

2. Brown, M.S. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis / M.S. Brown, J.L. Goldstein // *Ann. Rev. Biochem.* — 1983. — Vol. 52. — P.223—261.
3. Scavenger receptors class A-III and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages / V.V. Kunjathoor [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 51. — P.49982—49988.
4. Steinberg, D. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis / D. Steinberg, J.L. Witztum // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P.2311—2316.
5. Shimada, K. Circulating oxidized LDL is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease / K. Shimada, H. Mokuno, E. Matsunaga [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2004. — Vol. 174. — P.343—347.
6. Livak, K.J. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ Ct Method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Methods.* — 2001. — Vol. 25 (4) — P.402—408.
7. Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO / M. Sankala [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* — 2002. — Vol. 277, № 36. — P.33378—33385.
8. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease / J.L. Kelley [et al.] // *Critical Reviews™ in Immunology.* — 2014. — Vol. 34, № 3. — P.241—261.
9. The «classical» macrophage marker CD68 is strongly expressed in primary human fibroblasts / L.A. Kunz-Schughart [et al.] // *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* — 2002. — Vol. 87. — P.215—223.
10. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages / G. Llaverias [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* — 2004. — Vol. 318, № 1. — P.265—274.
11. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque / E. Cojocar [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2012. — Vol. 53, № 1. — P.61—66.
12. Oxidized low density lipoprotein induces secretion of interleukin-1b by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation / Y. Jiang, M. Wang, K. Huang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — Vol. 425. — P.121—126.
13. Park, Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis / Y.M. Park // *Experimental & molecular medicine.* — 2014. — Vol. 46, № 6. — P.99.

REFERENCES

1. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: A biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 363–369.
2. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *AnnRevBiochem.* 1983; 52: 223–261.
3. Kunjathoor VV. Scavenger receptors class A-III and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 49982–49988.
4. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2311–2316.
5. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K et al. Circulating oxidized LDL is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2004; 174: 343–347.
6. Livak KJ. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ Ct Method. *Methods.* 2001; 25 (4): 402–408.
7. Sankala M et al. Characterization of recombinant soluble macrophage scavenger receptor MARCO. *Journal of Biological Chemistry.* 2002; 277 (36): 33378–33385.
8. Kelley JL et al. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease *CriticalReviews™ in Immunology.* 2014; 34 (3): 241–261.
9. Kunz-Schughart LA et al. The «classical» macrophage marker CD68 is strongly expressed in primary human fibroblasts. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.* 2002; 87: 215–223.
10. Llaverias G et al. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004; 318 (1): 265–274.
11. Cojocar E et al. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque *Rom J Morphol Embryol.* 2012; 53 (1): 61–66.
12. Jiang Y, Wang M, Huang K, Zhang Z, Shao N, Zhang Y et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1b by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 121–126.
13. Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Experimental & molecular medicine.* 2014; 46 (6): 99.

© И.В. Долбин, А.Ю. Екимовских, 2017

УДК [616.441-008.64:616.12-005.4]-085.357.441:616.15-07

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ДОЛБИН ИГОРЬ ВАЛЕНТИНОВИЧ, докт. мед. наук, доцент, консультант, врач-кардиолог
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Россия, 603000, Нижний Новгород,
ул. Чернышевского, 22, e-mail: dolbina.olesya20@yandex.ru

ЕКИМОВСКИХ АНТОН ЮРЬЕВИЧ, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38»,
Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, e-mail: aranel07@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучение влияния заместительной терапии левотироксином у пациентов с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца на маркеры системного воспаления. **Материал и методы.** Обследовано 130 пациентов: 1-ю группу составили 43 больных со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом, 2-ю группу — 35 больных с острым коронарным синдромом, 3-ю

группу — 17 больных со стабильной стенокардией, в 4-ю группу (контроля) вошло 35 человек. Всем обследуемым определялись уровни интерлейкина 6, интерлейкина 8, интерлейкина 10, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе. В основной группе определение интерлейкинов проводилось дважды: после подтверждения стойкого характера субклинического гипотиреоза до назначения заместительной терапии и через 6 мес после ее начала. **Результаты и их обсуждение.** Содержание интерлейкина 6 в 1-й группе было достоверно выше, чем во 2-й группе в 4,3 раза ($p=0,005$), в 28 раз больше, чем в 3-й группе ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$). Содержание интерлейкина 8 в 1-й группе значимо не отличалось от 2-й группы ($p=0,13$) и в 5 раз было выше, чем в 4-й группе ($p<0,001$). Содержание интерлейкина 10 в 1-й и 2-й группах было сопоставимо ($p=1,0$), в 1-й группе было больше, чем в 3-й группе ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$). На фоне заместительной терапии левотироксином в 1-й группе отмечалось достоверное снижение уровня интерлейкина 6 ($p<0,001$), интерлейкина 8 ($p<0,001$) и повышение интерлейкина 10 ($p<0,001$). **Заключение.** Субклинический гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита может оказывать негативное влияние на течение ишемической болезни сердца вследствие изменения липидного и цитокинового профилей с четкой проатерогенной направленностью. Заместительная терапия левотироксином приводит к снижению уровней провоспалительных и повышению противовоспалительных интерлейкинов.

Ключевые слова: гипотиреоз, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, интерлейкины.

Для ссылки: Долбин, И.В. Влияние заместительной терапии левотироксином на маркеры системного воспаления у больных с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца / И.В. Долбин, А.Ю. Екимовских // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 2. — С.18—24. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24.

LEVOTHYROXINE REPLACEMENT THERAPY EFFECT ON SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH PRIMARY SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CORONARY HEART DISEASE

DOLBIN IGOR V., D. Med. Sci., associate professor, consultant, cardiologist of City Clinical Hospital № 38, Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Chernyshevsky str., 22, e-mail: dolbina.olesya20@yandex.ru

EKIMOVSKIKH ANTON YU., physician of City Clinical Hospital № 38, Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Chernyshevsky str., 22, e-mail: aranel07@mail.ru

Abstract. Aim. We have studied the effects of levothyroxine replacement therapy on systemic inflammation markers in primary subclinical hypothyroidism patients. **Material and methods.** 130 patients have been examined. Group 1 comprised 43 stable angina and subclinical hypothyroidism patients; group 2—35 acute coronary syndrome patients; group 3—17 stable angina patients and group 4 (control group) consisted of 35 people. All the subjects were tested for levels of interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and thyroperoxidase antibodies. In the experimental groups 1—3 tests for interleukins were carried out twice: after confirming subclinical hypothyroidism stability before prescribing replacement therapy and 6 months after. **Results and discussion.** Interleukin 6 content in group 1 happened to be 4,3 times ($p=0,005$) higher than in group 2; 28 times higher than in group 3 ($p<0,001$) and control group ($p<0,001$). Interleukin 8 content in group 1 did not differ significantly from group 2 ($p=0,13$). It was 5 times higher than in group 4 ($p<0,001$). Interleukin 10 content in groups 1 and 2 was equitable ($p=1,0$). In group 1 it was higher than in group 3 ($p<0,001$) and control group ($p<0,001$). While receiving levothyroxine replacement therapy Interleukin 6 level ($p<0,001$), Interleukin 8 ($p<0,001$) were significantly reduced in group 1 whereas Interleukin 10 ($p<0,001$) level has increased. **Conclusion.** Subclinical hypothyroidism as an outcome of chronic autoimmune thyroiditis may negatively affect coronary heart disease course resulting from changes in lipid and cytokine profiles with a distinct atherogenic effect. Levothyroxine replacement therapy results in decrease in inflammatory and increase in anti-inflammatory interleukins.

Key words: hypothyroidism, atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, interleukins.

For reference: Dolbin IV, Ekimovskikh AYu. Levothyroxine replacement therapy effect on systemic inflammation markers in patients with primary subclinical hypothyroidism and coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (2): 18—24. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).18-24.

Введение. Взаимосвязь заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и патологии сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнений. Так, термин «микседематозное сердце», означающий изменения сердца при гипотиреозе, впервые был использован Н. Zondek в 1918 г. [1]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению дисфункции ЩЖ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Наиболее часто встречающейся патологией ЩЖ является первичный гипотиреоз. По данным колорадского исследования, в которое были включены 25 862 человека, повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был установлен у 9,5% обследованных (без разделения по полу), при этом

распространенность гипотиреоза в зависимости от возраста варьировала от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин [2].

Первичный гипотиреоз подразделяют на субклинический, манифестный и осложненный. Субклинический гипотиреоз (СГ) характеризуется повышением в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальным содержанием свободного тироксина (свободный T_4). При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание ТТГ и снижено содержание свободного T_4 . Осложненный гипотиреоз характеризуется кретинизмом, вторичной аденемой гипофиза, тяжелой сердечной недостаточностью и др. В 99% случаев гипотиреоз является

первичным. Наиболее частой причиной первичного гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото (ХАТ) [3].

Исследование влияния 9 потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) инфаркта миокарда (ИМ) в 52 странах (INTERHEART) показало, что в общей популяции примерно 50% риска ИМ обусловлено дислипидемией, а около 25% обусловлено артериальной гипертензией [4]. Учитывая, что гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия относятся к кардиологическим маскам гипотиреоза, можно предположить, что снижение функции ЩЖ оказывает влияние на течение ИБС. Это нашло свое отражение в Роттердамском исследовании, в котором обследовалась случайная выборка женщин в возрасте (69±7,5) года. СГ был выявлен у 10,8% всех женщин, при этом его наличие было связано с большей распространенностью признаков атеросклероза аорты. Этот показатель не снижался при его перерасчете с учетом уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекса массы тела, факта приема β-адреноблокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений был выше у женщин с СГ, у которых выявлялись антитела к тиреопероксидазе (АТ ТПО). Авторы сделали вывод, что СГ является существенным ФР атеросклероза аорты и ИМ у пожилых женщин [5].

Связь между субклиническим гипотиреозом и изменением липидного профиля становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 мкМЕ/мл. Дислипидемия при СГ носит проатерогенный характер. Характерно повышение уровней ОХС и ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП [6].

В последнее время атеросклероз рассматривается с позиции иммунновоспалительной реакции, что подтверждается обнаружением в крови больных повышенных концентраций маркеров системного воспаления. К ним относятся цитокины, хемокины, С-реактивный белок, натрийуретический пептид, фактор некроза опухоли α. Цитокины в зависимости от выполняемых функций делят на провоспалительные и противовоспалительные. К первым относятся интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α. К противовоспалительным цитокинам относятся ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 [7]. Показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. В 1997 г. было проведено исследование с участием 15 тыс. здоровых добровольцев в рамках программы Physicians Health Study, результаты которого свидетельствуют о том, что при исходно повышенном уровне ИЛ-6 риск развития ОИМ выше, чем при нормальном уровне ИЛ-6 [8]. Было показано, что ИЛ-1 и ИЛ-6 ассоциированы при ИБС с повторными коронарными событиями [9]. В исследованиях было установлено как снижение, так и повышение уровня ИЛ-6 к концу первой недели заболевания в зависимости от типа острого коронарного синдрома (ОКС) [10, 11]. Исходные значения ИЛ-6

можно считать характеристикой воспалительного фона, на котором развивался ОКС, принимая во внимание отсроченную экскрецию ИЛ-6 после какого-либо стимулирующего процесса [12]. ИЛ-8 — провоспалительный и проатерогенный цитокин, продуцируемый рядом клеток, участвующих в атерогенезе: клетками гладких мышц, эндотелия, моноцитами крови. ИЛ-8 является хемокином — хемоаттрактантом, стимулирующим миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство — один из ключевых моментов в раннем атерогенезе [13]. ИЛ-10 обладает противовоспалительным действием, которое обусловлено подавлением провоспалительного ядерного фактора транскрипции NF-κB. Недостаток ИЛ-10 может приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) [14]. ИЛ-10 способствует стабильности АСБ за счет усиления фиброза [15]. Однако есть данные, что высокое содержание ИЛ-10 при поступлении было связано с повышенным риском смерти и ИМ [16].

Целью работы явилось изучение влияния заместительной терапии первичного субклинического гипотиреоза у пациентов с ишемической болезнью сердца на маркеры системного воспаления.

Материал и методы. В исследование включили 130 человек, из которых было сформировано 4 группы. Основную группу составили 43 больных со стабильной стенокардией (СС) II—III клинико-функционального класса и первичным СГ [10 мужчин и 33 женщины, средний возраст — (62,7±5,3) года]. При выявлении СГ у пациентов повторно через 6 мес оценивали функцию ЩЖ, и при стойком снижении их включали в исследование, назначалась заместительная терапия левотироксином (в начальной дозе 25 мкг). В 1-ю группу сравнения вошло 35 больных с ОКС [25 мужчин и 10 женщин, средний возраст — (57,2±10,3) года]. 2-ю группу сравнения составили 17 больных со СС II—IV клинико-функционального класса [14 мужчин и 3 женщины, средний возраст — (56,9±4,2) года]. Группу контроля составили 35 молодых мужчин [средний возраст (23,5±1,2) года]. Диагноз ОКС и СС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями [17]. Диагноз СГ выставлялся в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов [18]. Обследование и лечение больных ИБС проводили в соответствии с действующими рекомендациями и стандартами.

Не включались лица с тяжелыми сопутствующими соматическими, онкологическими, психическими заболеваниями и старше 75 лет.

Всем больным в первые сутки госпитализации проводили забор крови из кубитальной вены натощак до проведения селективной коронарографии. Отцентрифугированная сыворотка хранилась при температуре -20°C, в которой затем одномоментно, при температуре +20°C определяли содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Больным из основной группы определение интерлейкинов проводилось дважды: после подтверждения стой-

кого характера СГ до назначения заместительной терапии и через 6 мес после ее начала. Всем включенным в исследование определяли уровень ТТГ, свободный T_4 , АТ ТПО, показатели липидного спектра — ОХС, ХС ЛПВП и триглицериды (ТГ). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислялся по формуле Фридвальда (при уровне ТГ менее 4,0 ммоль/л): $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$ ммоль/л [19]. В основной группе 11 (26%) больным была проведена селективная коронарография (СКГ), в группе ОКС — 35 (100%) больным, в группе СС — 11 (64%) больным. Также больным основной группы для верификации диагноза ИБС выполнялись: электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ, по показаниям холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия. Все пациенты соответствовали критериям включения в основную группу и группы сравнения.

Уровни ТТГ, свободного T_4 , АТ ТПО в крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с помощью системы «ARCHITECT i2000».

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладной программы Statistica version 10.0. Данные представлены в виде медианы (Ме) и квартилей (P_{25} ; P_{75}), в процентах. Для сравнения количественных данных использовали парный t-критерий Стьюдента или U-тест Манна — Уитни в зависимости от вида распределения признака. Для сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. При сравнении двух

и более независимых групп по количественному признаку использовали метод Краскела — Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Больные групп ОКС и СС, СС и СГ были сопоставимы по возрасту. В группе ОКС и СС преобладали мужчины, в группе СС и СГ — женщины. Уровень ТТГ был закономерно выше в группе СС и СГ по сравнению с остальными группами.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Учитывая наличие кардиальной патологии и возраст пациентов, стартовая доза левотироксина в группе СС и СГ составляла 25 мкг. В дальнейшем коррекция дозы проводилась по уровню ТТГ. Через 6 мес эутиреоз был достигнут у 25 (58%) пациентов. У остальных больных этот период увеличился из-за развития побочных эффектов. Это связано с тем, что адекватная заместительная терапия гипотиреоза у пожилых лиц с кардиальной патологией является сложной задачей. Левотироксин, оказывая положительное инотропное и хронотропное действие на миокард, увеличивая количество катехоламиновых рецепторов в миокарде и их чувствительность, повышает потребность миокарда в кислороде. Поэтому целью заместительной терапии у пожилых пациентов с кардиальной патологией может быть не достижение эутиреоза, а уменьшение симптомов гипотиреоза. Дозу левотироксина у таких пациентов рассчитывают, исходя из средней потребности 0,9 мкг/кг массы тела. При этом значения ТТГ могут находиться в пределах

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Группа СС и СГ, <i>n</i> =43	Группа ОКС, <i>n</i> =35	Группа СС, <i>n</i> =17	Группа контроля, <i>n</i> =35	<i>p</i> *
	1	2	3	4	
Возраст, <i>годы</i>	64 (59; 67)	59 (48; 66)	58 (54; 60)	23 (23; 24)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
ИМТ, <i>кг/м²</i>	31,06 (26,4; 33,21)	28,36 (24,6; 30,46)	31,05 (29,07; 32,0)	22,02 (21,3; 22,39)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
ТТГ, <i>мкМЕ/мл</i>	8,21 (5,49; 11,55)	0,86 (0,57; 1,42)	2,12 (1,4; 3,12)	0,93 (0,71; 1,25)	$p_{1-2} < 0,001$
					$p_{1-3} = 0,002$
					$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-3} = 0,016$
					$p_{3-4} = 0,04$
Свободный T_4 , <i>пмоль/л</i>	10,8 (9,44; 12,34)	11,9 (10,59; 13,15)	12,93 (12,56; 13,63)	12,75 (12,16; 13,2)	$p_{1-3} < 0,001$
					$p_{1-4} < 0,001$
АТ ТПО, <i>МЕ/мл</i>	163,2 (39,45; 47,11)	0,3 (0,13; 0,75)	0,14 (0,1; 0,2)	0,15 (0,1; 0,33)	$p_{1-2} < 0,001$
					$p_{1-3} < 0,001$
					$p_{1-4} < 0,001$

Примечание: *указаны значимые различия.

до 10 мкМЕ/мл [3]. Средние значения ТТГ через 6 мес лечения левотироксином составили 4,08 (2,03; 6,08) мкМЕ/мл (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровней ТТГ в основной группе на фоне заместительной терапии левотироксином (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	До лечения	Через 6 мес	<i>p</i>
ТТГ, мкМЕ/мл	8,21 (5,49; 11,55)	4,08 (2,03; 6,08)	<0,001

При сравнении уровня ОХС (табл. 3) значимого отличия основной группы от больных ОКС ($p=1,0$) или больных СС ($p=1,0$) не было. В то же время наблюдались более высокие уровни ХС ЛПВП в основной группе по сравнению с группой ОКС ($p=0,024$). Концентрации ХС ЛПНП в основной группе значимо не отличалась от больных ОКС ($p=1,0$) или больных СС ($p=1,0$). Уровень ТГ был наиболее высоким в группе СС. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профи-

лактики и лечения атеросклероза все пациенты с ИБС относятся к категории очень высокого риска. В основной группе концентрация ОХС составила 5,69 (4,18; 6,78) ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,22 (2,33; 4,25) ммоль/л, что превышает оптимальные значения для пациентов очень высокого риска (ОХС $\leq 4,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л), а уровень ХС ЛПВП — 1,42 (1,13; 1,74) ммоль/л был ниже рекомендованного (ХС ЛПВП $> 1,6$ ммоль/л). Это требует дальнейшей коррекции гиполипидемической терапии.

Аутоиммунный тиреоидит — аутоиммунное заболевание, где в качестве ткани-мишени выступает ЩЖ. При этом происходит продукция органоспецифических антител, инфильтрация ЩЖ лимфоцитами, наблюдается изменение цитокинового профиля [20]. В основной группе уровень АТ ТПО был выше верхней границы нормы — 5,61 МЕ/мл (принятой в лаборатории) у 40 (93%) больных и составил 163,2 (39,45; 347; 11) МЕ/мл (см. табл. 1).

В табл. 4 представлены данные содержания цитокинов. При анализе содержания ИЛ-6 у обслед-

Таблица 3

Показатели липидного спектра (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Группа СС и СГ, <i>n</i> =43	Группа ОКС, <i>n</i> =35	Группа СС, <i>n</i> =17	Группа контроля, <i>n</i> =35	<i>p</i> *
	1	2	3	4	
ОХС, ммоль/л	5,69 (4,18; 6,78)	5,69 (5,0; 6,28)	4,99 (4,55; 6,14)	4,48 (4,35; 4,62)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,13; 1,74)	1,23 (1,1; 1,35)	1,4 (1,23; 1,65)	1,46 (1,43; 1,49)	$p_{1-2} = 0,024$
					$p_{2-4} < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,22 (2,33; 4,25)	3,41 (2,83; 4,26)	2,8 (2,16; 3,90)	2,43 (2,29; 2,52)	$p_{1-4} = 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
ТГ, ммоль/л	1,47 (0,96; 2,20)	1,42 (1,04; 1,73)	2,12 (1,56; 3,09)	1,37 (1,3; 1,41)	$p_{1-3} = 0,014$
					$p_{2-3} = 0,007$
					$p_{3-4} < 0,001$

Примечание: *указаны значимые различия.

Таблица 4

Уровень цитокинов (Ме [НКв; ВКв])

Показатель	Группа СС и СГ, <i>n</i> =43	Группа ОКС, <i>n</i> =35	Группа СС, <i>n</i> =17	Группа контроля, <i>n</i> =35	<i>p</i> *
	1	2	3	4	
ИЛ-6, пг/мл	2,85 (2,23; 3,54)	0,66 (0,1; 3,65)	0,1 (0,1; 1,54)	0,1 (0,1; 0,13)	$p_{1-2} = 0,005$
					$p_{1-3} < 0,001$
					$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	4,29 (3,57; 8,04)	3,16 (1,01; 10,88)	—	0,82 (0,1; 2,46)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} = 0,002$
ИЛ-10, пг/мл	3,23 (2,75; 15,5)	3,36 (2,21; 4,42)	0,1 (0,1; 0,1)	1,03 (0,4; 1,72)	$p_{1-3} < 0,001$
					$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-3} < 0,001$
					$p_{2-4} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,044$

Примечание: *указаны значимые различия.

дуремых было отмечено достоверное повышение в основной группе: среднее значение ИЛ-6 в группе СС и СГ составило 2,85 (2,23; 3,54) пг/мл и было в 4,3 раза выше, чем в группе ОКС ($p=0,005$), в 28 раз больше, чем в группе СС ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$).

При сравнении групп было выявлено, что концентрация ИЛ-8 в основной группе составила 4,29 (3,57; 8,04) пг/мл и имела тенденцию к более высоким значениям по сравнению с группой ОКС ($p=0,13$). В группе контроля значения ИЛ-8 были в 5 раз ниже, чем в основной группе ($p<0,001$).

Содержание ИЛ-10 в основной группе составило 3,23 (2,75; 15,5) пг/мл и имело тенденцию к более низким значениям по сравнению с группой ОКС, но не достигло достоверных различий ($p=1,0$), и было больше, чем в группе СС ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$).

Нами было отмечено (табл. 5) снижение содержания провоспалительных ИЛ-6 ($p<0,001$), ИЛ-8 ($p<0,001$) и увеличение содержания противовоспалительного ИЛ-10 ($p<0,001$) у больных в группе СС и СГ на фоне заместительной терапии левотироксина.

Таблица 5

Динамика изменения уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в группе СС и СГ

Показатель	До лечения	Через 6 мес	p
ИЛ-6, пг/мл	2,85 (2,23; 3,54)	2,09 (1,58; 2,71)	$<0,001$
ИЛ-8, пг/мл	4,29 (3,57; 8,04)	3,57 (3,01; 6,50)	$<0,001$
ИЛ-10, пг/мл	3,23 (2,75; 15,50)	3,92 (3,38; 18,91)	$<0,001$

Таким образом, учитывая вышеуказанные показатели, субклинический гипотиреоз в исходе ХАТ может оказывать негативное влияние на течение ИБС вследствие изменения липидного и цитокинового профилей с четкой проатерогенной направленностью.

Выводы:

1. У больных группы стабильной стенокардии и субклинического гипотиреоза установлены более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с группами острого коронарного синдрома ($p=0,005$), стабильной стенокардии ($p<0,001$) и с группой контроля ($p<0,001$).

2. Выявлена тенденция к более высоким уровням ИЛ-8 в группе пациентов со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом по сравнению с группой больных с острым коронарным синдромом ($p=0,129$). Уровень ИЛ-8 в основной группе был в 5 раз выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

3. Концентрация ИЛ-10 в группе со стабильной стенокардией и субклиническим гипотиреозом значимо не отличалась от группы с острым коронарным синдромом ($p=1,0$), но была выше, чем в группе со стабильной стенокардией ($p<0,001$) и группе контроля ($p<0,001$).

4. Заместительная терапия L-тироксина в основной группе привела к снижению уровней провоспалительных ИЛ-6 ($p<0,001$) и ИЛ-8 ($p<0,001$) и повышению концентрации противовоспалительного ИЛ-10 ($p<0,001$).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Zondek, H. Das myxodemherz / H. Zondek // Munch. Med. Wochenschr. — 1918. — Vol. 65. — P.1180—1183.
- The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P.526—534.
- Петунина, Н.А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина // Consilium Medicum. — 2006. — № 9. — С.93—98.
- Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 364, № 9438. — P.937—952.
- Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak, H.A. Pols, T.J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132, № 4. — P.270—278.
- Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2005. — Vol. 63. — P.670—675.
- Бондарь, Т.П. Исследование этапов воспаления у больных с острым коронарным синдромом с помощью определения цитокинов / Т.П. Бондарь, Т.В. Цогоева // Новости «Вектор-Бест». — 2005. — № 4(38) — С.9—13.
- Plasma concentration of interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer, C.H. Hennekens // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P.1767—1772.
- Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P.2844—2850.
- Осипова, О.А. Содержание цитокинов в крови у больных сердечной недостаточностью при остром коронарном синдроме / О.А. Осипова, Ю.И. Афанасьев, И.Н. Косарева // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 10. — С.25.
- Шальнев, В.И. Динамика содержания интерлейкина 6 в плазме крови больных с острым коронарным синдромом / В.И. Шальнев // Скорая медицинская помощь. — 2011. — № 1. — С.75—79.
- Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.И. Казначеева [и др.] // Кардиология. — 2008. — № 8. — С.20—27.
- Шальнев, В.И. Динамика содержания интерлейкина 8 в плазме крови больных с острым коронарным синдромом. Иммуномодулирующий эффект ранней терапии

статинами / В.И. Шальнев // Скорая медицинская помощь. — 2011. — № 2. — С.67—72.

14. Interleukin 10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism / B. Halvorsen, T. Waehre, H. Scholz [et al.] // *J. Lipid Res.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P.211—219.
15. George, J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis / J. George // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 5, № 9. — P.531—540.
16. A. Raised interleukin 10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Mälarstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // *Heart.* — 2008. — № 94. — P.724—729.
17. Оганов, Р.Г. Национальные клинические рекомендации: сб. / Р.Г. Оганов. — М.: Силиция-Полиграф, 2009. — 528 с.
18. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2003. — № 6(49). — С.50—52.
19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр / В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.В. Сусеков [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2012. — № 4. — С.2—32.
20. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазанова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2004. — № 3. — С.29—32.
9. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995;91: 2844—2850.
10. Osipova OA, Afanas'ev Jul, Kosareva IN. Soderzhanie citokinov v krvi u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju pri ostrom koronarnom syndrome [Content of the blood cytokine levels in heart failure patients with acute coronary syndrome]. *Fundamental'nye issledovanija [Fundamental research].* 2007; 10: 25.
11. Shal'nev VI. Dinamika soderzhanija interlejkina-6 v plazme krvi bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [The dynamic changes of interleukin-6 concentration in blood serum in acute coronary syndrome setting]. *Skoraja medicinskaja pomoshh' [Emergency].* 2011; 1: 75-79.
12. Shrejder EV, Shahnovich PM, Kaznacheeva EI, Bosyh EG, Tkachev GA, Ruda MJa. Sravnitel'naja dinamika markerov vospaleniya i NT-proBNP pri razlichnyh variantah lechenija bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [Comparative Dynamics of Markers of Inflammation and NT-proBNP in Different Variants of Treatment of Patients With ACS]. *Kardiologija [Cardiology].* 2008; 8: 20-27.
13. Shal'nev VI. Dinamika soderzhanija interlejkina-8 v plazme krvi bol'nyh ostrym koronarnym sindromom. Immunomodulirujushhij jeffekt rannej terapii statinami [The dynamic changes of interleukin-8 level in blood plasma in acute coronary syndrome setting. The immunomodulating effect of early statin therapy]. *Skoraja medicinskaja pomoshh' [Emergency].* 2011; 2: 67-72.
14. Halvorsen B, Waehre T, Scholz H, Clausen OP, von der Thüsen JH, Müller F, Heimli H, Tonstad S, Hall C, Frøland SS, Biessen EA, Damås JK, Aukrust P. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms. *J Lipid Res.* 2005; 46: 211—219.
15. George J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5 (9): 531—540.
16. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart (British Cardiac Society).* 2008; 94 (6): 724—729.
17. Oganov RG. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [National clinical guideline]. Moskva [Moscow]: Silitseya-Poligraf. 2011; 528 p.
18. Dedov II, Mel'nichenko GA, Gerasimov GA. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii endokrinologov po diagnostike i lecheniju autoimmunnogo tireoidita u vzroslyh [Clinical guidelines of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology].* 2003; 6 (49): 50-52.
19. Kuharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV et al. Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza; Rossijskie rekomendacii; V peresmotr [Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis; Russian recommendations; V revision]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russ Card J].* 2012; 4 (96): 2-32.
20. Glazanova TV, Bubnova LN, Trunin EM. Produktija nekotoryh citokinov u bol'nyh s autoimmunnymi zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy [Production of some cytokines in patients with autoimmune thyroid diseases]. *Problemy jendokrinologii [Problems of Endocrinology].* 2004; 3: 29-32.

REFERENCES

1. Zondek H. Das myxodemherz. *Munch Med Wochenschr.* 1918; 65:1180—1183.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526—534.
3. Petunina NA. Gipotireoz: pervichnyj, central'nyj, perifericheskij. Podhody k diagnostike i lecheniju [Hypothyroidism: primary, central, peripheral. The approaches to diagnosis and treatment]. *Consilium Medicum [Consilium Medicum].* 2006; 9: 93-98.
4. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. On behalf of the INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937—952.
5. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 270—278.
6. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63: 670—675.
7. Bondar' TP, Cogojeva TV. Issledovanie etapov vospaleniya u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom s pomoshh'ju opredelenija citokinov [Research stages of inflammation in patients with acute coronary syndrome by determining the cytokine]. *Novosti «Vektor—Best» [«Vector—Best» news].* 2005; 4 (38): 9-13.
8. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101: 1767—1772.