

Рябцева Ольга Юрьевна

Влияние коррекции функции щитовидной железы у женщин с гипотиреозом и артериальной гипертонией на параметры жесткости магистральных артерий

14.01.02 – эндокринология,

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

г. Москва — 2015

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Научные руководители:

Чазова Татьяна Евгеньевна
доктор медицинских наук

Орлова Яна Артуровна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Романцова Татьяна Ивановна
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Котовская Юлия Викторовна
доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский Государственный медико-стоматологический университет имени А.Е. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2015 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « _____ » _____ 2015 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета**
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гипотиреоз, как известно, является наиболее частым вариантом нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). По данным колорадского популяционного исследования распространенность гипотиреоза (ГТ) варьирует от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин. В возрастной группе 45–54 года частота ГТ у женщин была в 2 раза больше, чем у мужчин и составила 10% [Canaris G. et al, 2000]. При этом заболевании не только снижается качество жизни пациентов, ускоряются процессы старения, развиваются дисфункции целого ряда органов и систем организма. ГТ способствует развитию нарушений липидного спектра, функции эндотелия, повышению жесткости магистральных артерий и периферического сосудистого сопротивления [Lekakis J, 1997; Nagasaki T, 2005; Graettinger JS, 1958; Obuobie K, 2002; O'Brien T, 1993]; потенцирование развития атеросклероза ведет к ухудшению прогноза пациентов с ГТ [Cappola AR, 2003]. Многочисленные исследования последних десятилетий подтверждают взаимосвязь между состоянием ЩЖ и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [Biondi B, 2004; Wang WY, 2013; Mitchell JE, 2013].

В настоящее время есть все основания считать, что начальные изменения в сердечно-сосудистой системе происходят уже при субклинических формах нарушений функции ЩЖ [Hernández-Mijares A, 2012; Nanchen D, 2012; La Vignera S, 2012]. Результаты опубликованного в 2000 году Роттердамского исследования показали, что наличие у пациентов субклинического гипотиреоза (СГ) увеличивает шанс выявления атеросклероза аорты в 1,7 раза. Этот показатель не снижался при введении поправки на индекс массы тела, уровень холестерина (ХС) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), факта приема бета-адреноблокаторов и курения [Нак, 2000]. При этом в отношении влияния СГ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность имеются

противоречивые данные [Rodondi NR, 2006; Ochs N, 2008; Parle JV, 2001; Boekholdt MS, 2009]. Некоторые авторы считают, что высокий риск не распространяется на всех пациентов с тиреодной недостаточностью, особенно при небольшом повышении тиреотропного гормона (ТТГ). Предполагается, что субклиническое снижение функции ЩЖ приобретает самостоятельное значение только у пациентов уже имеющих факторы сердечно-сосудистого риска и может потенцировать их негативное влияние [Biondi B, 2008]. В этой связи крайне актуальным становится оценка структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с СГ в сочетании с артериальной гипертонией, одним из наиболее широко распространенных и мощных предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [Anand SS, 2008].

В качестве возможного механизма повышения сердечно-сосудистой заболеваемости при начальном снижении функции ЩЖ обсуждается ускорение развития атеросклероза. По данным Nagasaki T и соавт. у пациентов с СГ жесткость артерий была выше, чем при эутиреозе [Nagasaki T, 2003]. Известно, что повышение скорости пульсовой волны, свидетельствует о нарушении демпфирующей функции магистральных артерий и является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с артериальной гипертонией (АГ) [Laurent S, 2001]. Таким образом, высокая частота встречаемости СГ среди женщин старшей возрастной группы, возможный вклад субклинического нарушения функции ЩЖ в развитие структурно-функциональных изменений сосудов определяют актуальность анализа взаимосвязи СГ с изменениями сердечно – сосудистой системы в этой группе пациентов. Кроме того, у пациенток, страдающих СГ в сочетании с артериальной гипертонией, влияние этих состояний на сосудистую стенку может быть синергичным.

Ряд исследований демонстрируют регресс структурных и функциональных нарушений, регистрируемых при СГ, на фоне заместительной

терапии левотироксином [Caraccio N, 2002; Cabral M.D., 2011; Brenta G, 2007]. В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов назначение заместительной терапии предполагается всем больным с уровнем ТТГ 10 мЕд/л и более [Дедов И.И., 2003]. В отношении ведения пациентов с ТТГ от 4.5 до 9.9 мЕд/л единой тактики не выработано. В большинстве исследований, демонстрирующих положительные результаты заместительной терапии СГ, изучалась выборка пациентов относительно молодого возраста без выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Целесообразность заместительной терапии СГ у лиц среднего и пожилого возраста с высокой вероятностью сопутствующей АГ и других факторов риска в настоящее время является предметом широкой дискуссии кардиологов и эндокринологов [Razvi S, 2007; Biondi B, 2008]. Получение данных о замедлении прогрессирования или обратном развитии поражения сосудистой стенки на фоне терапии левотироксином может стать аргументом для принятия решения о назначении заместительной терапии пациентам с СГ в сочетании с АГ.

Цель исследования

Оценить связь функции щитовидной железы с жесткостью магистральных артерий у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе, а также влияние заместительной терапии гипотиреоза на уровень артериального давления, показатели липидного спектра и показатели жесткости магистральных артерий у данной категории больных.

Задачи исследования

1. Сравнить структурно-функциональные характеристики магистральных артерий у женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией без нарушения функции щитовидной железы и в сочетании с субклиническим и манифестным гипотиреозом.

2. Оценить вклад субклинического гипотиреоза в повышение жесткости магистральных артерий у пациенток в постменопаузе с артериальной гипертонией.
3. Сравнить динамику изменения показателей артериальной жесткости, артериального давления и липидного спектра у женщин в постменопаузе с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертонией, получавших и не получавших заместительную терапию левотироксином.
4. Изучить динамику параметров артериальной жесткости, артериального давления и липидного спектра у пациенток в постменопаузе с артериальной гипертонией и манифестным гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином.
5. Оценить качество жизни и частоту нежелательных явлений на заместительной терапии левотироксином у пациенток в постменопаузе с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертонией.

Научная новизна

В работе впервые проведена комплексная оценка структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у пациенток старшего возраста с СГ в сочетании с артериальной гипертонией. Выявлено достоверное повышение артериальной жесткости как при манифестном, так и при субклиническом ГТ в сравнении с контрольной группой без нарушения функции ЩЖ. В сравнительном рандомизированном исследовании продемонстрировано положительное влияние заместительной терапии левотироксином на качество жизни и суррогатный маркер прогноза - скорость пульсовой волны - у пациенток с СГ в сочетании с АГ. Впервые показана возможность использования кардио-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), АД-независимого параметра артериальной жесткости, для оценки динамики состояния сосудистой стенки на фоне заместительной терапии левотироксином.

Практическая значимость работы

Полученные данные о синергичном влиянии на артериальную жесткость субклинического гипотиреоза и артериальной гипертензии позволят рекомендовать для ранней диагностики снижения функции ЩЖ исследование уровня ТТГ и свободного тироксина (свТ4) пациенткам старшей возрастной группы, у которых повышение скорости пульсовой волны сохраняется на фоне адекватной антигипертензивной терапии. Выявленное в представленном исследовании достоверное снижение параметров артериальной жесткости на фоне полугодового лечения левотироксином может стать дополнительным основанием для принятия решения о назначении заместительной гормональной терапии данной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие у пациенток манифестного и субклинического гипотиреоза в сочетании с артериальной гипертензией сопровождается повышением скорости пульсовой волны на плечелодыжечном сегменте по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ.
2. У пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе уровень тиреотропного гормона ассоциирован с уровнем общего холестерина крови и скоростью пульсовой волны; и наличие субклинического гипотиреоза увеличивает шанс повышения жесткости артерий в 3,47 раза, а манифестного гипотиреоза в 5,46 раз.
3. У пациенток с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертензией назначение заместительной терапии левотироксином приводит к снижению систолического артериального давления и жесткости магистральных артерий.
4. У пациенток с манифестным гипотиреозом и артериальной гипертензией достижение эутиреоза приводит к снижению скорости пульсовой волны и

улучшению липидного профиля (уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов крови).

5. У пациенток с СГ в сочетании с артериальной гипертонией назначение заместительной терапии левотироксином приводит к улучшению качества жизни.

Апробация диссертации

Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова «РКНПК» Минздрава России по апробации кандидатских диссертаций 18.03.2014 г. Диссертация рекомендована к защите.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику лечебной и научной деятельности Научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ. Основные положения работы доложены на 22rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 2012), 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан, 2013), Региональной Научно-практической конференции «Кардиологическая наука и практика Сибири», 2013, XIII Конгрессе общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2013» (Москва, 2013).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы

включает 136 источников отечественных и иностранных авторов. Работа проиллюстрирована 17 таблицами и 10 рисунками.

Материалы и методы

В исследование были включены 76 пациенток с впервые выявленным ГТ (24 – с манифестным, 52 – с субклиническим) и АГ I-II ст. в постменопаузе (не менее года после последней менструации). В контрольную группу вошли 40 женщин с АГ I-II ст. в постменопаузе без нарушения функции щитовидной железы. При включении в исследование длительность АГ была не менее 3 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана адекватная гипотензивная терапия. Целевой уровень артериального давления (АД) был достигнут у 73% пациенток. Проводимая лекарственная терапия: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину (ИАПФ/АРА) получали 94 пациентки (81%), блокаторы кальциевых каналов – 28 (24%), бета-блокаторы – 70 (60%), диуретики – 31 женщина (27%), и 60 пациенток (52%) получали статины. Никто из включенных пациенток ранее не получал заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы. Характеристика пациентов представлена в **таблице 1.**

Таблица 1. Общая характеристика всех пациенток, включенных в исследование (M±SD)

Всего больных, n	116
Манифестный гипотиреоз, n	24
Субклинический гипотиреоз, n	52
Контрольная группа, n	40
Средний возраст (лет), M±SD	63,7±6,6
ИМТ (кг/м ²), Мед [НКв;ВКв]	28,3 [25,6;32,2]

Критерии включения/невключения

Диагноз субклинического гипотиреоза выставлялся в соответствии с критериями РАЭ: при двукратном определении повышенного уровня ТТГ (более 4,0 мЕ/л) и нормального содержания свободного тироксина (12 - 22 пмоль/л) в сыворотке крови больных с интервалом 3- 6 мес [РАЭ]. Критерии включения: женщины с артериальной гипертонией I-II ст. в постменопаузе; достижение целевого уровня АД на антигипертензивной терапии; длительность АГ не менее 3-х лет; возраст до 75 лет; субклинический (ТТГ 4,0-10,0 мЕд/л) или манифестный гипотиреоз, развившийся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита, без предшествующей заместительной терапии тиреоидными гормонами; неизменность базовой терапии за 4 недели до рандомизации и в течение всего периода исследования. Критерии невключения: сохраненный менструальный цикл; сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе; курение; постоянная форма мерцания предсердий; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца; АВ-блокада III степени; неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление (САД) \geq 140 мм рт. ст. при офисном измерении); инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 3 месяцев до рандомизации; прием амиодарона менее чем за 4 недели до рандомизации; радиойодтерапия менее чем за 4 недели до рандомизации.

Характеристика пациенток по группам, представлена в **таблице 2**. Группы пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом и контрольной были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровням систолического и диастолического артериального давления (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), проводимой гипотензивной терапии ($p > 0,05$).

Таблица 2. Общая характеристика пациенток по группам, (Мед [НКв;ВКв])

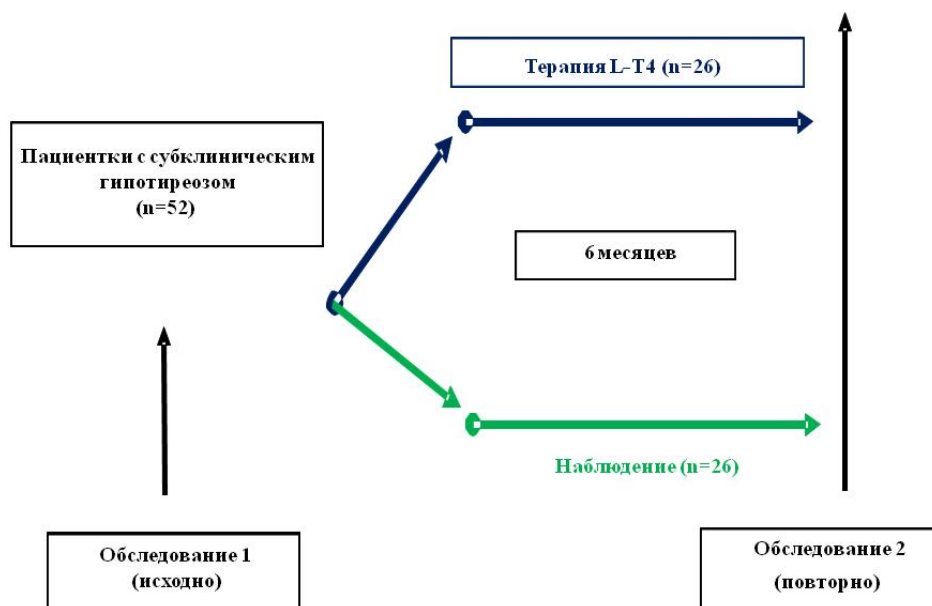
	Контроль	Субклинический гипотиреоз	Манифестный гипотиреоз	<i>P</i>*
Возраст, годы	61 [59; 69]	66,5 [61,8; 70,0]	60 [56,8; 66,8]	0,054

ИМТ, кг/м ²	27,9 [25,3; 30,8]	30,2 [26,1; 32,9]	27,7 [25,5; 33,1]	0,210
САД, мм рт ст	129 [122; 140]	129 [120; 145]	129,5 [116; 142]	0,825
ДАД, мм рт ст	82 [73; 87]	80 [76; 87]	83 [78; 88]	0,546
ЧСС, уд/мин	62 [58; 68]	63,5 [60; 68]	60 [56; 70]	0,509
<i>Лечение</i>				
ББ, n/%	20 (50 %)	36 (69,2 %)	14 (58,3 %)	0,170
ИАПФ, n/%	33 (82,5 %)	44 (84,6 %)	17 (70,5 %)	0,347
БКК, n/%	8 (20 %)	14 (26,9 %)	6 (25 %)	0,739
Статины, n/%	19 (47,5 %)	27 (51,9 %)	14 (58,3 %)	0,702
Диуретики, n/%	8 (20 %)	16 (30,7 %)	7 (29,2 %)	0,489

*- сравнение проводилось между тремя группами пациентов

При включении пациентки с СГ были рандомизированы на две группы: заместительной терапии L-T4 и контрольную (без лечения) (**рисунок 1**). Исходно основная и контрольная группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням САД и ДАД, ОХС и ТГ, а также показателям состояния сосудистой стенки ($p > 0.05$).

Рисунок 1. Схема проспективного рандомизированного исследования



Клинические и инструментальные методы обследования

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, исходно и при завершении наблюдения было проведено: клиническое обследование (рост, вес, индекс массы тела), артериальное давление), оценка артериальной жесткости (объемная сфигмография); биохимический анализ крови для определения показатели липидного спектра - общего холестерина (ОХС), липопротеиды низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности и триглицеридов (ТГ); гормональное исследование: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (св.Т₃) и тетраiodтиронин (св.Т₄). Содержание св.Т₃, св.Т₄, ТТГ сыворотки крови больных определялась на автоматическом анализаторе «Immulite» (США) иммунохемилюминисцентным методом наборами «Immulite» IMMULITE DPC (компания Diagnostic Product Corporation, США) в день забора крови больных. Все пациентки с СГ исходно и на повторном визите заполняли опросник для оценки качества жизни SF-36 (The Short Form-36). Опросник включает в себя 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формируют 8 шкал. Различные шкалы объединяют от 2 до 10 пунктов. Значение каждой шкалы выражается в баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 – наихудшее, а 100 – наилучшее качество жизни. Артериальное давление измерялось после 3-х минутного отдыха, в положении сидя на правой руке. ЧСС подсчитывалась дважды за 30 секундный интервал в положении сидя после 10 минутного отдыха. Жесткость магистральных артерий оценивалась с помощью автоматизированной методики - объемной сфигмографии. Она выполнялась на приборе Vasera VS -1000 (Fukuda Denshi, Япония). Скорость распространения пульсовой волны определялась «плече-лодыжечным» способом [Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K.] после 10 минутного отдыха в горизонтальном положении. В соответствии с рекомендациями европейских экспертов [Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ] пациенту рекомендовалось не есть за 2 часа, не курить и не употреблять

кофеинсодержащие напитки за 3 часа до исследования. В основе этой методики лежит регистрация сфигмограмм на 4-х конечностях (с помощью манжет) (рис.2.1). СПВпл рассчитывалась автоматически по формуле: $СПВ = (АЛ - АП) / \Delta T$; АЛ – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку; АП – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на плечо; ΔT - время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на лодыжке. Vasera VS -1000 автоматически рассчитывает кардио-лодыжечный сосудистый индекс - CAVI (cardio-ankle vascular index). CAVI вычисляется автоматически по формуле: $CAVI = 1/k^2(\ln САД/ДАД) \times СПВал^2$; ЛПИ вычисляется по формуле: $ЛПИ = САД \text{ на лодыжке} / САД \text{ на плече}$.

Назначение заместительной терапии: пациенткам с манифестным гипотиреозом - исходно всем назначался L-тироксин в дозе 25-50 мкг с последующим постепенным повышением под контролем уровня ТТГ (через 6-8 недель). Заместительная доза L-T4 в группе пациенток с манифестным гипотиреозом составила от 50 до 137,5 мкг: (Ме (НКв; ВКв)) 75 мкг [50; 100]. Пациенткам с субклиническим гипотиреозом - исходно назначался препарат также в дозе 25-50 мкг (в зависимости от исходного уровня ТТГ) с последующей коррекцией, при необходимости, через 6-8 недель. Заместительная доза L-T4 составила от 25 до 62,5 мкг: (Ме (НКв; ВКв)) 37,5 мкг [25; 43,75]. Повторное обследование проводилось через 6 месяцев.

Статистические расчеты и анализ статистических гипотез полученных результатов были выполнены медико-биологическим статистиком с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная характеристика уровней тиреоидных гормонов, ТТГ, показателей липидного спектра и состояния сосудистой стенки у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом

При включении в исследование уровень ТТГ был значимо выше в группе пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой и выше в группе манифестного гипотиреоза по сравнению с субклиническим ($p < 0,05$). Уровень свТ4 у пациенток с манифестным гипотиреозом был значимо ниже по сравнению с контрольной группой и субклиническим гипотиреозом ($p < 0,05$), и ниже у пациенток с субклиническим гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (таблица 3). Уровень свТ3 был статистически значимо ниже в группе с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), между остальными группами значимых отличий выявлено не было.

Таблица 3. Уровни ТТГ, тиреоидных гормонов в группах пациенток исходно (Ме [НКв; ВКв])

	Контроль	Субклинический ГТ	Манифестный ГТ	Р#
ТТГ, мЕд/л	2,25 [1,5; 2,72]	6,23 [5,27; 8,22]	11,8 [9,09; 22,7] *	<0.001
свТ4, пмоль/л	15,30 [14,63; 16,45]	14,0 [12,6; 15,51]	9,52 [8,3; 10,14] *	<0.001
свТ3, пмоль/л	4,12 [3,93; 4,63]	3,88 [3,6; 4,36]	3,6 [3,25; 3,89] **	0.012

* $p < 0,05$ между пациентками с субклиническим и манифестным гипотиреозом, а также между контрольной группой и обеими группами пациенток с гипотиреозом; ** $p < 0,05$ между контрольной группой и манифестным гипотиреозом; отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было; # - сравнение проводилось между тремя группами пациенток.

Показатель СПВпл был статистически значимо выше в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с

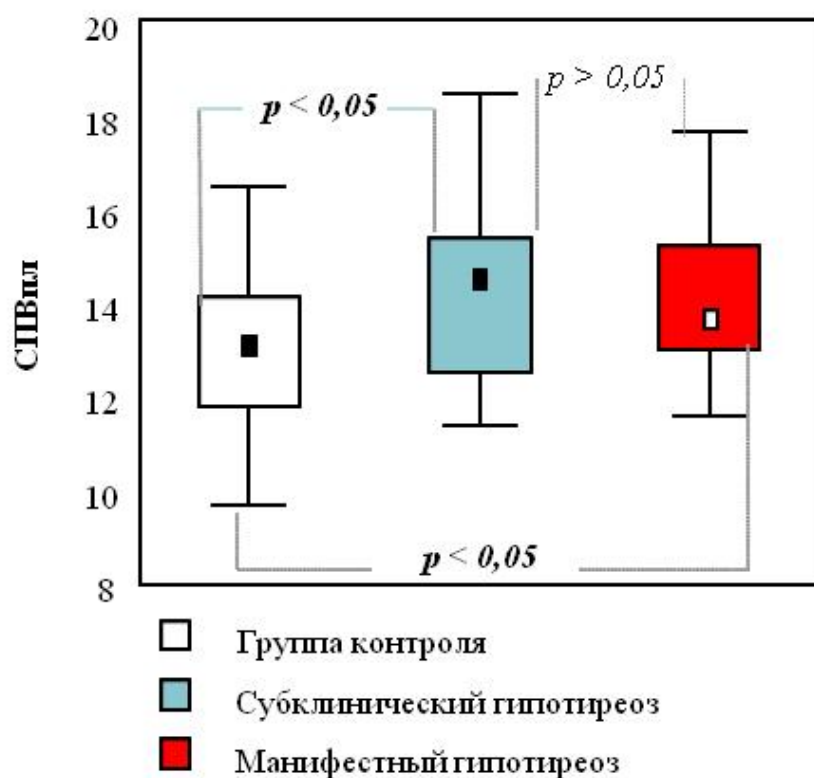
контрольной. Значимых отличий уровня САVI и ЛПИ между группами не отмечено ($p > 0,05$). При оценке показателей липидного спектра исходно выявлен статистически значимо более высокие уровни ОХС и ЛНП в группе манифестного гипотиреоза по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было (таблица 4). Уровни ТГ и ЛВП были сопоставимы между всеми тремя группами.

Таблица 4. Показатели состояния сосудистой стенки и липидного спектра в группах пациенток исходно (Ме [НКв; ВКв])

	Контроль	Субклинический ГТ	Манифестный ГТ	Р #
СПВпл, м/с	12,9 [12; 13,9]	14,4 [12,5; 15,5]	13,8 [13,05; 15,25] *	0,013
ЛПИ	1,06 [0,98; 1,13]	1,02 [0,95; 1,09]	1,03 [0,99; 1,1]	0,138
САVI	7,7 [7,0; 8,6]	8,35 [7,17; 9,52]	7,45 [6,87; 8,82]	0,191
ОХС, ммоль/л	5,67 [5,20; 6,42]	5,87 [5,28; 6,40]	6,25 [6,00; 6,79] **	0,043
ЛВП, ммоль/л	1,04[0,90;1,16]	1,06[0,92;1,19]	1,09[0,95;1,22]	0,826
ЛНП, ммоль/л	3,95[3,84; 4,4]	4,26[3,94;4,55]	4,63[4,57;4,90]*	0,048
ТГ, ммоль/л	1,34 [0,92; 1,9]	1,2 [0,94; 1,48]	1,21 [0,97; 1,5]	0,716

* $p < 0,05$ между контрольной группой и субклиническим гипотиреозом, между контрольной группой и манифестным гипотиреозом; отличий между субклиническим и манифестным не выявлено (рис. 2); ** $p < 0,05$ между контрольной группой и манифестным гипотиреозом; отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было; #- сравнение проводилось между тремя группами пациенток

Рисунок 2. СПВпл в группах пациенток исходно (Ме [НКв; ВКв])



Вклад дефицита гормонов ЩЖ в повышение жесткости магистральных артерий

Далее проводился корреляционный анализ уровня ТТГ, свТ3 и свТ4 с показателями АД, артериальной жесткости и липидного обмена во всей исследуемой когорте (n=116) (таблица 5).

Таблица 5. Связь уровня гормонов ЩЖ с показателями АД, жесткости магистральных артерий и липидного спектра (n=116)

	ТТГ	свТ3	свТ4
САД	r = -0,02, p = 0,835	r = 0,01, p = 0,946	r = 0,03, p = 0,784
ДАД	r = 0,13, p = 0,175	r = -0,02, p = 0,817	r = -0,14, p = 0,124
СПВПл	r = 0,31, p = 0,010	r = -0,22, p = 0,245	r = -0,05, p = 0,675
САVI	r = 0,21, p = 0,235	r = -0,20, p = 0,261	r = 0,06, p = 0,691
ОХС	r = 0,28, p = 0,015	r = -0,24, p = 0,013	r = -0,24, p = 0,014
ТГ	r = 0,07, p = 0,645	r = -0,04, p = 0,719	r = -0,03, p = 0,775

Ни уровень САД, ни уровень ДАД не коррелировал с ТТГ, свТ3 и свТ4. СПВпл была достоверно ассоциирована с ТТГ. Взаимосвязи САVI с уровнем ТТГ и гормонов ЩЖ не было выявлено. ТГ также не коррелировал с уровнем ТТГ, свТ3 и свТ4. При этом ОХС демонстрировал статистически значимую обратную связь с уровнем свТ3 и свТ4, и прямую с ТТГ. Оценка вклада гипотиреоза в повышение жесткости магистральных сосудов в общей группе (n = 116) проводилась с помощью однофакторного бинарного логистического анализа. Для этого СПВпл была разбита по медиане – меньше 13,5 м/с против 13,5м/с и более. Однофакторный анализ полученных данных выявил значимое влияние на повышение жесткости артерий как субклинического, так и манифестного гипотиреоза (таблица 6).

Таблица 6. Факторы, определяющие повышение СПВпл. Данные однофакторного анализа (n=116)

	ОШ	ДИ 95%	р
Субклинический гипотиреоз (есть/нет)	2,66	1,12-6,34	0,023
Манифестный гипотиреоз (есть/нет)	3,22	1,10-9,36	0,029

Как известно, основными детерминантами СПВпл являются уровень АД и возраст пациента [Орлова Я.А., 2009]. При проведении поправок на САД и возраст наличие субклинического гипотиреоза увеличивало шанс повышения ригидности артерий в 3,47 раза (таблица 7), влияние манифестного гипотиреоза увеличивало ОШ до 5,46.

Таблица 7. Факторы, определяющие повышение СПВпл. Данные многофакторного анализа

	ОШ	ДИ 95%	р
Субклинический гипотиреоз (есть/нет)	3,47	1,15-10,49	0,025
Возраст, годы	1,14	1,04-1,25	0,006
САД, мм рт.ст.	1,10	1,04-1,14	<0,001

Манифестный гипотиреоз (есть/нет)	5,46	1,50-19,85	0,008
Возраст, годы	1,13	1,02-1,25	0,015
САД, мм рт.ст.	1,04	0,99-1,08	0,086

Множественный бинарный логистический анализ, включивший все медикаментозные средства, исходно получаемые пациентками, не выявил преимущественного влияния тех или иных лекарственных препаратов на уровень СПВпл в когорте обследованных нами больных (**таблица 8**).

Таблица 8. Влияние лекарственной терапии на СПВпл в исследуемой группе (n=116).

	ОШ	ДИ 95%	р
ББ (есть/нет)	0,50	0,20-1,21	0,120
ИАПФ (есть/нет)	0,36	0,09-1,41	0,138
БКК (есть/нет)	1,52	0,60-3,85	0,370
Статины (есть/нет)	0,90	0,39-2,07	0,803

Таким образом, при сравнении уровней ТТГ и тиреоидных гормонов исходно у пациенток с манифестным гипотиреозом уровень ТТГ был самым высоким, а свТ4 и свТ3 – самыми низкими из трех групп. У пациенток с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ был выше, а свТ4 – ниже по сравнению с контрольной. Оценка показателей липидного спектра выявила значимо более высокий уровень ОХС и ЛНП при манифестном гипотиреозе по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ. При этом субклинический гипотиреоз не приводил к значимому изменению липидного спектра в сравнении с контрольной группой. При оценке состояния сосудистой стенки отмечено достоверное повышение СПВпл как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе по сравнению с женщинами в эутиреозе. Кроме того, однофакторный анализ выявил значимое влияние на повышение жесткости артерий и субклинического, и манифестного гипотиреоза. Более

того, МГТ даже превосходил по значимости своего влияния уровень артериального давления.

Сравнительная характеристика пациенток с субклиническим гипотиреозом, рандомизированных в группу лечения препаратами левотироксина и группу контроля

При включении в исследование пациентки с СГ были рандомизированы на две группы: заместительной терапии L-T4 и контрольную. Исходно основная и контрольная группы не отличались по возрасту, ИМТ и другим изучаемым параметрам ($p > 0,05$). Базовая терапия антигипертензивными препаратами и статинами также была сопоставима в обеих группах (**таблица 9**).

Таблица 9. Характеристика пациенток с СГ при включении в исследование, (Ме [НКв; ВКв])

	Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	Субклинический гипотиреоз, без терапии	p
Возраст, лет	65 [61,2; 70,5]	66,5 [62; 69,7]	0,993
ТТГ, мЕд/л	6,87 [5,73; 8,98]	5,75 [4,72; 7,69]	0,061
ИМТ, кг/м ²	28,2 [25,5; 32]	30,4 [26,4; 32,7]	0,864
САД, мм рт ст	136 [124,2; 146]	125 [118,5; 150]	0,562
ДАД, мм рт ст	81 [76,2; 85,7]	80 [74,7; 90,7]	0,733
СПВпл, м/с	15,0 [12,9; 15,9]	14,5 [12,5; 15,2]	0,272
ЛПИ	0,99 [0,94; 1,05]	1,05 [0,97; 1,08]	0,162
САVI	8,5 [7,5; 9,7]	9,2 [8,2; 9,8]	0,476
ОХС, ммоль/л	5,8 [5,28; 6,36]	5,96 [5,17; 6,32]	0,983
ЛВП, ммоль/л	1,03[0,90;1,17]	1,07[0,93;1,22]	0,992
ЛНП, ммоль/л	4,12[3,93;4,77]	4,42[3,83;4,99]	0,786
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,92; 1,6]	0,98 [0,9; 1,3]	0,382
Лечение			
ББ, n/%	18 (69,2%)	18 (69,2%)	0,764

ИАПФ, n/%	23 (88,4%)	21 (80,7%)	0,701
БКК, n/%	6 (23,0%)	10 (38,4%)	0,367
Статины, n/%	15 (57,7%)	12 (46,1%)	0,579
Диуретики, n/%	9 (34,6%)	5 (19,2%)	0,348

Динамика уровня ТТГ и тиреоидных гормонов представлена в **таблица 10**. Закономерно в группе пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии L-T4 отмечено статистически значимое снижение уровня ТТГ (манифестный гипотиреоз $p < 0,02$; субклинический $p = 0,01$) и повышение уровня свободного T4 (манифестный гипотиреоз $p < 0,02$; субклинический $p < 0,02$). У пациенток с СГ, не получавших L-T4, значимой динамики уровней ТТГ, свободного T4 не было ($p > 0,05$).

Таблица 10. Изменения уровней ТТГ, тиреоидных гормонов в группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>p</i>
ТТГ, мЕд/л			
Манифестный гипотиреоз	11,15 [9,0; 19,8]	4,87 [2,58; 6,84]	$p < 0,02$
СГ, терапия L-T4	6,87 [5,73; 8,98]	3,6 [2,3; 4,2]	$p < 0,01$
СГ, без терапии	5,75 [4,72; 7,69]	5,24 [4,44; 7,0]	$p > 0,05$
Свободный T4, пмоль/л			
Манифестный гипотиреоз	9,8 [8,87; 10,5]	13,6 [11,98; 15,45]	$p < 0,02$
СГ, терапия L-T4	12,95 [11,8; 15,8]	15,9 [14,9; 17,4]	$p < 0,02$
СГ, без терапии	13,3 [12,58; 15,36]	13,94 [12,75; 14,85]	$p > 0,05$

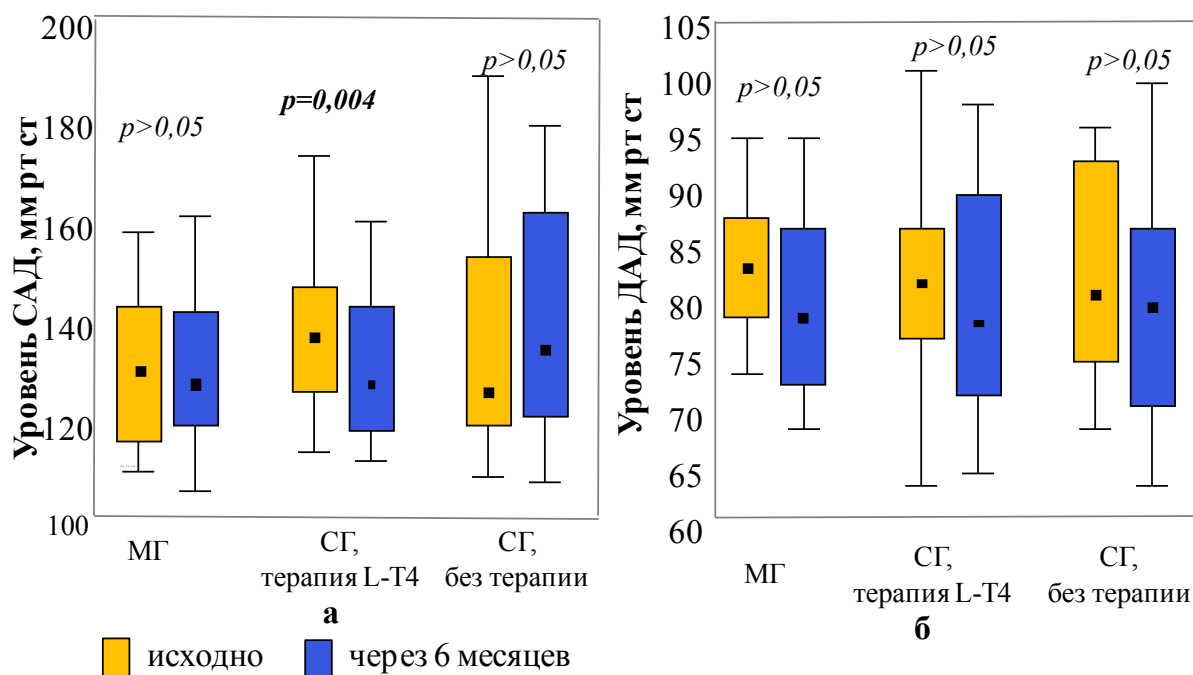
Динамика систолического и диастолического артериального давления на протяжении исследования представлена в **таблице 11** и на **рисунке 3**. В группе пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне достижения компенсации заболевания значимой динамики как САД, так и ДАД не было ($p>0,05$). У пациенток с СГ достижение эутиреоза привело к снижению САД ($p=0,004$), причем коррекции гипотензивной терапии (согласно протоколу исследования) не проводилось.

Следует отметить, что в группе пациенток как с манифестным, так и субклиническим гипотиреозом назначение заместительной терапии L-T4 привело к снижению ДАД, хотя динамика не была статистически значимой. У пациенток с СГ, не получавших заместительной терапии тиреоидными гормонами, динамики САД и ДАД не было ($p>0,05$).

Таблица 11. Изменения уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группах пациенток на протяжении исследования, мм рт ст, (Me [НКв; ВКв])

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>p</i>
САД, мм рт ст			
Манифестный гипотиреоз	129 [115,5; 142,5]	126 [116; 141]	$p>0,05$
СГ, терапия L-T4	136 [124,2; 146]	126,5 [117,5; 141]	$p=0,004$
СГ, без терапии	125 [118,5; 150]	133,5 [120,5; 158,2]	$p>0,05$
ДАД, мм рт ст			
Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>p</i>
Манифестный гипотиреоз	83 [78; 87,5]	78 [73; 85,5]	$p>0,05$
СГ, терапия L-T4	81 [76,2; 85,7]	77,5 [71,7; 87,7]	$p>0,05$
СГ, без терапии	80 [74,7; 90,7]	79 [71; 85,5]	$p>0,05$

Рисунок 3. Изменения систолического (а) и диастолического (б) АД на протяжении исследования, (Ме [НКв; ВКв])



Динамика показателей липидного спектра у пациенток трех групп представлена в **таблице 12**. Наиболее выраженной была динамика уровня ОХС и ТГ была у пациенток с манифестным гипотиреозом при назначении им L-T4 (ОХС $p < 0,02$; ТГ $p < 0,02$). В группе пациенток с СГ на фоне достижения компенсации заболевания отмечалось некоторое снижение уровней ОХС и ТГ, однако эта динамика не была значимой ($p > 0,05$). И у пациенток с СГ, не получавших заместительной терапии L-T4, динамики ОХС и ТГ не произошло ($p > 0,05$).

Таблица 12. Изменения уровней ОХС и ТГ в группах пациенток на протяжении исследования, (Ме [НКв; ВКв])

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>P</i>
Общий холестерин, ммоль/л			
Манифестный гипотиреоз	6,12 [6,0; 6,96]	5,4 [5,17; 6,08]	$p < 0,02$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	5,8 [5,28; 6,36]	5,57 [5,2; 6,3]	$p > 0,05$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	5,96 [5,17; 6,32]	5,76 [5,21; 6,08]	$p > 0,05$
ЛВП, ммоль/л			

Манифестный гипотиреоз	1,09[0,95;1,22]	1,11[0,94;1,23]	$p>0,05$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	1,03[0,90;1,17]	1,00[0,89;1,14]	$p>0,05$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	1,07[0,93;1,22]	1,04[0,92;1,19]	$p>0,05$
ЛНП, ммоль/л			
Манифестный гипотиреоз	4,63[4,57;4,90]	3,81[2,93;4,35]	$p=0,46$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	4,12[3,93;4,77]	4,03[3,91;4,37]	$p>0,05$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	4,42[3,83;4,99]	4,32[3,87;4,49]	$p>0,05$
Триглицериды, ммоль/л			
Манифестный гипотиреоз	1,2 [0,98; 1,43]	1,07 [0,8; 1,1]	$p<0,02$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	1,4 [0,92; 1,6]	1,12 [0,89; 1,51]	$p>0,05$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	0,98 [0,9; 1,3]	0,89 [0,84; 1,04]	$p>0,05$

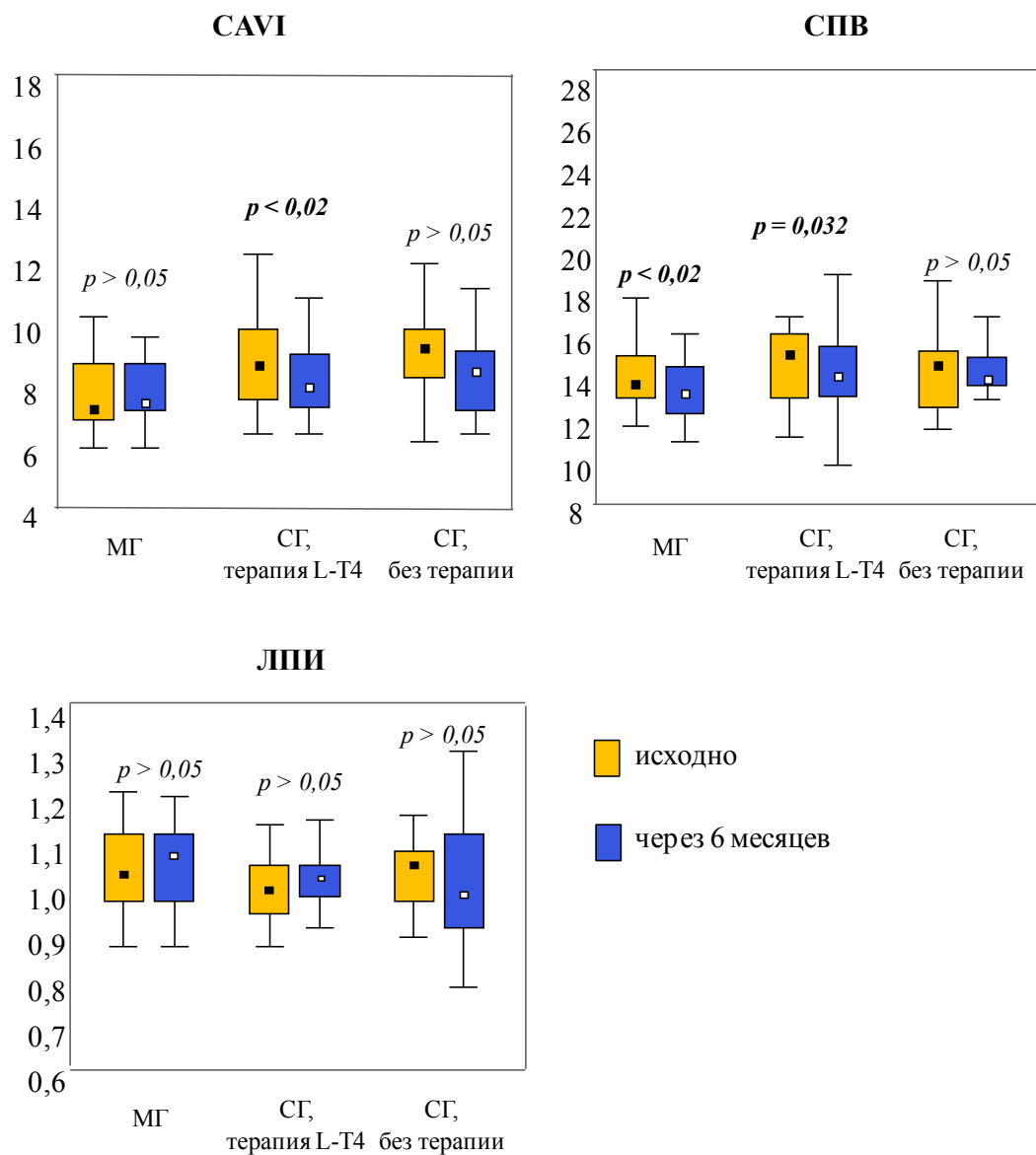
В проведенном исследовании мы также оценивали состояние показателей сосудистой стенки (таблица 13, рисунок 4). Исходно СПВпл во всех группах пациенток была повышена. У пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне достижения компенсации заболевания отмечено статистически значимое снижение показателя СПВпл ($p<0,02$). У пациенток с СГ при назначении им заместительной терапии L-T4 также произошло значимое снижение СПВпл ($p = 0,032$). В группе пациенток с СГ компенсация гипотиреоза сопровождалась также значимым снижением уровня САVI ($p<0,02$). В группе пациенток с СГ без терапии динамики показателей жесткости артерий – СПВпл и САVI не было ($p>0,05$). Динамики ЛПИ ни в одной из групп пациенток на протяжении исследования отмечено не было ($p>0,05$).

Таблица 13. Изменения показателей состояния сосудистой стенки в группах пациенток на протяжении исследования, Ме [НКв; ВКв]

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>P</i>
--------	---------	--------------	----------

<i>СПВпл, м/с</i>			
Манифестный гипотиреоз	13,75 [13; 14,9]	12,9 [12,2; 14,2]	<i>p < 0,02</i>
СГ, терапия L-T4	15,0 [12,9; 15,9]	13,9 [13; 15,0]	<i>p = 0,032</i>
СГ, без терапии	14,5 [12,5; 15,2]	13,8 [13,5; 14,9]	<i>p > 0,05</i>
<i>ЛПИ</i>			
Манифестный гипотиреоз	1,03 [0,99; 1,11]	1,07 [0,97; 1,13]	<i>p > 0,05</i>
СГ, терапия L-T4	0,99 [0,94; 1,05]	1,02 [0,98; 1,05]	<i>p > 0,05</i>
СГ, без терапии	1,05 [0,97; 1,08]	0,99 [0,92; 1,12]	<i>p > 0,05</i>
<i>САVI</i>			
Манифестный гипотиреоз	7,2 [6,8; 8,55]	7,4 [7,15; 8,65]	<i>p > 0,05</i>
СГ, терапия L-T4	8,5 [7,5; 9,7]	7,9 [7,25; 8,85]	<i>p < 0,02</i>
СГ, без терапии	9,2 [8,2; 9,8]	8,4 [7,2; 9,07]	<i>p > 0,05</i>

Рисунок 4. Изменения показателей сосудистой стенки на протяжении исследования, (Ме [НКв; ВКв])



Таким образом, в группе пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии L-T4 отмечено статистически значимое снижение уровня ТТГ и повышение уровня свТ4. При оценке показателей липидного спектра отмечена положительная динамика уровней ОХС, ЛНП и ТГ у пациенток с манифестным гипотиреозом при назначении им L-T4. У пациенток с СГ достижение эутиреоза не привело к улучшению параметров липидного спектра, что явилось вполне ожидаемым результатом. Параметры липидного спектра достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе только при манифестном ГТ и исходно коррелировали не только с уровнем ТТГ, но и с уровнем свободных фракций тиреоидных

гормонов. При оценке артериального давления на фоне лечения выраженной динамики не выявлено. По-видимому, это можно объяснить тем фактом, что все пациентки получали адекватную антигипертензивную терапию до включения в исследование и преимущественно имели уровень АД в пределах целевых значений. Только у пациенток с СГ достижение эутиреоза привело к снижению САД. И достижение эутиреоза при МГ и СГ привело к улучшению СПВПл, а у пациенток с СГ также к значимому снижению уровня САVI ($p < 0,02$)

Динамика показателей качества жизни в группах пациенток с субклиническим гипотиреозом на протяжении исследования

В группе пациенток СГ, получавших заместительную терапию L-T4, отмечено статистически значимое улучшение по шкале физического функционирования ($p < 0,024$), что отражает физический компонент здоровья (таблица 14).

Таблица 14. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 в группе пациенток с СГ, Me [НКв; ВКв]

	Исходно	Через 6 месяцев	<i>p</i>
СГ, терапия L-T4			
<i>Физическое функционирование</i>	67,5 [36,25; 86,25]	87,5 [57,5; 91,25]	< 0,024
<i>Роль в физическом функционировании</i>	50 [0; 75]	50 [0; 75]	> 0,05
<i>Боль</i>	51,5 [41; 64,5]	57 [48,5; 67,5]	> 0,05
<i>Общее здоровье</i>	42,5 [32,5; 55]	45 [42,5; 50]	> 0,05
<i>Жизнеспособность</i>	52,5 [45; 60]	52,5 [45; 61,25]	> 0,05
<i>Социальное функционирование</i>	75 [59,3; 75]	62,5 [50; 75]	> 0,05
<i>Роль в эмоциональном функционировании</i>	66,7 [25; 100]	66,7 [58; 100]	> 0,05
<i>Психологическое здоровье</i>	60 [43; 69]	58 [56; 69]	> 0,05
СГ, без лечения			

<i>Физическое функционирование</i>	45 [27,5; 57,5]	45 [25; 57,5]	> 0,05
<i>Роловое физическое функционирование</i>	25 [0; 75]	25 [0; 50]	> 0,05
<i>Боль</i>	41 [27; 57,5]	41 [32; 46,5]	> 0,05
<i>Общее здоровье</i>	35 [32,5; 47,5]	40 [35; 45]	> 0,05
<i>Жизнеспособность</i>	40 [25; 55]	40 [27,5; 57,5]	> 0,05
<i>Социальное функционирование</i>	50 [37,5; 71,8]	50 [37,5; 59,4]	> 0,05
<i>Роловое эмоциональное функционирование</i>	33,3 [0; 83,3]	33,3 [16,7; 60,7]	> 0,05
<i>Психологическое здоровье</i>	44 [36; 56]	52 [38; 62]	> 0,05

В группе пациенток с СГ, не получавших L-T4, значимой динамики ни по одной из шкал не было. Таким образом, назначение заместительной терапии пациенткам в постменопаузе с СГ сопровождалось улучшением по шкале физического функционирования ($p < 0,024$), что отражает физический компонент качества жизни.

Безопасность терапии левотироксином

Известно, что терапия левотироксином может привести к возрастанию ЧСС, нарастанию симптомов стенокардии у пациентов с имеющейся кардиальной патологией. В проведенном исследовании не было зарегистрировано ни одного случая серьезных нежелательных явлений на фоне терапии L-T4. 4 пациентки из группы манифестного гипотиреоза отметили субъективно появление сердцебиения в начале заместительной терапии L-T4, которое возникало только при физической нагрузке и купировалось самостоятельно в покое. При контрольной ЭКГ этим пациенткам отрицательной динамики состояния миокарда, каких-либо нарушений ритма не зарегистрировано. Также мы проанализировали ЧСС на протяжении исследования во всех группах пациенток. Статистически значимой динамики ни в одной из групп не отмечено (табл. 15).

Таблица 15. Изменения ЧСС в группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>p</i>
Манифестный гипотиреоз	60 [56; 70]	60 [56; 72]	<i>p</i> >0,05
СГ, терапия L-T4	64 [60; 67]	63 [60; 68]	<i>p</i> >0,05
СГ, без терапии	58 [53; 68]	62 [60; 68]	<i>p</i> >0,05

Выводы

1. У пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертонией скорость пульсовой волны на плечелодыжечном сегменте была выше ($p < 0,05$), чем у женщин в эутиреозе. Значимых различий уровня лодыжечно-плечевого индекса и кардио-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) между пациентками с нарушенной и нормальной функцией щитовидной железы выявлено не было.

2. Уровень тиреотропного гормона был достоверно ассоциирован с уровнем общего холестерина крови ($r = 0,28$, $p = 0,015$) и со скоростью пульсовой волны ($r = 0,31$, $p = 0,010$) у пациенток с артериальной гипертонией. При этом, наличие субклинического гипотиреоза увеличивало шанс повышения жесткости артерий в 3,47 раза ($p = 0,025$), а манифестного гипотиреоза в 5,46 ($p = 0,008$) после введения поправок на основные детерминанты артериальной жесткости - уровень артериального давления и возраст.

3. Достоверное снижение уровня ТТГ ($p < 0,01$) и повышение свТ4 ($p < 0,02$) на фоне заместительной терапии левотироксином привело к снижению систолического артериального давления ($p = 0,004$) и жесткости магистральных артерий у пациенток с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертонией. Скорость пульсовой волны ($p < 0,05$) и кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) ($p < 0,02$) достоверно снизились через 6 месяцев лечения.

4. Достижение эутиреоза у пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином привело к достоверному снижению скорости пульсовой волны ($p < 0,02$), уровня общего холестерина ($p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$) и триглицеридов крови ($p < 0,05$). Динамики артериального давления в этой группе пациенток выявлено не было.

5. Назначение левотироксина привело к достоверному улучшению качества жизни пациенток с СГ в сочетании с артериальной гипертензией ($p < 0,05$) при минимальном количестве нежелательных явлений.

Практические рекомендации

1. Повышение показателей жесткости магистральных сосудов на фоне достижения целевого артериального давления требует проведения оценки функции щитовидной железы у пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе.
2. Выявление повышения жесткости магистральных артерий у пациенток с СГ ($\text{ТТГ} \leq 10$ мЕд/л) в сочетании с артериальной гипертензией должно стать основанием для назначения заместительной терапии левотироксином.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ryabtseva O., Blankova Z., Chazova T., Ageev F., Orlova I. Arterial stiffness in postmenopausal women with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism // European Society of Hypertension.- April 26 – 29, London, Great Britain. – 2011. – p. 479;
2. Ryabtseva O., Blankova Z., Chazova T., Ageev F., Orlova I. Influence of subclinical thyroid failure on arterial stiffness in women with arterial hypertension // ARTERY – 2011. - P. 11.14.
3. Рябцева О.Ю., Орлова Я.А., Чазова Т.Е., Агеев Ф.Т. Состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с манифестным гипотиреозом и артериальной гипертензией при назначении заместительной терапии // Региональная Научно-практическая

- конференция «Кардиологическая наука и практика Сибири»: Сб. тр. – Барнаул, 2013. – С. 143
4. Рябцева О.Ю., Орлова Я.А., Бланкова З.Н., Чазова Т.Е., Агеев Ф.Т. Состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертонией // Терапевтический архив. – 2013. - № 10. – С. 64-69.
 5. O. Ryabtseva, T.E. Chazova, I.A. Orlova, F.T.Ageev. Influence of thyroid hormone replacement therapy on arterial stiffness in postmenopausal women with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism // 23rd European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Protection. June 14 – 17, Milan, Italy. – 2013. – p. 319.
 6. Рябцева О.Ю., Бланкова З.Н., Орлова Я.А., Чазова Т.Е., Агеев Ф.Т. Влияние заместительной терапии левотироксином на состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертонией // Российский медицинский журнал. - 2014, - № 1. – С. 47-53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АРА	антагонисты рецепторов к ангиотензину
БКК	блокаторы кальциевых каналов
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	ишемическая болезнь сердца
ИБС	доверительный интервал
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИМТ	индекс массы тела
ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	липопротеиды низкой плотности

ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МГ	манифестный гипотиреоз
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
САД	систолическое артериальное давление
СГ	субклинический гипотиреоз
СПВ	скорость пульсовой волны
СПВпл	плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
T4	тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩЖ	щитовидная железа