациенток с
Показатель	n=10	гипотиреозом
		n=30
ФВ, %	71,73±0,87	65,53±1,04
		p<0,001
Е, м/с	$0,78\pm0,02$	$0,60\pm0,06$
		p<0,01
А, м/с	$0,69\pm0,03$	0,63±0,04
		p>0,05
VE/VA	$1,16\pm0,03$	0,97±0,08
		p<0,02

Примечание: р - достоверность различий между контролем и пациентками с гипотиреозом.

Как видно из таблицы 13, у женщин с гипотиреозом была выявлена достоверно низкая ФВ (р<0,001) посравнению с контролем. Нужно отметить, что ФВ хотя и была ниже контроля, однако, соответствовала показателям нормы. Наиболее ранним и часто выявляемым при гипотиреозе считают диастолической функции сердца. Анализируя нарушение показатели трансмитрального кровотока, мы обнаружили значимое снижение показателя Е $(0.60\pm0.06 \text{ m/c})$ р<0,01) и соотношения величин максимальных скоростей раннего и позднего наполнения $VE/VA(0.97\pm0.08, p < 0.02)$ при леченном гипотиреозе по сравнению с контрольной группой. Уменьшение соотношения VE/VAниже 1,0 свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ и говорит о нарушении диастолической функции у женщин с гипотиреозом.

Были выявлены отрицательные корреляции между длительностью гипотиреоза и ΦB (r= - 0,434, p<0,02), соотношением VE/VA и возрастом пациенток (r= -0,398, p<0,05). Гипотиреоз может рассматриваться как причина развития сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Заболевания щитовидной железы занимают второе по частоте место после сахарного диабета в структуре патологии эндокринных органов. Чаще болезни этого органа диагностируются у женщин, чем у мужчин [Дедов И.И., Мельниченко Г.А.. 2012]. К ним относятся заболевания аутоиммунного генеза, узловые образования, злокачественные опухоли, йоддефицитные заболевания.

В последние ГОДЫ отмечается неуклонный рост тиреопатий, достигает 20% среди всех заболеваний распространенность которых эндокринной системы. В эндемичных по зобу районах, где проживает около населения Земли, эта цифра достигает 50%. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, патологией щитовидной железы более 200 миллионов человек. Абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний за последние 5 лет в промышленных странах составил 51,8% среди женщин и 16,7% среди мужчин. Структура заболеваний щитовидной железы существенно различается в зависимости от возраста. С увеличением возраста отмечается рост фокальных изменений этой эндокринной железы, а среди функциональных нарушений превалирует первичный гипотиреоз.

Гипотиреоз - клинический синдром, вызванный длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

Дефицит тиреоидных гормонов оказывает влияние на различные физиологические функции и метаболические процессы в организме. Гормоны других органов и тканей, в частности жировой, в свою очередь могут участвовать в развитии метаболических нарушений при гипотиреозе [Вербовой А.Ф., 2011].

Целью нашей работы явилось изучение содержания адипокинов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина), витамина $Д_3$ и их влияния на гормонально- метаболические показатели и ремоделирование миокарда при манифестном гипотиреозе у женщин.

Для этого мы обследовали 106 женщин с первичным манифестным гипотиреозом и 20 человек контрольной группы. Среди пациенток с гипотиреозом было 93, которые получали лечение L-тироксином и 13 больных были обследованы до начала терапии. Контрольная группа была разделена на младшую и старшую подгруппы. Младшая контрольная группа позволила исключить атеросклероз.

У 76% больных причиной гипотиреоза был хронический аутоиммунный тиреоидит, у 24 % заболевание развилось вследствие операции на щитовидной железе. Это согласуется с данными литературы о том, что наиболее частой причиной снижения функциональной активности щитовидной железы является аутоиммунный тиреоидит [Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., 2007; Браверман Л.И., 2000].

У обследованных изучались антропометрические параметры, показатели углеводного и жирового обменов, содержание лептина, адипонектина, резистина, толщина комплекса интима медиа витамина Д₃, в

зависимости от компенсации гипотиреоза. У 30 женщин проводилось эхокардиографическое исследование.

Анализ результатов антропометрического обследования выявил, что распределение жировой ткани у пациентов, как с леченным, так и впервые выявленным гипотиреозом происходило по андроидному типу. При сравнении групп в зависимости от наличия терапии установлено, что ОТ и ОБ у женщин с впервые выявленным заболеванием значимо превышали аналогичные величины больных, получающих лечение. При этом ИМТ и соотношение ОТ/ОБ различались в группах недостоверно.

Но, необходимо отметить, что если при впервые выявленном гипотиреозе ИМТ соответствовал первой степени ожирения, то у пациентов, получающих лечение, — избыточной массе тела. Это совпадает с данными, приводимыми В.В. Фадеевым [2005]. Автор указывает , что у пациенток с гипофункцией щитовидной железы на фоне монотерапии L-тироксином через полгода лечения произошло некоторое уменьшение массы тела.

На фоне андроидного типа распределения жировой ткани у больных инсулинорезистентности гипотиреозом выявлено увеличение индекса старшей Усиление относительно младшей, И контрольных групп. резистентности к инсулину отмечалось, как у пациентов, получающих лечение левотироксином, так и с впервые выявленным заболеванием при отсутствии достоверных различий (р=0,915) в этих двух группах. Это совпадает с данными литературы. Родионова Т.И., Самитин В.В.[2007] также выявили усиление инсулинорезистентности у пациентов с гипотиреозом.

Инсулинорезистентность сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией, как у больных, получающих лечение, так и пациенток с гипотиреозом до начала лечения. Концентрация глюкозы у обследованных была значимо выше аналогичного показателя младшей контрольной группы вне зависимости от наличия лечения. При этом гликемия находилась в границах нормального диапазона.

Изменения липидного обмена у пациенток с гипотиреозом носили атерогенную направленность. У обследованных, получающих лечение Lтироксином, достоверно повышен уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, коэффициент атерогенности и снижен холестерин ЛПВП относительно младшей контрольной группы. Подобные изменения выявлены и при сравнении параметров жирового обмена со старшей контрольной группой больных. Значимо выше контрольных величин был уровень ЭТИХ триглицеридов, коэффициент атерогенности на фоне тенденции к повышению общего холестерина, холестерина ЛПНП при снижении холестерина ЛПВП (p<0,001). Гиперхолестеринемия при гипотиреозе относится к факторам риска сердечно-сосудистой патологии [Балаболкин М.И., КлебановаЕ.М., Креминская В.М., 2007], так как приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза. А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, С.В. Дора и соавт. [2014] также подтверждают повышение атерогенных фракций липопротеидов И триглицеридов при гипотиреозе по сравнению с пациентами с нормальной функцией щитовидной железы, что подтверждает существование определенных взаимосвязей между функциональным состоянием щитовидной железы и механизмами развития атеросклероза.

Сравнение показателей жирового обмена в группах пациенток с впервые выявленным гипотиреозом и пациенток, получающих заместительную терапию левотироксином, не выявило существенных различий (p>0,05).

Атерогенная направленность изменений липидного обмена выявлена при компенсированном и декомпенсированном гипотиреозе. Необходимо отметить, что компенсация заболевания не сопровождалась нормализацией показателей этого вида обмена: нами не было выявлено значимых различий в параметрах жирового обмена при сравнении групп с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом на фоне приема левотироксина.

По-видимому, у больных гипотиреозом имеют место ещё какие-то факторы, влияющие на взаимоотношения тиреоидных гормонов и показателей жирового обмена. Было установлено, что одним из таких факторов является

инсулинорезистентность. В работе BakerS.J. (2001) показано, что при нормальной чувствительности к инсулину корреляция между содержанием ТТГ и холестерином отсутствует. Если же чувствительность к инсулину снижается, эти показатели начинают достоверно коррелировать между собой.

Полученные результаты совпадают с данными литературы [Моргунова Т.Б., 2005; Фадеев В.В., 2005, 2014; Моргунова Т.Б., ФадеевВ.В., 2015]. Так, Т.Б.Моргунова [2005] сообщает, что компенсация гипотиреоза на фоне монотерапии левотироксином сопровождалась лишь незначимой тенденцией к снижению общего холестерина. В то же время назначение комбинированной терапии левотироксином и трийодтиронином приводило к существенному уменьшению концентрации общего холестерина, у некоторых пациенток даже ниже нормального уровня. Выявленная закономерность подтверждалась и динамикой холестерина ЛПНП. Автор делает вывод, что комбинированная терапия L-тироксином и трийодтиронином обеспечивают более быструю нормализацию и дальнейшее поддержание нормального липидного спектра. Это заключение подтверждается и результатами работы ClydeP.W. etal[2002].

В работе Ю.А. Мануйловой [2009] также пишется о более высокой распространённости атерогенных дислипидемий у пациентов с компенсированным гипотиреозом по сравнению с общей популяцией.

Исследование адипокинов у женщин с гипотиреозом установило существенное повышение лептина, резистина и снижение адипонектина относительно и старшей, и младшей контрольных групп. До начала лечения у пациенток со сниженной функцией щитовидной железы изменения содержания этих адипокинов были аналогичные. На фоне достоверно повышенного лептина относительно младшей и старшей контрольных групп уровень адипонектина значимо снижался только при сравнении с младшим контролем. Повышение резистина у пациенток этой группы было статистически значимым только относительно старшей контрольной группы.

Полученные результаты не совпадают с данными, приводимыми в работе Н.А. Петуниной, Н.Э. Альтшулер [2013]. Авторы установили, что у

женщин с субклиническим гипотиреозом концентрация лептина и резистина практически не отличалась от содержания этих адипокинов в контрольной группе аналогичного возраста и ИМТ, а уровень адипонектина был даже выше контрольных величин. Возможно, что эти различия результатов можно объяснить разной выраженностью гипотиреоза.

Атерогенные дислипидемии относятся к состояниям, ассоциированным с гипотиреозом. У женщин с манифестным первичным гипотиреозом, которые еще не получали лечение L-тироксином, выявлены положительные корреляции индекса инсулинорезитентности с общим холестерином, триглицеридами, коэффициентом атерогенности и отрицательная — с холестерином ЛПВП. Вероятно, что усиление инсулинорезистентности при этом заболевании вносит определенный вклад в развитие атерогенной дислипидемии.

Установлено, что лептин стимулирует секрецию липопротеинлипазы [MaingetteF., RenierG., 2003], увеличивает накопление пенистыми клетками холестерина [LiL. etal., 2005;O'RouzkeL., etal., 2002]. Лептин стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, увеличивает продукцию металлопротеазы-2 в сосудах мышечно-эластического типа [LiL. etal., 2005]. Вработах Веltowski J. et al [2003], Yamagishi S. I. et al. [2001] показано, что поддействием лептина увеличивается производство свободных радикалов кислорода в стенке сосудов и усиливается перикисное окисление липидов.

У женщин с гипофункцией щитовидной железы, получающихлечение левотироксином, нами были выявлены положительные корреляции лептина с общим холестерином, триглицеридами, холестерином ЛПНП, коэффициентом атерогенности и отрицательная взаимосвязь с холестерином ЛПВП, что совпадает с данными Rainwater D. L. et al. [1997], которые обнаружили обратную зависимость этого адипокина и концентрацией холестерина ЛПВП. Это позволяет предположить, что одной из причин развития атерогенной дислипидемии у женщин с гипотиреозом является лептин.

Также у пациенток с гипотиреозом нами выявлены отрицательные взаимосвязи адипонектина с общим холестерином, триглицеридами,

холестерином ЛПНП, коэффициентом атерогенности и положительная с холестерином ЛПВП.

Адипонектин обладает антиапоптическим действием на эндотелиальные клетки [Hopkins T. A., Ouchi N., Shibata R., Walshk, 2007], тормозит пролиферацию интимы и гладкомышечных клеток сосудов [MatsudaY., Shimomura I., Sata M. et. al., 2002; Motobayashy Y., Izawa-Yshizawa Y., Yshizana K. et al., 2009], подавляет воспаление и образование «пенных» клеток из макрофагов [Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et. al., 2001; Tsubakio-Yamamoto K., Matsura F., Koseki M. et al., 2008], препятствует образованию свободных радикалов в культуре клеток эндотелия [Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al., 2006]. Учитывая это, снижение адипонектина у женщин с манифестным гипотиреозом, по-видимому, и может быть одной из причин развития атерогенной дислипидемии.

Резистин также играет определенную роль в развитии дислипидемии, ассоциированной с гипотиреозом. Это подтверждается положительными взаимосвязями этого адипокина с общим холестерином, и холестерином ЛПНП упациенток с декомпенсированным заболеванием.

Анализ содержания витамина $Д_3$ у пациентов с гипотиреозом выявил его достоверное снижение относительно младшей контрольной группы.

При сравнении со старшей группой контроля следует отметить, что его уровень у женщин с гипотиреозом был также снижен. По-видимому, имеет значение возраст, но ещё большее снижение при декомпенсации заболевания не позволяет исключить и влияние сниженной функции щитовидной железы.

На уровень 25-ОНД₃ оказывает влияние и компенсация заболевания: минимальная его концентрация 56,55 [49,53; 80,4] нмоль/л обнаружена при декомпенсации гипотиреоза.

Известно, что гиповитаминоз 25-ОНД₃ приводит к развитию атеросклероза и атерогенной дислипидемии [PinelliN., etal., 2010].

Однако, нам не удалось подтвердить этот факт, так как мы не получили корреляций, подтверждающих участие витамина $Д_3$ в липидном обмене. Повидимому, нужны дальнейшие исследования в этом напралении.

Гормоны щитовидной железы оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему путем «геномных» и «негеномных» механизмов. Дефицит тиреоидных гормонов, прогрессирование на этом фоне дислипидемии, ожирения, и, соответственно, инсулинорезистентности и дисфункции жировой ткани, влечет за собой развитие патологии сердца и сосудов.

Проведенное нами эхокардиографическое исследование у женщин с леченным гипотиреозом выявило признаки ремоделирования миокарда. У пациенток по сравнению с контролем были существенно увеличены толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу, конечный систолический размер ЛЖ, ИММЛЖ, отмечено недостоверное увеличение массы миокарда ЛЖ. В то же время мы не обнаружили отличий от контроля в толщине миокарда задней стенки ЛЖ в систолу, межжелудочковой перегородки, как в систолу, так и в диастолу, КДР и индекса относительной толщины стенок ЛЖ у женщин с гипотиреозом. По мнению ряда авторов, увеличение массы миокарда ЛЖ даже в пределах диапазона нормальных начений, а также дислипидемия и некоторые другие факторы могут играть роль в нарушении релаксации сердца при гипотиреозе [НекрасоваТ. А., СтронгинЛ. Г., ЛеденцоваО. В., КазаковаЛ. В., 2012; HuestonW. J., PearsonW. S., 2004].

Увеличение ММЛЖ у пациентов с манифестным гипотиреозом обнаружили также в своей работе СвириденкоН.Ю. с соавторами [2007]. Сообщает об увеличении КСР у пациентов с избыточным весом и субклиническим нелеченным гипотиреозом Кодолова Ю. В. [2007]. З. Р. Вахитова с соавторами [2013] выявили увеличение конечного систолического размера у пациентов с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертензией.

Возможно, определенную роль в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка играют возраст и наличие избыточного веса у обследованных

женщин, о чем свидетельствовали выявленные нами прямые корреляции толщины МЖП в систолу и в диастолу с возрастом, а также ИМТс толщиной ЗСЛЖ в диастолу и МЖП в систолу.

RadondiN. с соавторами [2008] в ходе длительного исследования [CardiovascularHealthStady] показали, что уже через пять лет у лиц с субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ более 10 МЕ/л отмечалось увеличение ММЛЖ.

При оценке эхокардиологических показателей Скаржинская Н. С. С соавторами [2011] выявили, что у пациенток с АГ и пониженной функцией ЩЖ выявлены большие значения толщины МЖП и ЗСЛЖ, ИММЛЖ и ИОТС в диастолу, чем у женщин с АГ без патологии ЩЖ, что подтверждает роль гипотиреоза в ремоделировании сердечной мышцы.

В отличие от наших данных, Просянник В. И. и Серебрякова О. В. [2014] в своем исследовании выявили увеличение толщины и ЗСЛЖ, и МЖП, наряду с показателями ММЛЖ, ММЛЖ/рост и ИММЛЖ у пациентов с манифестным и осложненным гипотиреозом по сравнению с контролем, которые, по мнению авторов, зависели от тяжести заболевания. Так, масса миокарда левого желудочка у больных осложненной формой гипотиреоза на 76,9 % превышала таковую у здоровых лиц и на 34,5% у больных манифестной формой. Такие показатели, как ММЛЖ/рост и ИММЛЖ, у пациентов с осложненным гипотиреозом составили 173,3% и 159,9%, соответственно, по сравнению с контролем; а по сравнению с группой больных манифестной формой заболевания, соответственно, 133,6% и 130,4%. Такие существенные изменения толщины миокарда всего ЛЖ в этом исследовании, по-видимому, связаны с тяжелым (осложенным) течением гипотиреоза у обследованных. Причина увеличения сердца при гипотиреозе остается не до конца понятной. По данным ряда авторов [Серебрякова О. В., 2008; Килейников Д. В., Орлов Ю. А., Мазур В. В., Платонов Д. Ю., Мазур Е. С., 2011; Мазур Е. С., Килейников Д. В., Орлов Ю. А., Мазур В. В., Тимешов Т. Ю., 2012; Просяник В. И., Серебрякова О. В., 2014], речь не идет об одной только гипертрофии миокарда,

поскольку в этом случае врядли происходил бы столь быстрый ее регресс на фоне заместительной терапии. По их мнению, возможными факторами, влияющими на развитие кардиомегалии также могут быть уменьшение сократимости миокарда и удлинение его мышечныхволокон, увеличение объема интерстициальной жидкости, нарушение синтеза миозина и нарушение регуляции артериального давления. Так, поданным Мазур Е. С.исоавт. [2012] при компенсации тиреоидного статуса у больных первичным гипотиреозом снижается не только уровни САД и ДАД, объем внутриклеточной жидкости, но и показатель ИММЛЖ на 8,5 г/м².

На основании показателей ИММЛЖ и ИОТС у наших пациенток с гипотиреозом были выявлены следующие модели ремоделирования миокардаЛЖ: нормальная геометрия – у 39,3% женщин, концентрическая гипертрофия – у 42,85% пациенток, эксцентрическая гипертрофия – у 17,85%. Случаев концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ среди женщин с гипотиреозом выявлено не было. Похожие данные были получены и Килейниковым Д. В. С соавторами [2011], которые выявили у 52% больных концентрическую гипертрофию ЛЖ, нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование имели место у 48% больных первичным гипотиреозом. Скаржинская Н. С. с соавторами отметили, что у большинства пациенток с АГ и первичным клиническим гипотиреозом (71%) определялась концентрическая гипертрофия, реже выявлялись концентрическое ремоделирование (у 14,3%) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (у 4,7%). В то же время у женщин с первичным клиническим гипотиреозом без АΓ чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ – в 47% случаев и в 29% случаев – концентрическая гипертрофия ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ у данной группы выявлено не было.

В других работах преимущественно упоминается о наличии гипертрофии ЛЖ эксцентрического типа. Так, Е. Б. Кравец с соавторами [2009] выявили эксцентрическую ГЛЖ в 25,9% и 60% случаев соответственно при субклиническом и манифестном гипотиреозе соответственно у больных

аутоиммунным тиреоидитом. Незначительную и умеренную эксцентрическую гипертрофию миокарда описала в своей работе у 38% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом А. Ю. Лукушкина [2009].

Таким образом, у женщин с гипотиреозом более, чем в половине случаев, выявляются наименее благоприятные по прогнозу развития сердечнососудистых осложнений концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Согласно данным литературы концентрическая гипертрофия ЛЖ является наиболее неблагоприятным типом ремоделирования ЛЖ, при котором, вероятно, происходит пропорциональное увеличение, как мышечного, так и нтерстициальных компонентов миокарда, что способствует развитию сердечной недостаточности [RobertoM., Lang, MichelleB., RichardB., Devereux, etal., 2007; Васюк Ю. А., 2007]

Анализ объемных показателей ЛЖ показал достоверное увеличение только КСО, КДО значимо не изменялся. Это не совпадает с данными Свириденко и соавторов [2007], которые отмечают увеличение КДО, с достоверным его уменьшением после коррекции левотироксином. Соотношение КДО/ММЛЖ, хотя и недостоверно, было ниже, чем в контроле, т.е. наблюдалось увеличение массы левого желудочка при сохранении исходного объема полости в диастолу, что подтверждает наличие гипертрофии ЛЖ без признаков миокарда его дилатации. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ - % DS была достоверно снижена по отношению к контрольным показателям, из чего следует, что для женщин с гипотиреозом характерно нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Ряд авторов описывает нарушение локальной сократимости как наиболее раннее проявление функциональных нарушений сердечной мышцы у пациентов с субклиническим гипотиреозом [Лукушкина А. Ю., 2009; Некрасова Т. А., ЛеденцоваО. В., Стронгин Л.Г. идр. 2011; Мунир А. Р., Калягин А. Н., 2013; Леденцова О. В., 2013].

Как правило, увеличению левого предсердия и повышению давления в легочной артерии способствуют гипертрофия миокарда ЛЖ и возникающая в

дальнейшем дилатация его полости. Несмотря на отсутствие признаков дилатации ЛЖ у пациенток с гипотиреозом нами было выявлено достоверное по сравнению с контролем увеличение левого предсердия, что совпадает с данными ряда авторов [Кравец Е. Б., Идрисова Е. М., Дамдиндорж Д., Латыпова В. Н., 2009; Килейников Д. В., Орлов Ю. А., Мазур В. В., Платонов Д. Ю., Мазур Е. С., 2011; Вахитова З. Р., Мухетдинова Г. А., Фазыева Р. М., 2013]. Были установлены отрицательная корреляция уровня ЛПВП с ЛП/КДР, прямые корреляции ИМТ с объемом ЛП, ЛП/КДР, объемом ПЖ, а также соотношения ОТ/ОБ с объемом ЛП, что, видимо, может быть расценено как вклад дислипидемии и ожирения в ремоделирование миокарда.

Дилатация левого предсердия в результате нарушения процессов диастолического наполнения ЛЖ и снижения насосной функции сердца является одним из факторов риска развития сердечной недостаточности [Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. идр., 2013]. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с гипотиреозом наряду с начальными признаками ремоделирования миокарда ЛЖ присутствует увеличение объема ЛП, что может способствовать более раннему развитию у этих больных признаков сердечной недостаточности.

Мы не выявили у наших пациенток изменений в ПЖ относительно группы здоровых лиц, несмотря на то, что увеличение размеров ЛП неизбежно приводит к повышению давления в легочной артерии, длительная хроническая гипертензия в легочной артерии способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии ПЖ. В доступной нам литературе мы также не встретили упоминаний об изменении ПЖ при гипотиреозе.

Ремоделирование миокарда ЛЖ способствует развитию его дисфункции. У женщин с гипотиреозом была выявлена достоверно низкая ФВ по сравнению с контролем, которая отрицательно коррелировала с длительностью гипотиреоза.

Нужно отметить, что ФВ у пациенток с гипотиреозом, хотя и была ниже контроля, однако соответствовала показателям нормы. Эти данные совпадают с

результатами, полученными в работе Кравец Е. Б. с соавт. [2009] которые указывают на уменьшение ФВ у больных с АИТ в фазу субклинического гипотиреоза на 15,4%, а при манифестном гипотиреозе — на 25,2% в сравнении с группой контроля. Кроме того, имели место статистически значимые различия между группами. В то же время Лукушкина А. Ю. [2009], Вахитова 3. Р. с соавт. [2013] сообщают об отсутствии снижения ФВ у пациентов гипотиреозом.

Дилатация левого предсердия в результате нарушения процессов диастолического наполнения ЛЖ и снижения насосной функции сердца является одним из факторов риска развития сердечной недостаточности [Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. идр., 2013]. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с гипотиреозом наряду с начальными признаками ремоделирования миокарда ЛЖ присутствует увеличение объема ЛП, что может способствовать более раннему развитию у этих больных признаков сердечной недостаточности.

Мы не выявили у наших пациенток изменений в ПЖ относительно группы здоровых лиц, несмотря на то, что увеличение размеров ЛП неизбежно приводит к повышению давления в легочной артерии, длительная хроническая гипертензия в легочной артерии способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии ПЖ. В доступной нам литературе мы также не встретили упоминаний об изменении ПЖ при гипотиреозе.

Ремоделирование миокарда ЛЖ способствует развитию его дисфункции. У женщин с гипотиреозом была выявлена достоверно низкая ФВ по сравнению с контролем, которая отрицательно коррелировала с длительностью гипотиреоза.

Нужно отметить, что ФВ у пациенток с гипотиреозом, хотя и была ниже контроля, однако соответствовала показателям нормы. Эти данные совпадают с результатами, полученными в работе Кравец Е. Б. с соавт. [2009] которые указывают на уменьшение ФВ у больных с АИТ в фазу субклинического гипотиреоза на 15,4%, а при манифестном гипотиреозе — на 25,2% в сравнении

с группой контроля. Кроме того, имели место статистически значимые различия между группами. В то же время Лукушкина А. Ю. [2009], Вахитова 3. Р. с соавт. [2013] сообщают об отсутствии снижения ФВ у пациентов гипотиреозом.

В своей диссертации Рыбчинская И. И. [2011] сообщает, что соотношение пиковых скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А) трансмитрального диастолического потока особенно существенно изменялось в группе пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с гипотиреозом.

По данным Швед Н.И. и соавт. [2014] у больных стенокардией напряжения в сочетании с гипотиреозом наиболее часто диагностировали диастолическую дисфункцию левого желудочка, главным образом ее псевдонормальный тип.

Скаржинская Н.С с соавт. [2011] отмечают, что динамика показателей диастолической функции ЛЖ позволяет судить о развитии диастолической дисфункции ЛЖ по гипертрофическому типу у женщин с артериальной гипертензией И первичным клиническим гипотиреозом. Нарушения диастолического наполнения по нормальному и гипертрофическому типу у 56,9% больных гипотиреозом выявили в своей работе Просяник В.И и Серебрякова О.В. [2008]. Подобные изменения у женщин с первичным клиническим гипотиреозом встречаются и в работах других исследователей Гаркунова Л.В., Аметов А.С., 2004; Рыбчинская И. И., 2011; Бланкова З.Н., АгеевФ.Т., СереденинаЕ.М., РябцеваО.Ю., СвиридаО.Н., Иртуганов Н.Щ., 2014;].

Выявленная нами отрицательная корреляция между диастолической функцией и возрастом пациенток, совпадаютс данными полученными в работе Никонорова И.В. и КозыреваО.А. [2012]. По их мнению, это может быть объяснено возрастным ремоделированием сердца и нарушением релаксации левого желудочка. По данным Сукмановой И.А[2010] хронической сердечной недостаточности с диастолической дисфункцией у женщин старше 50 лет

способствуют по сути те же механизмы, что и при формировании сердечной патологии при гипотиреозе - ухудшение функции эндотелия, снижение метаболизма в кардиомиоцитах и активности ионообменных белков, нарушение проницаемости клеточных мембран с формированием отеков. Способствуют диастолической дисфункции и инволюционные особенности молекулярного фенотипа кардиомиоцитов, ранняя активация апоптоза и скорость изменения динамики ионов кальция в миокарде[Гургенян С.В.и др., 2014;ОвчинниковА.Г., СвиридаО.Н., АгеевФ.Т., 2011].

Нами не было выявлено взаимосвязи диастолической дисфункции и степени компенсации гипотиреоза, хотя в большинстве проанализированных нами литературных источников авторы сообщают об отрицательной корреляции уровня ТТГ и диастолической дисфункции [Никонорова И.В., Козырев О.А., 2012;Овчинников А.Г., 2011;BiondiB., 2012].

Диагностика диастолической дисфункции левого желудочка на ранних этапах достаточно трудна, потому что вначале эта патология сопровождается малосимптомным течением [КамышниковаЛ. А., ЕфремоваО. А., 2009].

Таким образом, у больных гипотиреозом имеются факторы риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипоадипонектинемия, снижение витамина $Д_{3}$, что необходимо учитывать при обследовании и лечении больных.

Выводы:

- 1. Y женщин c гипотиреозом на фоне андроидного распределения жировой ткани выявлено увеличение индекса инсулинорезистентности относительно контроля и компенсаторная гиперинсулинемия. Снижение чувствительности К инсулину способствует развитию атерогенной дислипидемии и атеросклероза при этом заболевании, о чем свидетельствует корреляция HOMA-IR толщиной КИМ (r=0,475p=0,012).
- 2. У пациенток с гипотиреозом, как леченным, так и впервые выявленным установлена атерогенная дислипидемия: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП. Компенсация заболевания не приводит к нормализации липидного обмена.
- 3. У больных с гипотиреозом выявлена гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипоадипонектинемия. Изменение содержания этих адипокинов при сниженной функции щитовидной железы влияет на развитие атерогенной дислипидемии, что подтверждается прямыми корреляциями лептина и резистина и обратной адипонектина с показателями жирового обмена.
- 4. Содержание 25-ОНД₃ у пациенток с манифестным гипотиреозом снижено. Минимальная концентрация 25-ОНД₃ выявлена при декомпенсированном заболевании.
- 5. У женщин с манифестным гипотиреозом выявлена гипертрофия левого желудочка и левого предсердия, диастолическая дисфункция. На процесс ремоделирования миокарда влияет гипоадипонектинемия, дислипидемия, возраст.

Практические рекомендации:

- 1. Пациенты с гипотиреозом должны наблюдаться эндокринологом и кардиологом для достижения целевых значений показателей липидного спектра и раннего выявления признаков ремоделирования миокарда.
- 2. Гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипоадипонектинемия, дислипидемия, инсулинорезистентностьу больных гипотиреозом являются факторами риска развития атеросклероза и сердечнососудистых заболеваний.
- 3. Рекомендовать врачам определять у женщин с гипотиреозом содержание витамина $Д_3$ и при его снижении включать в программу лечения препараты витамина $Д_3$.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования имеют важное научно — практическое значение в понимании патогенеза первичного манифестного гипотиреоза и включают в себя следующие направления: изучение содержания других адипокинов (апелина, висфатина) и взаимосвязи их с гормонально — метаболическими показателями при этом заболевании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтшулер, Н.Э. Роль гормонов жировой ткани в развитии кардиоваскулярных заболеваний у женщин ссубклиническим гипотиреозом: автореф. дис. ...канд. мед.наук : 14.00.02 / Альтшулер Натаван Эльшад. – Москва, 2012. – 25 с.

- Альтшулер, Н. Э. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидногообмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н.Э. Альшулер, Н.А. Петунина, А.П. Николаев и соавт. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2011. Т.7, №3. С. 53-58.
- 3. Аметов, А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. М.: OOO «Медицинское информационноеагенство», 2012. 544с.
- 4. Балаболкин, М.И. Фундоментальная и клиническая тиреодология / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. М.: ОАО Издательство «Медиана», 2007. 816 с.
- 5. Балаболкин, М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. М.: Медицинское информационноеагентство (МИА), 2008. 751 с.
- Беловол, А. Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии / А. Н. Беловол, И. И. Князькова. // Серцеванедостатність. 2012. № 1. С. 24–39.
- 7. Бланкова, З.Н. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова, Ф.Т. Агеев, Е.М. Середенина и соавт. // Русский медицинский журнал.- 2014. № 13. С.980-986.
- Боева, Л.Н. Лептин и адипокины натощак и после глюкозной нагрузки у женщин с гипертиреозом / Л.Н. Боева, М.В. Екимова, С.А. Догадин // Сиб. медицинскоеобозрение. 2012. №1. С. 11-13.
- 9. Болезни щитовидной железы. Пер. сангл./ Под ред. Л.И. Бравериана. М.: Медицина, 2000 432 с.
- 10. Будневский А.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистой патологии / А.В. Будневский, М.Ю. Каверзина, А.А. Феськова // Врач-аспирант. 2014. Т.64,№3 С.47-52.

- 11. Будневский, А.В. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии / А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Е.С. Дробышева и соавт. // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, №1. С. 13-17.
- 12.Буркутбаева, М.М. Эндокринные дизрапторы: возможные причины взаимосвязи субклинического гипотиреоза и гиперлептинемии / М.М. Буркутбаева, А.В. Роженцева, В.И. Булатов // Успехи современногоестествознания. Материалы конференции. 2013. №8. с.39.
- 13. Бутрова, С.А. Адипоцитокины: резистин и фактор некрозаопухоли-α у мужчин сабдоминальным ожирением / С.А. Бутрова, Е.В. Ершова, А.В. Ильин // Ожирение и метаболизм. 2007. Т.4. С. 30-33.
- 14.Васюк, Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографическогоисследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН / Ю.А. Васюк. // Сердечная недостаточность. 2007. Т.4, №2. С. 107-110.
- 15.Васюкова, О.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки / О.В. Васюкова, А.В. Витебская // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, №3. С. 8-12.
- 16.Вахитова, З.Р. Сравнительная оценка факторов риска при артериальной гипертензии в сочетании с гипотиреозом / З.Р. Вахитова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазыева. //Практическая медицина. 2013. № 6 (75).- С.163-166.
- 17. Вербовой, А.Ф. Заболевания щитовидной железы у людей пожилого возраста / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева. Самара: СамГМУ Гериатриический науч.-практ. центр, 2009.— 48 с.
- 18.Вербовой, А.Ф. Метаболический синдром: Научно-практическое пособие / А.Ф. Вербовой. Самара, 2010. 48 с.
- 19.Вербовой, А.Ф. Гипотиреоз / А. Ф. Вербовой // Терапевт №12, 2011. с.22 26.

- 20.Вилков, В.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при гипотиреозе в популяциях Российской Федерации и США / В.Г. Вилков, С.А. Шальнова, А.О. Конради и соавт. // Профилактическая медицина. 2016. Т.19, №3. 19-23.
- 21. Волкова, А.Р. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, С.В. Дора и соавт. // Вестник Российской военномедицинской академии. 2014. Т. 46, № 2. С. 32–35.
- 22.Волкова, А.Р. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечнососудистого риска у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ...док. мед.наук: 14.01.02 / Волкова Анна Ральфовна. — Сенкт-Петербург, 2016. — 37 с.
- 23. Гаркунова, Л.В. Состояниесердечнососудистой системы у больных гипотиреозом в пожилом возрасте / Л.В. Гаркунова, А.С. Аметов. // Терапевтический архив. 2004. № 12. С. 97–99.
- 24. Гончаров, Н.П. Содержание лептина, С19-, С21- стероидных гормонов и инсулина в крови у мужчин с нарушениями репродуктивной функции / Н.П. Гончаров, М.В. Корякин, Г.В. Кация и соавт. // Проблемы эндокринологии. 2003. №5. С.17-20.
- 25. Гургенян, С.В. Структурное и функциональное ремоделированиесердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии / С.В. Гургенян, К.Г.Адамян, С.Х.Ватинян,К.Г. Никогосян, П.А.Зелвеян // Российский кардиологический журнал. 2011. №2. С.17-21.
- 26. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клиническиеаспекты./ Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко М.: Изд-во «МИА», 2006. 465 с.
- 27. Дедов, И.И. Эндокринология. Учебник: для студентов медицинских вузов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432 с.

- 28.Долгих, Ю.А. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у юношей сожирением, манифестировавшим в пубертатный период: дис. ...канд. мед.наук: 14.00.02 / Долгих Юлия Александровна. Самара, 2013. 111 с.
- 29. Драпкина, О.М. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. Т.15, №2. С.21-30.
- 30.Ефремова, О.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности / О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова. //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.-2009.-Т 67, №8.- С. 12-24.
- 31.Захарова, С.М. Ожирение и гипотиреоз / С.М. Захарова, Л.В. Савельева, М.И.Фадеева // Ожирение и метаболизм. 2013. № 2. С. 54-58.
- 32.Каронова, Т.Л. Роль 25-гидроксивитамина Д в регуляции углеводногообмена у женщин с избыточным весом / Т.Л. Каронова, Е.А. Баженова, Е.П. Михеев и соавт. // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2010. №5. С.35-39.
- 33. Каронова, Т.Л. Влияние дефицита витамина D₃ на показатели углеводногообмена у женщин с избыточным весом / Т.Л. Каронова // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. Т.2, №39. С.39-42.
- 34. Килейников, Д.В. Анализ распространенности патологии щитовидной железы в тверском регионе. / Д.В. Килейников, А.Г. Иванов // Тверской медицинский журнал. 2013. №1. С. 38-46.
- 35.Килейников, Д.В. Влияние компенсации тиреоидногостатуса на функциональноесостояниесердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом / Д.В. Килейников, Д.Г. Семенычев, В.В. Мазур В.В. и соавт. // Терапевт. 2014. №1. С. 25-30.
- 36.Килейников, Д.В. Влияние терапии левотироксином на центральную гемодинамику и толерантность к физической нагрузке у больных

- манифестным гипотиреозом / Д.В. Килейников, Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Ю.А. Орлов // Терапевт. 2016. №7. С. 12-16.
- 37. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей / А.Н. Климов. — СПб.: Питер, 1999. — 501с.
- 38. Кодолова, Ю.В. Влияние компенсации субклинического гипотиреоза насердечно-сосудистые факторы риска и гемодинамику левого желудочка у лиц, страдающих избыточной массой тела // Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса, 9-11 декабря 2007. М., 2007. С.149.
- 39. Кононенко, И.В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать / И.В.Кононенко, Е.В. Суркова, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. 1999. №2. С. 36-41.
- 40.Кравец, Е.Б. Эхокардиографическиеособенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходеаутоиммунного тиреоидита / Е.Б. Кравец, Е.М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, В.Н. Латыпова.// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2009. Т.5, №2. С. 45-50.
- 41. Леденцова, О.В. Патогенетические аспекты диастолической дисфункции у больных ссубклиническим гипотиреозом и эффект заместительной терапии: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.00.02 / Ольга Владимировна Леденцова. Санкт-Петербург, 2014. 25 с.
- 42. Лукушкина, А.Ю. Функциональные нарушения миокарда у женщин ссубклиническим гипотиреозом по результатам тканевой допплерографии / А.Ю. Лукушкина. //Казанский медицинский журнал. 2009. Т.90, № 5. С.675-679.
- 43. Лупанов, В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // Русский медицинский журнал. 2003. №6. с.23-28.
- 44. Мадиярова, М.Ш. Особенности клинической картины, показателей качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом

- разной этиологии / М.Ш. Мадиярова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев В.В. и соавт. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. №1. C.44-54.
- 45.Мадиярова, М.Ш. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы / М.Ш. Мадиярова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев В.В// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015. Т.11, №1. С.22-34.
- 46.Мазур, Е.С. К вопросу о патогенезеартериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом / Е.С. Мазур, Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов и соавт. // Артериальная гипертензия. 2012. Т.18, №1. С.58-61.
- 47. Мазур, Е.С. Сердечно-сосудистое сопряжение и толерантность к физической нагрузке у больных с первичным гипотиреозом / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Д.В. Килейников и соавт. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016. Т.12, №2. С.38-45.
- 48. Майоров, А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного лиабета 2 типа: дисс....д-ра мед.наук / А.Ю. Майоров Москва. 2009. 61 с.
- 49.Моргунова, Т.Б. Медико-социальныеаспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации / Т.Б. Моргунова, Ю.А. Мануйлова, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.-2010.- Т.6, № 2.- С.62-67.
- 50.Моргунова, Т.Б. Заместительная терапия гипотиреоза: факторы, влияющие на компенсацию / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. Т.2, №11. С.56-60.
- 51.Мунир, А. Р. Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом / А. Р. Мунир, А. Н. Калягин. // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 5. С.25-31.

- 52.Некрасова, Т.А. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова и соавт. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т.10, №2. С.16-21.
- 53.Никонорова, И.В. Эхокардиографическая картина у женщин с хронической сердечной недостаточностью и нарушенной функцией щитовидной железы / И.В. Никонорова, О.А. Козырев // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.ХІХ, №1. С.126-129.
- 54.Овчинников, А.Г. Состояние диастолической функции у пациентов с XCH, сохраненной систолической функцией левого желудочка и мерцательной аритмией / А.Г.Овчинников, О.Н. Свирида, Ф.Т. Агеев. // Сердечная недостаточность. 2011. №6. С.62-67.
- 55.Пашенцева, А.В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа: дис. ...канд. мед.наук: 14.00.02 / ПашенцеваАнна Владимировна. Самара, 2012. 104 с.
- 56.Петунина, Н.А. Болезни щитовидной железы / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 216 с.
- 57.Петунина, Н.А. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидногообмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н.А. Петунина, Н.Э. Альтшулер. // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.- 2013.- № 2.- С. 27-31.
- 58.Преображенский, Д.В. Современная терапия артериальной гипертензии. Рекомендации Европейскогообщества по гипертензии и Европейскогообщества кардиологов / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, А.В. Маренич и соавт. // Кардиология. −2003. №12. − С.91–103.

- 59.Просяник, В.И. Изменение эхокардиографических показателей у больных с дисфункцией щитовидной железы / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова // Забайкальский медицинский вестник. 2014. №2. –С.31-37.
- 60.Родионова, Т.И. Взаимосвязь инсулинорезистентности и маркеров хронического воспаления при первичном гипотиреозе / Т.И. Родионова, В.В. Самитин // Материалы IV Всероссийского тиреодологического конгресса. 2007. С.142.
- 61.Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. М.: МЕД-пресс-информ, 2007.-224 с.
- 62. Рыбчинская, И. И. Клинико-гемодинамические аспекты поражения сердца у больных артериальной гипертонией при послеоперационном гипотиреозе: автореф. диссдис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / И.И. Рыбчинская. Оренбург, 2011. 26с.
- 63. Скаржинская, Н.С. Структурнофункциональные характеристики левого желудочка у женщин сартериальной гипертензией и первичным гипотиреозом и их изменение на фоне медикаментозной терапии / Н.С. Скаржинская, А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко. // Проблемы женского здоровья. − 2011. − Т.6, № 4. − С.17-22.
- 64.Соломонова, Е. Жировая ткань и адипокины / Е. Соломонова, А. Вербовой. LAP.LambertAcademicPublishing, 2012. 115 с.
- 65. Сукманова, И.А. Метаболические нарушения и функция эндотелия при диастолической ХСН в разных возрастных группах / И.А. Сукманова, Д.Я. Яхонтов, Т.И. Поспелова. // Сердечная недостаточность. − 2010, №2. − С.116-119.
- 66. Танянский, Д.А. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилова и соавт. // Проблемы эндокринологии. 2009. Т.55, №3. С. 13-16.
- 67. Терещенко, И.В. Лептин и его роль в организме / И.В. Терещенко // Проблемы эндокринологии. 2001. №4. С.42-44.

- 68. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидимиология, диагностика, лечение / В.В. Фадеев. М.: Издательский дом Видар, 2005.- 240 с.
- 69. Фадеев, В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современностьи перспективы. / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012. Т. 8, № 3. С. 17-29.
- 70.Хеннесси, Дж.В. Диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов. / Дж.В.Хеннесси, Р. Эспаиллатр // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. Т.14, №1. С. 11-25.
- 71.Шарма, Э.К.Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: факторы, механизмы и дальнейшие перспективы / Э.К Шарма, Р. Арья, Р. Мехта, Р. Шарма, А.К. Шарма // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2014. №3(8). С. 63-73.
- 72.Шварц, В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. 2009. №1. С. 38-39.
- 73. Швед, Н.И.Типы диастолической дисфункции левого желудочка у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипотиреозом / Н.И. Швед, И.Б. Припхан, И.В. Беркасова, В.А. Валеева. // Сетевое издание «Медицина и образование в Сибири». №2 2014. URL: http://www/ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1350.
- 74.Шишкин, А.Н. Влияниеожирениянаремоделированиемиокардауженщинвперименопаузу / А.Н.Шишкин, Н.В. Худяков, Н.В. Темная, В.В.Смирнов // ВестникСанкт-Петербургскогоуниверситета. Медицина. 2013. №4.- С. 13-22.
- 75. Эндокринология. Национальноеруководство. Краткоеиздание / подред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.

- 76. Abbasi, F. Discrimination between obesità and insulin resistance in the relationship with adiponectin / F. Abbasi, J.W. Chu, C. Lamendola et al. // Diabetes. 2004. Vol. 53. P. 585-590.
- 77. Abedin, M. Relatione of the osteoprotegerine to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study) / M. Abedin, T. Omland, T. Ueland et al. // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99, ¹4. P. 513-518.
- 78.Aksoy, D.Y. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy / D.Y. Aksoy, N. Cinar, A. Harmanci et al. // Med Sci Monit. 2013. Vol. 22, ¹19. P.210-5.
- 79.Al-Daghri, N. Serum resistin is associated with C-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population / N. Al-Daghri, R. Chetty, P.G. McTernan et al. // Cardiovasc. Diabetol. 2005. №5. P. 10.
- 80.Aljohani, N.J. Differences and associations of metabolic and vitamin D status among patients with and without sub-clinical hypothyroid dysfunction / N.J. Aljohani, N.M. Al-Daghri, O.S. Al-Attas et al. // BMC Endocr Disord. –2013. Vol. 13. P. 31.
- 81.Altinova, A.E. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism / A.E. Altinova, F.B. Törüner, M. Aktürk et al. // Clin Endocrinol [Oxf]. 2006. Vol. 65, №4. P. 530-535.
- 82. Anete, A.S. Leptin, gut and food intake / A.S. Anete, Z.Q. Shi, C.-S. Yuan // Biochem. Pharmacol. − 2002 − Vol.63, №9. P.1579-1583.
- 83.Anker, S.D. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure / S.D. Anker, P. Ponikowski, S. Varney et al. // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1756-1762.
- 84.Aragão, C.N. Effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on serum adiponectin / C.N. Aragão, L.L. Souza, A. Cabanelas et al. // Metabolism. 2007. Vol. 56, №1. P. 6-11.

- 85.Asvold, B.O. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T.I. Nilsen et al. // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 156(2). P. 181–186 (33).
- 86. Asvold, B.O. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT Study in Norway / B.O. Asvold, T. Bjøro, C. Platou et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). − 2012. − Vol. 77, №6. − P. 911- 917.
- 87.Baig, M. Serum leptin level in hypothyroidism males / M. Baig, A. Azhar, P. Zaidi, S. Kamal et al. // J. Coll. Physicians Surg. Park. − 2005. − Vol. 15, №12. − P. 757-760.
- 88.Bakker, S.J. The relation between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects / S.J. Bakker, J.C. ter Maaten, C. Popp-Snijders et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 1206-1211.
- 89.Banerjee, R.R. Resistin: molecular history and prognosis / R.R. Banerjee, M.A. Lizar // J. Mol. Med. 2003. Vol.81. P.218-226.
- 90.Beltowski, J. Leptin decreases plasma paraoxonasel (PON1) actibity and induces oxidatizestases: the possible nobel mechanism for proaterogenic effect of chronic hyperleptinemia / J. Beltowski, G. Wojcicka, A. Jamroz // Aterosclerosis. -2003. Vol. 170. P. 21-29.
- 91.Beckers, S. Analysis of genetic variations in the resistin gene shows no associations with obesity in women / S. Beckers et al. // Obesity. -2008. Vol. 16. P. 905-907.
- 92.Bohdanowicz-Pawlak A., Milewicz A., Jedrzejuk D., Szymczak J.&Arkowska A. Vitamin D serum levels and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. WroclawMedicalUniversity, Wroclaw, Poland. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) P331/Endocrine Abstracts (2012) Vol 29.

- 93.Bonneau, G.A. Adiponectin and waist circumference as predictors of insulinresistance in women / G.A. Bonneau, W.R. Pedrozo, G. Berg // Diabetes Metab Syndr. 2014. Vol. 8, № 1. P. 3-7.
- 94.Bossowski, A. Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders / A. Bossowski, B. Sawicka, M. Szalecki et al. // J Pediatr Endocrinol Metab. 2010. Vol. 23(4). P. 369-77.
- 95.Boucher, B.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? / B.J. Boucher // Dermatoendocrinol. 2012. Vol. 4. P. 212-24.
- 96.Bray, G.A. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk / G.A. Bray, M.B. Clearfield, D.J. Fintel et al. // Clin. Cornestrone. − 2009. − №9(4). − P. 30-40; discussion 41-2.
- 97. Bruun J.M. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans / J.M. Bruun, A.S. Lihn, C. Verdich et al. // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003. Vol. 285. P. E527–E533.
- 98.Caixàs, A. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters / A. Caixàs, R. Tirado, J. Vendrell et al. // Clin Endocrinol (Oxf). 2009. Vol. 71, ¹5. P. 733-8.
- 99. Cappola, A. Hypothyroidism and atherosclerosis / A. Cappola, P. Lanenson // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 2438–2440.
- Ceddia, R.B. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells / R.B. Ceddia, R. Somwar, A. Maida et al. // Diabelogia. 2005. Vol. 48. P. 132-139.
- 101. Cerbone, M. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism / M. Cerbone, D. Capalbo, M. Wasniewska et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99, ¹8. P. 2697-703.

- 102. Chailurkit, L. High vitamin D status in younger individualsis associated with low circulating thyrotropin / L.Chailurkit, W. Aekplakorn, B. Ongphiphadhanakul //Thyroid. 2013. Vol. 23, №1. P. 25–30.
- 103. Chiu, K.C. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction / K.C. Chiu, A. Chu, V.L. Go et al. // Am J Clin Nutr. 2004. Vol. 79. P. 820-825.
- 104. Clyde, P.W. Combined levothyroxine plus liothyrozine compared to levothyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism / P.W. Clyde, A.E. Hazari, E.S. Getka et al. // JAMA. 2003. Vol. 290, №22. P. 2952-2958.
- 105. Curat, C.A. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin / C.A. Curat, A. Bouloumie et al. // Diabetologia. 2006. Vol.49. P.744-747.
- 106. Després, J.P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk / J.P. Després, I. Lemieux, J. Bergeron et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008. Vol. 28. P.1039–1049.
- 107. van Dielen, F.M.H. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals / F.M.H. van Dielen, Veer Cvan't, A.M. Schols et al. // Int. J. Obesity. 2001. Vol. 25, 12. P.1759-1766.
- 108. Dua, A. Leptin: a significant indicator of total body fat but not of visceral fat and insulin insensitivity in African-American women / A. Dua, M.I. Hennes, R.G. Hoffman et al. // Diabetes. − 1996. − Vol.45, №11. − P.1635-1637.
- 109. Diez J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy / J.J. Diez // J. Gerontol a boil sci med sci. – 2002. – Vol. 57, №5. – P. 315-320.

- 110. Effraimidis, G. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players / G. Effraimidis, W. M. Wiersinga // Eur J Endocrinol. 2014. Vol. 170, №6. R241-252.
- 111. Eke Koyuncu, C. Serum resistin and insulin-like growth factor-1 levels in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism / C. Eke Koyuncu, S. Turkmen Yildirmak, M. Temizel et al. // J Thyroid Res. 2013. Article ID 306750. 6 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2013/306750.
- Erem, C. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism /
 C. Erem, H. Kavgaci, H.O. Ersoz et al. // Int. J. Clin. Pract. 2003. Vol. 57.
 № 2. P. 78-81.
- 113. Erkan, G. The evalution of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study / G. Erkan, A.F. Erkan, M. Cemri et al. // J. Thyroid. Res. 2011. Article ID 654304. 7 pages. http://dx.doi.org/10.4061/2011/654304.
- 114. Farbid, M.S. Association of adiponectin ar resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidemL / M.S. Farbid, T.W.Ng, D.C. Chan et al. // Diabetes Obes. Metab. 2005.- Vol.7.- №4.-P. 406-413.
- 115. Fallo, F. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome / F. Fallo, A. Scarda, N. Sonino et al. // Eur J Endocrinol. 2004. Vol. 150. P. 339-344.
- 116. Fillipsson, H. An in vivo Study of the Direct Response of Recombinant Human THC in serum levels Adipocytokines / H. Fillipsson, E. Nystöm, G. Johansson et al. // Thyroid. 2007. Vol. 17. P. 45.
- 117. Frankel, D.S. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study / D.S. Frankel, R.S., Vasan R.B., D'Agostino R. Sr. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. 53 (9). P.754-762.
- 118. Fu, Y. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation / Y. Fu, N. Luo, R.L. Klen et al. // J. Lipid. Res. -2005. Vol. 46, N27. P.1369-79.

- 119. Furukawa, S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M Shimabukuro et al. // J. Clin. Investigation. - 2004. - Vol. 114, № 12. - P. 1752–1761.
- 120. Galic, S., Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G. R. Steinberg // Mol Cell Endocrinol. 2010. Vol.316. P.129–139.
- 121. Gao, N. Carotid intima_media thicknessin patients with subclinical hypothyroidism: A meta_analysis / N. Gao, W. Zhang, Y.Z. Zhang et al. // Atherosclerosis. 2013. Vol. 227, №1. P. 18–25.
- 122. Girod, J.P. The metabolic syndrome as a visious cycle: does obesity beget obesity? / J.P. Girod, D.J. Brotman // Med. Hypotheses. 2003. Vol.60. №4. P. 584-589.
- 123. Grober, U. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare / U. Grober, J. Spiz, J. Reichrath et al. // Dermatoendocrinol. 2013. Vol. 5, №3. P. 331-347.
- 124. Grzywocz, P. Adipokines and endothelial dysfunction in acute myocardial infarction and the risk of recurrent cardiovascular events / P. Grzywocz , K. Mizia-Stec, M. Wybraniec et al. // J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015. Vol. 16, №1. P. 37-44.
- 125. Guzel, S. Visfatin, Leptin, and TNF-α: Interrelated Adipokines in Insulin-Resistant Clinical and Subclinical Hypothyroidism / S. Guzel, A. Seven, E.C. Guzel et al. // Endocr Res. 2013. Jan 16. (Epub ahead of print)
- 126. Guzik, T.J. Adipocytokines novel link » between inflammation and vascular function? / T.J. Guzik, D. Mangalat, R. Korbut. // J.Physiol. Pharmacol. 2006.- Vol.57, №4.-P. 505-228.
- 127. Halleux, C.M. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue / C.M. Halleux, M. Takahashi, M.L. Delporte et al. // Biochem Biophys Res Comun. 2001. Vol. 288. P. 1102-1107.
- 128. Heilbronn, L.K. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in noobese, obese, and obese diabetic subjects / L.K.

- Heilbronn, J. Rood, L. Janderova et al. // J.Clin.Endocrinol. and Metab. 2004 Vol.89,№4. P.1844-1848
- 129. Hivert, M.F. Associations of adiponectin, resistin, and TNF (alpha) with insulin resistance / M.F. Hivert, J.B. Meigs et al. // J.Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol.93 (8). P.3165-3172.
- 130. Hong, S.J. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic funktion and left ventricular mass index / S.J. Hong, C.G. Park, H.S. Seo et al. // Blood Press. 2004. Vol. 13. P. 236-242.
- 131. Hopkins, T.A. Adiponectin actions in the cardiovascular system / T.A. Hopkins, N. Ouchi, R. Shibata et al. // Cardiovascular Research .- 2007. Vol. 74. P. 11-18.
- Hu, E. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity /
 E. Hu, P. Liang, B.M. Spigelmann // J Biol Chem. 1996. Vol. 271. P. 10697-10703.
- 133. Iacobellis, G. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women / G. Iacobellis, M.C. Ribaudo, A. Zappaterreno et al. // Clin. Endocrinol. 2005. Vol. 2. P. 487-91.
- 134. Iacoviello, M. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients / M. Iacoviello, P. Guida, E. Guastamacchia et al. // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14, №26. – P. 2686–2692.
- 135. Iglesias, P. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function / P. Iglesias, P. Alvarez Fidalgo, R. Codoceo et al. // Clin Endocrinol (Oxf). − 2003. − Vol. 59, №5. − P. 621-9.
- 136. Iqbal, N. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans / N. Iqbal, P. Seshadri, L. Stern et al. // Eur.Rev.Med. and Parmacol. Sci. 2005. Vol. 9, №3. P. 161-165.
- 137. Iqbal, A. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects

- with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study / A. Iqbal, R. Jorde, Y. Figenschau // J. Intern. Med. 2006. Vol. 260. P. 53.
- 138. Iwashima, Y. Hypoadinopectinemia is an independent risk factor for hypertension / Y. Iwashima, T. Katsuya, K. Ishikawa et al. // Hypertension. 2004. Vol. 43. P. 1318-1323.
- 139. Jiang, Sun-fang. Yixue ban / Sun-fang Jiang, Xin Gao, Zhi-qiang Lu et al. // J. Fudan Univ. Med. Sci. 2002. Vol. 29, №4. P. 290-293.
- 140. Jono, S. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease / S. Jono, Y. Ikari, A. Shioi, K. Mori et al.// Circulation.- 2002.- Vol.106.-P. 1192-1194.
- 141. Kaplan, O. Unchanged serum adipokine concentrations in the setting of short-term thyroidectomy-induced hypothyroidism / O. Kaplan, A.K. Uzum, H. Aral et al. // Endocr Pract. 2012. Vol. 18, №6. P. 887-93.
- 142. Kazumi, T. Serum adiponectin is aassociated with high-density lipoprotein, cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men / T. Kazumi, A. Kawaguchi, T. Hirano et al. // Metabolism. 2004. Vol. 53. P. 589-593.
- 143. Kendrick, J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease In the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick, G. Targher, G. Smit et al. // Atherosclerosis. 2009. Vol. 205, №1. P. 255-260.
- 144. Kern, P.A. Adiponectin expression from human adipose tissue: Relation to obesity, insuline resistance, end tumor necrosis factor- expression / P.A. Kern, G.B. Di Gregorio, T. Lu et al. // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 1779-1785.
- 145. Kershaw, E.E. Adipose Tissue as an Endocrine Organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // J.Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol.89. P.561-564.
- 146. Kim K.H. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation / K.H. Kim, K. Lee, Y.S. Moon et al. // J.Biol.Chem. 2001. Vol. 276. P.11252-11256.

- 147. Kojima, S. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma / S. Kojima, T. Funahashi, H. Maeuyoshi et al. // Thromb Res. 2005. Vol. 115. P. 483-490.
- 148. Kokkinos, A. Possible implications of leptin, adiponectin and ghrelin in the regulation of energy homeostasis by thyroid hormone / A. Kokkinos, I. Mourouzis, D. Kyriaki et al. // Endocrine. 2007. Vol. 32, №1. P. 30-2.
- 149. Kota, S.K. Hypothyroidism in metabolic syndrome / S.K. Kota, L.K. Meher, S. Krishna et al. // Indian J Endocrinol Metab. 2012. Vol. 16(Suppl 2). S332-333.
- 150. Kowalska, I. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy / I. Kowalska, J. Borawski, A. Nikołajuk et al. // Endocrine. 2011. Vol. 40, №1. P. 95-101.
- 151. Krassas, G.E. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters / G.E. Krassas, N. Pontikides, K. Loustis et al. // J Endocrinol Invest. − 2006. − Vol. 29, №7. − P. 606-12.
- 152. Krysiak, R. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Levels in Non-Lactating Women with Post-Partum Thyroiditis: The Effect of l-Thyroxine Treatment / R. Krysiak, B. Kowalska, B. Okopien // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 Nov 14. (Epub ahead of print).
- 153. Kumada, M. Association of hypoadinopectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuj et al. // Arterioscler Thromb Vesc Biol. 2003. Vol. 23. P. 85-89.
- 154. Kunnari, A. Higch plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitivi C-reactive protein and leukocytes / A. Kunnari, O. Ukkola, M. Päivänsalo et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, ¹7. P. 2755-2760.

- 155. Lacquemant, C. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus / C. Lacquemant, P. Froguel, S. Lobbens et al. // Diabet Med. 2004. Vol. 21. P. 776-781.
- 156. Roberto М.Рекомендации Lang, no количественнойоценкеструктурыифункциикамерсердца /Roberto M.Lang, Michelle Bierig, Richard В. al. Devereux, et // Российский кардиологический журнал. – 2012. - №3 (95). Приложение 1. -28 c.
- 157. Leal-Cerro, A. Influence of cortisol status on leptin secretion / A. Leal-Cerro, A. Soto, M.A. Martinez et al. // Pituitary. 2001. Vol. 4, №1-2. P.111-116.
- 158. Lee, J.H. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulinresistant, and diabetic subjects / J.H. Lee, J.L. Chan, N. Yiannacouris et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. − 2003. №88. − P. 4848-4856.
- 159. Leinninger, G.M. Lateral thinking about leptin: a review of leptin action via the lateral hypothalamus / G.M. Leinninger // Physiol. Behav. 2011. Vol. 104, №4. P. 572-581.
- 160. Li, L. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-r expression induced by leptin; inhititory effect of metformin / L. Li, J.C. Mamputu, N. Wiernsperger et al. // Diabetes. 2005. Vol. 54. P.2227-2234.
- 161. Lieb, W. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals / W. Lieb, L.M. Sullivan, T.B. Harris et al. // Diabetes Care. − 2009. − Vol. 32, №4. − P. 612–16.
- 162. Mackawy, A.M. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease / A.M. Mackawy, B.M. Al-Ayed, B.M. Al-Rashidi // Int J Health Sci (Qassim). 2013. Vol. 7, №3. P. 267-275.

- 163. Maeda, K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant gene transcript 1) / K. Maeda, K. Okubo, I. Shimimura et al. // Biochem Biophys Res Commun. 1996. Vol. 221. P. 286-289.
- 164. Magni, P. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: Relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference / P. Magni, A. Liuzzi, M. Ruscica et al. // Clin. Endocrinol. 2005. Vol. 62, №2. P. 189-196.
- 165. Maingrette, F. Leptin increases lipoprotein liposesecreation by macrophages:inzolement of oxidatize stress and proteinkinase C / F. Maingrette, G. Ranier // Diabetes. 2003. Vol. 52. P.2121-2128.
- 166. Mamtani, M. Increased waist circumference is independently associated with hypothyroidism in Mexican Americans: replicative evidence from two large, population-based studies / M. Mamtani, H. Kulkarni, T.D. Dyer et al. // BMC Endocr Disord. 2014. Vol.14. P. 46.
- 167. Mansournia, N. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis / N. Mansournia, M.A. Mansournia, S. Saeedi et al. // J. Endocrinol. Invest. 2014. Mar.
- 168. Marzullo, P. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants / P. Marzullo, A. Minocci, M.A. Tagliaferri et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2010. Vol. 95, №8. P. 3965-72.
- Matsuda, M. Role of adiponectin in pretentingvascularaxis / M. Matsuda, J. Shinromura, M. Sata et al. // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277, №40. P. 37487-37491.
- 170. Matsuzawa, Y. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara // Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 2004. Vol.24. P. 29-33.

- 171. Mazaheri, T. Insulin resistance in hypothyroid patients under Levothyroxine therapy: a comparison between those with and without thyroid autoimmunity / T. Mazaheri, F. Sharifi, K. Kamali // J Diabetes Metab Disord. 2014. Vol. 13, №1. P. 103.
- 172. Mazaki-Tovi, M. Increased serum concentrations of adiponectin in canine hypothyroidism / M. Mazaki-Tovi, S.K. Abood, A. Kol et al. // Vet J. 2014 Dec. 12. (Epub ahead of print).
- 173. Melone M., Discovery of a new role of v human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptorsuppression mediated in part by protein comertasesubtilisin / M. Melone, L. Wilsie, O. Palyha et al.// Jomal of the American College of Cardiology. − 2012.- №59 (19).-P. 1697-1705.
- Mende C.W. Obesity and hypertension: a common coexistence / C.W. Mende // J.Clin. Hypertens. 2012. Vol. 14, №3. P. 137-138.
- Misra, S. Insulin resistance and hypothyroidism: a complex relationship in non-alcoholic fatty liver disease / S. Misra, B. Singh // J Indian Med Assoc.
 2013. Vol. 111, №5. P. 324-326.
- 176. Motobayashi, Y. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regular kinase ½ activation but not AKT in Vascular smooth muscle cells / Y. Motobayashi, Y. Jzawa-Jshizawa, K. Jshizawa et al. // Hypertension Research. 2009. Vol. 32, №3. -P.188-193.
- 177. Murgatroyd, P.R. Leptin does not respond to 48 h fat deposition or mobilization in women / P.R. Murgatroyd, G. Fruhbeck, G.R. Goldberg et al. // Int.J.Obesity. 2003. Vol. 27, №4. P. 457-462.
- 178. Myers, M.G. Defining Clinical Leptin Resistance Challenges and Opportunities / M.G. Myer, Heymsfield S.B., Haft C. et al. // Cell Metab. 2012. Vol. 15, №2. P. 150-156.
- 179. Nada, A.M. Effect of treatment of overt hypothyroidism on insulin resistance / A.M. Nada // World J Diabetes. 2013. Vol. 4, №4. P. 157-61.

- Nagasaki, T. Plasma levels of adiponectin and soluble thrombomodulin in hypothyroid patients with normal thyroid function following levothyroxine replacement therapy / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Hiura et al. // Biomed Pharmacother. 2005. Vol. 59, №10. P. 571-577.
- Nakajima, Y. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study / Y. Nakajima, M. Yamada, M. Akuzawa et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, №8. P. 3280-3287.
- 182. Nakamura, Y. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease / Y. Nakamura, K. Shimada, D. Fukuda et al. // Heart. 2004. Vol. 90. P. 528-533.
- 183. Nakano, Y. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein / Y. Nakano, T. Tobe, N.H. Choi-Miura et al. // J Biochem. 1996. Vol. 120. P. 803-812.
- 184. Nohira, T. Identification of an alternative splicing transcript for the resistin gene and distribution of its mRNA in human tissue / T. Nohira, K. Nagao, K. Kameyama et al. // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151. P.151-154.
- 185. O'Rourke, L. Glucose –depended regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin / L. O'Rourke, L.M. Gronning, S.J. Yeaman et al. // J. Biol. Chom. 2002. Vol. 277. P. 42557-42562.
- 186. Osawa, H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism-420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population / H. Osawa, H. Makino et al. // Diabetes Care. 2007. Vol.30. P.1501-1506.
- 187. Osawa, H. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic srtoke associated with high serum resistin concentration in a general

- Japanese population: the Hisayama Study / H. Osawa, Y. Doi, H. Makino et al. // Cardiovasc. Diabetol. 2009. Vol. 18, №8. P.60.
- 188. Ouchi, N. Adipocyte derited plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumularion and closs A scatenger receptor expression in human monocyte derized macrophages / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita et al. // Circulation. 2001. Vol. 103, №8. P.1057-1063.
- Ouedraogo, R. Adiponectin suppression of nigh-glucose indusedreative oxygen speacies in vascular endothelial cells evidence for involvement of a c AMP signaling pathway / R. Ouedraogo, X. Wu, S.Q. Xu et al. // Diabetes. 2006. Vol. 55, №6. P. 1840-1846.
- Owecki, M. Circulating resistin levels are lower in hypothyroid women but independent from thyroid hormones concentrations / M. Owecki, Z. El Ali,
 R. Waśko et al. // Neuro Endocrinol Lett. 2008. Vol. 29, №1. P. 131-6.
- 191. Page, S.T. Testosteron administration suppresses adiponectin levels in men / S.T. Page, K.L. Herbst, J.K. Amory et al. // J Androl. – 2005. – Vol. 26. – P. 85-92.
- 192. Pearce, E.N. Thyroid hormone and obesity / E.N. Pearce // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012. Vol. 19(5). P. 408-13.
- 193. Persson-Sjogren, S. Effects of leptin, acetylcholine and vasoactive intestinal polypeptide on insulin secretion in isolated ob/ob mouse pancreatic islets / S. Persson-Sjogren, A. Elmi, P. Lindstrom // Acta diabetol. − 2004. − Vol. 41, №3. P.104-112.
- 194. Pinelli, N. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among arab Americans / N. Pinelli, L. Jaber, M. Brown et al. // Diabetes Care. 2010. Vol. 6. P. 1371-1375.
- 195. Pischon, T. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil et al. // Jama. 2004. Vol. 291. P. 1730-1737.

- 196. Pontikides, N. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction / N.Pontikides, G.E. Krassas. // Thyroid.-2007.-Vol.17. P. 421–431.
- 197. Posadas-Romero, C. Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis / C. Posadas-Romero, E. Jorge-Galarza, R. Posadas-Sánchez et al. // Eur J Endocrinol. − 2014. − Vol.171, №3. − P. 319-25.
- 198. Purohit, P. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-Peptide: unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism / P. Purohit, R. Mathur // N Am J Med Sci. − 2013. − Vol. 5, №3. − P. 195-201.
- 199. Rainwater, D.L. Serum leptin levels are independed by correlated with two measure of HDL / D.L. Rainwater A. Comuzzie, J. Vandeberg et al .// Aterosclerosis. 1997. Vol. 132. P.237-243.
- 200. Rajapurohitam, V. The Obesity-Associated Peptide Leptin Induces Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes / V. Rajapurohitam, X.T. Gan, A. Lorrie et al. // Circulation Research. 2003. Vol. 93. P. 277–87.
- 201. Razvi, S. The beneficial effect of L-thyroxine jn cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka et al.// J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 1715-1723.
- 202. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetologia. 1995. Vol.38. P.3-13.
- 203. Reis, J.P. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis / J.P. Reis, D. von Muhler, E.D. Michos et al. // Atherosclerosis. 2009. Vol. 207, №2. P. 585-590.
- 204. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W.P. den Elzen, D.C. Bauer // JAMA. 2010. Vol. 304(12). P.1365–1374.

- 205. Santini, F. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions / F. Santini, A. Marsili, C. Mammoli et al. // J Endocrinol Invest. 2004. Vol. 27, №2. P. 5-7.
- 206. Schulze, M.B. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes / M.B. Schulze, I. Shai, E.B. Rimm et al. // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 534-539.
- 207. Sharma, R. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors / R. Sharma, T.K. Sharma, G.G. Kaushik et al. // Clin Lab. 2011. Vol. 57, №9-10. P. 719-24.
- 208. Sherer, P.E. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes / P.E. Sherer, S. Williams, M. Fogliano et al. // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 26746-26749.
- 209. Seccreiro, P. An increased Osteoprotegerin Serum Release Charactires the Early Onset of Diabetes Mellitus and May Contribute to Endothelial Cell Dyskeenction/ P.Seccreiro, F.Corrallini, A.Pandolfi et al. //Am. J. Pathol. Dec. 2006. Vol. 169, №6. P.2236-2244.
- 210. Seifi, S. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones / S. Seifi, M.R. Tabandeh, S. Nazifi et al. // J Physiol Biochem. 2012. Vol. 68, №2. P. 193-203.
- 211. Singh, P. Adiponectin-resistin index and its strong association with acute coronary syndrome in South Indian men / P. Singh, M. G. Sridhar, M. Rajappa et al. // Inflamm Res. -2014. -63(11). P. 961-8.
- Sopasakis, V.R. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator / V.R. Sopasakis, M. Sandqvist,
 B. Gustafson et al. // Obes Res. 2004. Vol. 12. P. 454-460.
- 213. Sridevi, A. Insulin resistance and lipid alterations in subclinical hypothyroidism / A. Sridevi, B. Vivekanand, G. Giridhar et al. // Indian J Endocrinol Metab. 2012. Vol. 16(Suppl 2). S345-346.
- 214. Stefan, N. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma

- concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans / N. Stefan, B. Vozarova, T. Funahashi et al. // Diabetes. -2002. Vol. 51, №6. P. 1884-8.
- 215. Stefan, N. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans / N. Stefan, M. Stumvoll, B. Vozarova et al. // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3315-3319.
- 216. Steppan, C.M. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat et al. // Nature. 2001. Vol. 409. P.307-312.
- 217. Svare, A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / A. Svare, T. I. Nilsen, T. Bjøro et al. // Clin Endocrinol (Oxf). 2011. Vol. 74. P.769–77.
- 218. Tan, K.C.B. Hypoadinopectinemia is aassociated with impaired endothelium-dependent vasodilation / K.C.B. Tan, A. Xu, W.S. Chow et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2004. Vol. 89. P. 765-769.
- 219. Teixeria, P. Effects of Levothyroxine Reposition on Insulin Sensitivity, Leptin Levels and Fat Mass in Patients with Subclinical Hypothyroidism / P. Teixeria, M. Vaisman, J. Martins et al. // Horm. Res. 2007. Vol. 68, №3. P. 21-91.
- 220. Trayhurn, P. Biology of leptin its implications and consequences for the treatment of obesity: Докл. (Congress on "Obesity: Research and Clinical Practice a Multidimensional Perspective", Essen, March 23-25, 2000) / P. Trayhurn // Int. J. Obesity. 2001. Vol. 25 (1). P.26-28.
- 221. Tschritter, O. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism / O. Tschritter, A. Fritsche, C. Thamer et al. // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 239-243.
- 222. Tsubakio-Yamamoto, K. Adiponectin present atherosclerosis by increasing cholesterol effeux from macrophages / K. Tsubakio-Yamamoto, F. Matsura, M. Koseki et al. // Biohimical and BiofisicalReseqrsh Communications. 2008. Vol. 375, №3. P. 390-394.

- 223. Vyakaranam, S. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism / S. Vyakaranam, S. Vanaparthy, S. Nori et al. // Int J Health Sci Res. 2014. Vol. 4, №9. P. 147-153.
- Wallace, A.M. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A.M. Wallace,
 C.D. McMahon, C.J. Packard et al. // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 3052–3056.
- 225. Wallerstedt, S.M. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension / S.M. Wallerstedt, A.L. Eriksson, A. Niklason et al. // Blood Press. 2004. Vol. 13. P. 243–246.
- Wang, B. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-a / B. Wang, J.R. Jenkins, P. Trayhurn // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005. Vol. 288. P. E731-E740.
- 227. Wang Yan. Shanxi yike daxue xubao / Wang Yan, Yang Jing, Yin Jinhua // J. Shanxi Med. Univ. 2006. Vol.37, №4. P.400-402.
- 228. Wang, Z.V. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension / Z.V. Wang, P.E. Scherer // Hypertension. 2008. Vol. 51, №1. P. 8-14.
- 229. Wolk, R. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis / R. Wolk, P. Berger, R. Y. Lennon et al. // J.Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 1819-1824.
- 230. Xu, A. Chronic treatment with growth hormone stimulates adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes / A. Xu, L.C. Wong, Y. Wang et al. // FEBS. 2004. Vol. 572. P. 129-134.
- 231. Xu Jian Yu. Resistin gene polymorphisms and progression of glucaemia in sousern Chinese: A 5-year prospective study / Xu Jian Yu, Sham Pak C., Xu Aimin et al. // Clin. Endocrinol. 2007. − Vol.66, №2. P.211-217.
- 232. Yamagishi, S. J. Leptin induces mitochondrial supeoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aorta endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A / S.J. Yamagishi, D.

- Edelstein, X. L. Du, et al. // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 25096-25100.
- 233. Yamauchi, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity / T. Yamauchi J. Kamon, H. Waki et al. // Nat Med. 2001. Vol. 7. P. 941-946.
- 234. Yamauchi, T. Adiponectin stimulates glucose utilisation and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi J. Kamon, Y. Minokoshi et al. // Nat Med. 2002. Vol. 8. P. 1-8.
- 235. Yildiz, B.O. Effects of L-thyroxine therapy on circulating leptin and adiponectin levels in subclinical hypothyroidism: a prospective study / B.O. Yildiz, D.Y. Aksoy, A. Harmanci et al. // Arch Med Res. 2013. Vol. 44(4). P. 317-20.
- 236. Yu, H. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects / H. Yu, Y. Yang, M. Zhang et al. // Nutr Metab (Lond). − 2006. − Vol. 3, №13.