

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.379+616.441]-008.64-06:[616.12-008.331.1+616.13/.14-008

DOI:10.23888/PAVLOVJ2016442-55

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ  
ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ  
И ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ**

*И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, А.А. Никифоров*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

**В статье представлены результаты изучения особенностей артериальной гипертензии и нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом. Выявлено увеличение индекса времени диастолического артериального давления и нарушение суточного ритма артериального давления с преобладанием профиля нон-диппер, отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и повышение концентрации эндотелина-1. Обнаружена корреляция параметров функции эндотелия с показателями углеводного, липидного обмена, артериального давления, инсулинорезистентности, уровнем тиреотропного гормона у больных сочетанной патологией.**

**Ключевые слова:** сахарный диабет, первичный гипотиреоз, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, коморбидная патология.

---

**HYPERTENSION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMORBID PATHOLOGY:  
DIABETES MELLITUS AND PRIMARY HYPOTHYROIDISM**

*I.I. Dubinina, O.M. Uryasev, S.V. Berstneva, A.A. Nikiforov*

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,  
Vysokovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

**The article presents the results of studying the characteristics of arterial hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus type 1 and diabetes mellitus-type 2 in combination with primary hypothyroidism. We revealed the increased time index of diastolic blood pressure and disorders circadian blood pressure profile with high prevalence of non-dippers rate. Decrease of endothelium-dependent vasodilation and increased concentration of endothelin-1 were diagnosed. The analysis showed the correlation of endothelial function parameters with carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure, insulin resistance, TSH level in patients with combined pathology.**

**Keywords:** diabetes mellitus, primary hypothyroidism, hypertension, endothelial dysfunction, comorbid pathology.

---

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. По данным эпидемиологических исследований при сочетании сахарного диабета (СД) и АГ риск развития инфаркта миокарда возрастает в 3-5 раз, инсульта – в 3-4 раза, полной потери зрения – в 10-20 раз, уремии – в 20-25 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [1]. По результатам скрининга, проведенного в рамках реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», частота АГ составляет 50% при СД 1 типа и 80-90% при СД 2 типа [2].

При СД 1 типа патогенез АГ на 80-90% связан с развитием диабетической нефропатии (ДН). Ведущий механизм формирования АГ при ДН связан с повышенной реабсорбцией и низкой экскрецией натрия в почечных канальцах, что ведет к повышению концентрации ионообменного натрия приблизительно на 10% и, соответственно, накоплению жидкости во внутри- и внеклеточном пространстве с развитием гиперволемии. Вместе с повышением содержания натрия происходит накопление ионов кальция в стенках сосудов, что увеличивает аффинность рецепторов сосудов к катехоламинам и другим констрикторным факторам (ангиотензину II, эндотелину-1). Это способствует спазму и повышению общего периферического сопротивления (ОПСС).

АГ при СД 2 типа является составляющей синдрома инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия способствует активации симпатической нервной системы с увеличением сердечного выброса и ОПСС, повышению реабсорбции натрия и жидкости в почках, внутриклеточному накоплению натрия и кальция. Кроме того, инсулин является митогенным фактором, активирующим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосудов и повышению ОПСС. Активность локальной (почечной) ренин-ангиотензиновой системы имеет большое значение в развитии системной и

внутриклубочковой АГ при СД 1 и 2 типа. Гипергликемия также поддерживает высокую осмолярность крови, способствуя развитию гиперволемии и увеличению сердечного выброса.

В последние годы в патогенезе развития поражения сердечно-сосудистой системы доминирующее место отводят эндотелиальной дисфункции [3]. В настоящее время эндотелиальные клетки сосудов рассматриваются не только как барьерный, но и мощный эндокринный орган, продуцирующий различные биологически активные вещества: сосудорасширяющие и сосудосуживающие, про- и антитромботические факторы, активаторы и ингибиторы фибринолиза, факторы роста и пролиферации и другие. Многие авторы считают нарушение свойств эндотелия одним из основных механизмов формирования АГ и ее осложнений. С позиций других авторов, сама АГ является сильным фактором патологического воздействия на эндотелий сосудов: под влиянием высокого гидравлического давления происходит механическое повреждение клеток эндотелия и нарушение синтеза вазоактивных веществ [4].

Среди биологически активных веществ, участвующих в регуляции артериального давления и продуцируемых эндотелием, важнейшим, безусловно, является оксид азота (NO), который в физиологических условиях не только служит мощным вазодилататором, но и модулирует высвобождение других вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляет экспрессию провоспалительных генов. Вследствие высокой нестабильности молекулы NO прямое измерение его концентрации в плазме затруднительно, поэтому для оценки NO-синтетической функции эндотелия часто используются непрямые методы: измерение уровня стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови и моче или ангиографические и ультразвуковые (УЗ) методики – инвазивные (например, с использованием ацетил-

холина) и неинвазивные. Доступнее применение неинвазивной УЗ-методики, при которой вазомоторная функция коронарных артерий оценивается по состоянию плечевой или поверхностной бедренной артерии. Метод основан на способности эндотелия в условиях механической пробы с реактивной гиперемией высвобождать NO, что, соответственно, приводит к вазодилатации. Нормальным ответом эндотелия считается прирост диаметра плечевой артерии ( $\Delta d$ ) более 10% от исходного.

В развитии АГ с позиций эндотелиальной дисфункции играет роль не только уменьшение продукции NO сосудистой стенкой, но также активация локальной секреции вазоконстрикторов – эндотелина-1 (Э-1), ангиотензина II и других. Э-1 – пептид эндотелиального происхождения, ему присущи следующие свойства: сосудосуживающее действие (вазоконстрикторный эффект превышает таковой у норадреналина в 100 раз, ангиотензина II – в 10 раз) [5], стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, ингибирование фибринолиза, стимуляция адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, что способствует участию Э-1 в развитии воспаления и атеросклероза. Наиболее значимым является вазоконстрикторный эффект Э-1, механизм которого заключается во взаимодействии Э-1 с эндотелиновым рецептором-A, находящимся на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, далее происходит активация G-белков и фосфолипазы C с последующим повышением концентрации кальция в гладкомышечных сосудах и развитием вазоконстрикции. Выявлено повышение уровня Э-1 в крови у больных стенокардией, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [6].

Наряду с сахарным диабетом заболевания щитовидной железы имеют высокую распространенность и тенденцию к росту. Общая распространенность манифестного гипотиреоза по данным различных эпидемиологических исследований составляет от 0,8 до 10%, субклиническо-

го гипотиреоза – от 1 до 15% [7]. Частота гипотиреоза у больных СД значительно выше, чем в общей популяции, и составляет по данным разных авторов от 6,9% до 35%, субклинического – от 8,6 до 31% [8]. Известно, что наличие сопутствующего гипотиреоза ухудшает показатели липидного спектра, углеводного обмена [9], тем самым способствует прогрессированию сосудистых осложнений.

Вопреки традиционным представлениям о том, что гипотиреоз сопровождается артериальной гипотензией, в 90-х годах XX века P. Landerson впервые указал, что АГ при первичном гипотиреозе является распространенным явлением. В настоящее время известно, что АГ при первичном гипотиреозе встречается от 20% до 35% и носит преимущественно диастолический характер [10], что связано в основном с повышением ОПСС (мукоидный отек, снижение эластичности сосудистой стенки), задержкой натрия и воды за счет избытка гликозаминогликанов и вазопрессина в тканях, снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и натрийуретического пептида, уменьшением прямого вазодилатирующего эффекта триiodтиронина при недостатке тиреоидных гормонов. Было показано, что степень АГ при гипотиреозе в фазе медикаментозной субкомпенсации положительно коррелирует с длительностью АГ и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) [11].

В настоящее время получены данные о развитии эндотелиальной дисфункции на фоне гипотиреоза. Так, согласно публикации Lekakis et al., отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии как у пациентов с ТТГ более 10 мМЕ/л, так и у пациентов с ТТГ от 4,01 до 10 мМЕ/л в сравнении с контролем [12]. Выявлены статистически значимо более высокие концентрации Э-1 и других маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом [13]. Среди причин снижения ЭЗВД указывается возможное поврежде-

дающее действие иммунных комплексов на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), дефицит трийодтиронина, влияние гиперлипидемии на состояние сосудистого эндотелия при гипотиреозе [14, 15].

Цель: изучение особенностей артериальной гипертензии и нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

### Материалы и методы

В эндокринологическом отделении ГБУ РО ОКБ обследовано 63 больных СД 1 и 2 типа и артериальной гипертензией 2-3 степени. Из них 1 группа, 38 человек – СД 1 и 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом (АИТ – у 21 чел., послеоперационный гипотиреоз – 17 чел.). Средний возраст  $57,6 \pm 1,7$  лет, длительность СД –  $9,6 \pm 0,9$  лет, индекс массы тела (ИМТ) –  $31,8 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>. 2 группа – 25 больных СД 1 и 2 типа без патологии щитовидной желе-

зы. Средний возраст  $57,8 \pm 1,3$  лет, длительность СД –  $10,1 \pm 1,2$  лет, ИМТ –  $34,4 \pm 1,0$  кг/м<sup>2</sup>. ТТГ в 1-й группе на фоне заместительной терапии левотироксином (50-200 мкг/сут) составил  $5,1 \pm 0,8$  мкМЕ/мл, во 2-й группе –  $1,3 \pm 0,1$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ); уровень тетрайодтиронина (св. Т4) –  $15,4 \pm 0,2$  и  $14,1 \pm 0,5$  пмоль/л соответственно в 1-й и 2-й группе,  $p > 0,05$  (табл. 1).

Пациенты обеих групп получали сахароснижающую терапию пероральными препаратами (метформин, гликлазид МВ, глимепирид, вилдаглиптин, саксаглиптин) в виде монотерапии, комбинированной пероральной терапии и в сочетании с инсулином или инсулинотерапию в базал-болусном режиме (инсулин гларгин, детемир, аспарт, глулизин). В качестве гипотензивной терапии использовались препараты: лизиноприл, периндоприл, лозартан, валсартан, индапамид, бисопролол, небиволол, амлодипин, дилтиазем, моксонидин в комбинации.

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов

	1 группа 38 чел.	2 группа 25 чел.	P
Средний возраст, лет	$57,6 \pm 1,7$	$57,8 \pm 1,3$	$p > 0,05$
Длительность СД, лет	$9,6 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,2$	$p > 0,05$
Длительность гипотиреоза, лет	$8,4 \pm 0,6$	-	-
Длительность АГ, лет	$8,2 \pm 0,7$	$9,5 \pm 0,4$	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,8 \pm 1,2$	$34,0 \pm 1,0$	$p > 0,05$
ТТГ, мкМЕ/мл	$5,1 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,1$	$p < 0,001$
Св. Т4, пмоль/л	$15,4 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,5$	$p > 0,05$

Проведено исследование углеводного (гликемия натощак, постпрандиальная, HbA1c), липидного обмена – ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды (ТГ), с вычислением индекса атерогенности (ИА), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (св. Т4), инсулина (ИРИ), индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле HOMA-IR (Homeostasis model assessment insulin resistance). Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом в плазме крови (Biomedica Gruppe) в ЦНИЛ РязГМУ. Суточное мониторирование артериального давления

(СМАД) проводилось по стандартной методике с помощью аппарата системы «Валента». Оценку ЭЗВД проводили с помощью механического теста (манжеточной пробы). Использовали дуплексное сканирование плечевой артерии по методике D. Celermajer с соавт. (1992) на ультразвуковом сканере LOGIQbook XP (China) с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Поток-зависимую дилатацию, как характеристику эндотелий-зависимого ответа, рассчитывали по отношению изменения диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии (после 5-минутно-

го прекращения кровотока в конечности) к исходному диаметру артерии в диастоле, выраженному в процентах. Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД) оценивалась после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина. При исследовании ЭЗВД и Э-1 контрольную группу составили 12 человек без нарушений углеводного обмена и патологии щитовидной железы, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки материала использовалась программа STATISTICA 6. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Связь между показателями устанавливали, используя t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова-Смирнова. Коэффициент корреляции  $r$  рассчитывали методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на включение в исследование.

#### Результаты и их обсуждение

При анализе показателей углеводного обмена уровень  $HbA1c$  составил в 1-й группе  $8,9 \pm 0,2\%$ , во 2-й группе –  $8,0 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ ), глюкоза крови натощак –  $8,7 \pm 0,3$  ммоль/л и  $7,1 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), постпрандиальная гликемия –  $11,2 \pm 0,3$  и  $8,6 \pm 0,4$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). При оценке уровня ИРИ у больных СД 2 типа выявлено достоверное повышение данного показателя в 1-й группе в сравнении со 2-й группой ( $16,9 \pm 1,8$  и  $10,7 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ ), а также индекса  $HOMA-IR$  ( $6,63 \pm 0,9$  и  $2,84 \pm 0,4$ , соответственно,  $p < 0,01$ ) (табл. 2), что согласуется с литературными данными: у больных СД 2 типа при дефиците тиреоидных гормонов в большинстве исследований, проведенных с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа и расчетом индекса  $HOMA-IR$  и Matsuda, обнаружено снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой ткани, обусловленное инсулинорезистентностью [16].

По данным большинства исследователей при гипотиреозе отмечается нарушение липидного обмена с повышением концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, что объясняется уменьшением скорости распада липидов вследствие снижения активности липопротеидлипазы и ухудшением экскреции атерогенных фракций липидов с желчью [17]. При межгрупповом сравнении показателей липидного спектра у пациентов 1-й группы выявлено достоверное повышение ОХС в сравнении с 2-й группой ( $6,7 \pm 0,17$  и  $5,7 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $4,3 \pm 0,04$  и  $3,4 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), ТГ ( $4,2 \pm 0,2$  и  $2,2 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и ИА ( $5,1 \pm 0,08$  и  $3,8 \pm 0,2$ ,  $p < 0,01$ ), а также умеренная тенденция к снижению ХС ЛПВП ( $1,1 \pm 0,2$  и  $1,25 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ) (табл. 2). Установлена сильная прямая корреляционная зависимость показателей ОХС ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,01$ ) ХС ЛПНП ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,036$ ), ТГ ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,02$ ) и средняя ИА ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,006$ ) от уровня ТТГ в группе больных СД в сочетании с гипотиреозом.

При анализе результатов СМАД средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневное и ночное время у пациентов 1-й и 2-й групп существенно не различались и находились на фоне гипотензивной терапии в пределах нормальных значений. Однако индекс времени ДАД (гипер) был значительно повышен (более 50%) у пациентов обеих групп и составил: ДАД день –  $86,9 \pm 7,3\%$  и  $68,5 \pm 5,6\%$  ( $p < 0,05$ ); ДАД ночь –  $87,2 \pm 7,1$  и  $69,8 \pm 5,8\%$  ( $p < 0,05$ ), ДАД 24 ч –  $87,1 \pm 7,0\%$  и  $68,6 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ) у пациентов 1-й и 2-й группы соответственно. Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД была умеренно повышена у пациентов обеих групп, что, по-видимому, связано с недостаточным снижением АД в ночные часы. Вариабельность САД и ДАД на фоне проводимой антигипертензивной терапии не превышала нормальных значений (15 мм рт.ст.) у пациентов обеих групп (табл. 3).

У больных обеих групп отмечено нарушение циркадности ритма АД в виде недостаточного снижения САД и ДАД в

Таблица 2

**Показатели углеводного, липидного обмена и функции эндотелия**

Показатель	1 группа	2 группа	P
HbA1c, %	8,9±0,2	8,0±0,2	p<0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	8,7±0,3	7,1±0,2	p<0,001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,2±0,3	8,6±0,4	p<0,001
ОХС, ммоль/л	6,7±0,17	5,72±0,2	p<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3±0,04	3,4±0,2	p<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,25±0,1	p>0,05
Триглицериды, ммоль/л	4,2±0,2	2,2±0,2	p<0,01
Индекс атерогенности	5,1±0,08	3,6±0,2	p<0,01
ИРИ, мМЕ/л	16,9±1,8	10,7±1,5	p<0,05
НОМА-IR	6,63±0,9	2,84±0,4	p<0,01
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,56±0,09	0,88±0,07	p<0,001
ЭЗВД, %	11,4±1,2	18,1±1,1	p<0,05
ЭНВД, %	20,2±1,9	16,8±1,3	p>0,05

Таблица 3

**Показатели суточного мониторинга АД**

Показатель	1 группа	2 группа	P
Среднее САД 24ч, мм. рт. ст.	121,7±5,0	125,8±9,1	p>0,05
Среднее ДАД, 24ч, мм. рт. ст.	72,8±4,9	77,1±5,9	p>0,05
Индекс времени САД гипер. 24ч, %	18,1±1,1	20,5±2,6	p>0,05
Индекс времени ДАД гипер. день, %	86,9±7,3	68,5±5,6	p<0,05
ночь, %	87,2±7,1	69,8±5,8	p<0,05
24ч, %	87,1±7,0	68,6±6,2	p<0,05
Вариабельность САД 24ч, мм. рт. ст.	13,6±0,9	12,4±0,8	p>0,05
Вариабельность ДАД 24ч, мм. рт. ст.	9,9±0,8	11,3±1,0	p>0,05
Суточный индекс САД, %	6,7±0,8	4,9±0,6	p>0,05
Суточный индекс ДАД, %	8,5±0,9	6,3±0,8	p>0,05
СУП САД, мм. рт. ст.	6,8±0,5	11,2±1,2	p<0,01
СУП ДАД, мм. рт. ст.	6,3±0,4	11,2±1,1	p<0,01

ночные часы, что, по-видимому, обусловлено развитием диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии. Такой извращенный суточный ритм АД сопряжен с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Нормальный профиль САД – диппер зарегистрирован у пациентов 1-й группы в 17,6±2,8% случаев, во 2-й группе – более, чем в 2,3 раза чаще – 41,2±1,5% (p<0,05). Профиль нон-диппер, напротив, имел место в 2 раза чаще в 1-й группе – у 47,1±3,8% больных, во 2-й – лишь у 23,5±2,5% (p<0,05) (рис. 1).

Суточный индекс ДАД: нон-диппер в 1-й группе выявлен у 41,3±3,6%, во 2-ой – 35,3±2,5% (p>0,05), профиль диппер – больше во 2-й группе – 35,5±2,9% против 23,5±1,8% в 1-й группе (p<0,01) (рис. 2).

При выполнении пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии после декомпрессии ( $\Delta d$ ) был достоверно снижен у пациентов обеих групп в сравнении с контролем (26,3±1,7%) и составил в 1-й группе 11,4±1,7%, во 2-й – 18,1±2,8% (p<0,05) (рис. 3). Показатель  $\Delta d$  менее 10%, указывающий на снижение ЭЗВД, выявлен у 45,5% больных в 1-й

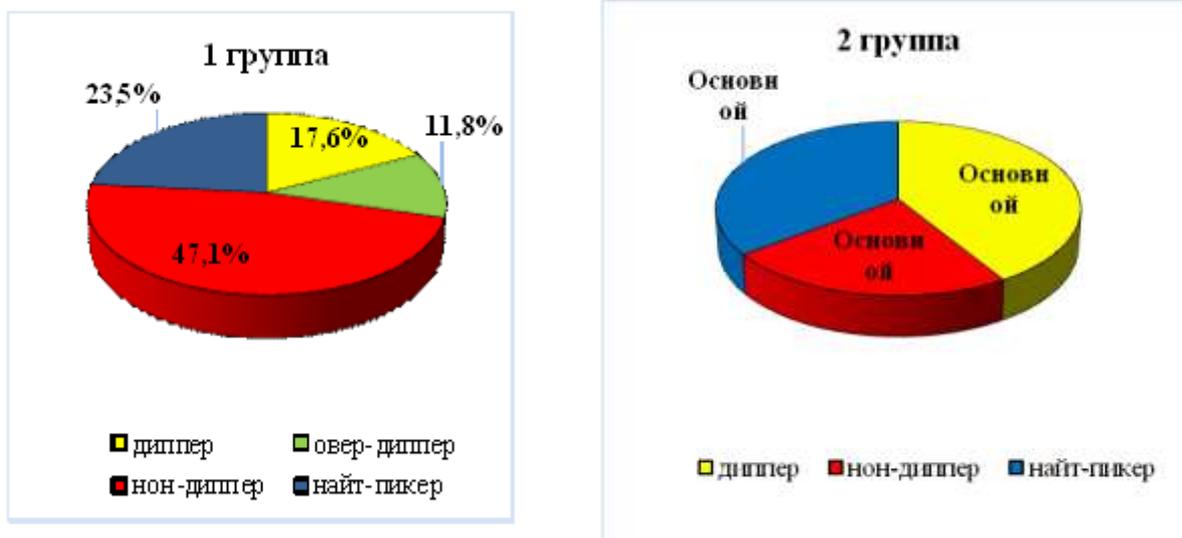


Рис. 1. Суточный индекс САД

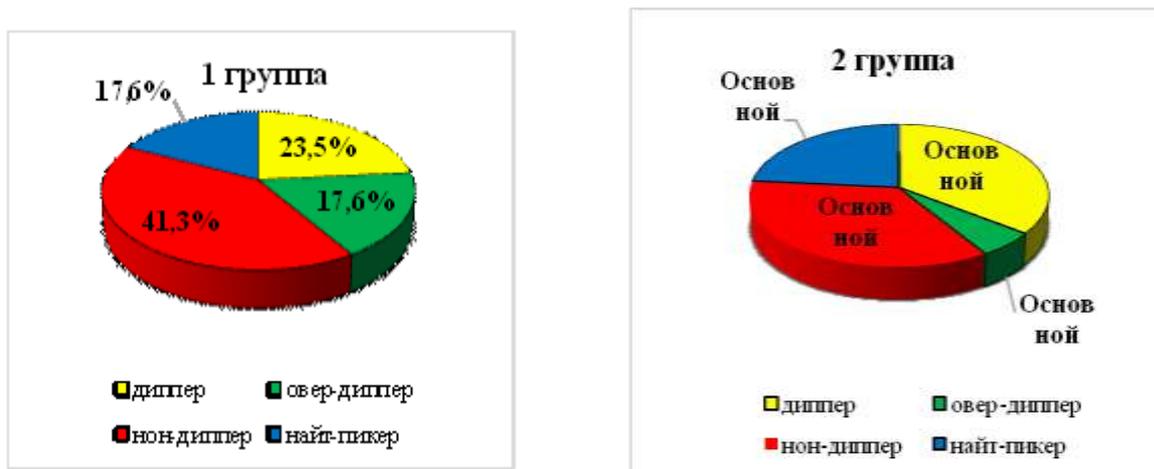


Рис. 2. Суточный индекс ДАД

группе и у 31,5% во 2-й. При оценке синтетической функции эндотелия уровень Э-1 составил в 1-й группе –  $1,56 \pm 0,09$ , во 2-й группе –  $0,88 \pm 0,07$  фмоль/мл ( $p < 0,001$ ), в контроле –  $0,65 \pm 0,1$  фмоль/мл, (рис. 4), референсные значения – менее 0,26 фмоль/мл. Полученные результаты указывают на более выраженные изменения сосудодвигательной и синтетической функции эндотелия у больных сочетанной патологией и согласуются с литературными данными. Так, в работе В.В. Самитина с соавт. было показано, что при субклиническом гипотиреозе степень нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, определяемая

по уровню ЭЗВД плечевой артерии, коррелировала с уровнем ТТГ [18]. В нашем исследовании у больных 1-й группы также выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и параметрами функции эндотелия: ТТГ и  $\Delta d$ :  $r = -0,46$ ,  $p = 0,041$ ; ТТГ и Э-1:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,067$ .

При проведении корреляционного анализа у больных обеих групп выявлена достоверная обратная зависимость между показателями ЭЗВД ( $\Delta d$ ) и Э-1 ( $r = -0,67$ ,  $p = 0,006$ ), что указывает на возможное отрицательное влияние повышенного уровня Э-1 на продукцию NO или на ингибирование его вазодилатирующего эффекта [19].

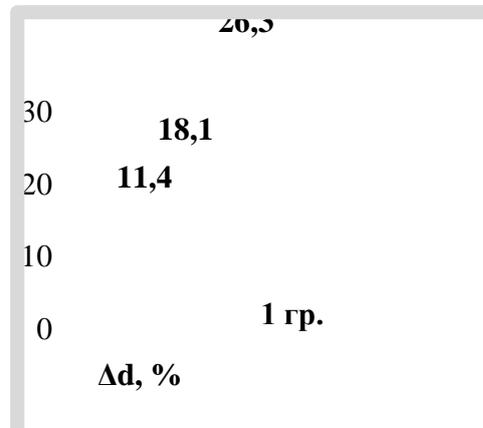


Рис. 3. ЭЗВД (Δd) при проведении пробы с реактивной гиперемией

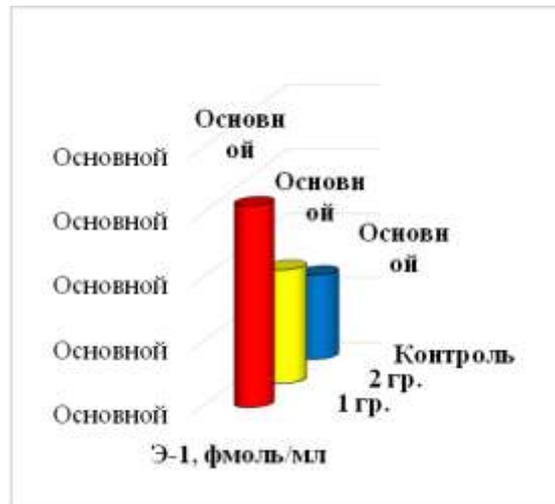


Рис. 4. Уровень Эндотелина-1

При оценке взаимного влияния АД и ДЭ выявлены корреляционные связи параметров СМАД и ДЭ (табл. 4). В большей степени отмечена взаимосвязь ЭЗВД и Э-1 с показателями САД и суточным индексом САД и ДАД, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о патологическом воздействии высокого гидравлического давления на эндотелий сосудов, приводящего к механическому повреждению клеток эндотелия.

Среди факторов, влияющих на функцию эндотелия, логично предположить влияние возраста и ИМТ с учетом прогрессирования атеросклеротических процессов

и повышения жесткости артерий. При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная зависимость ЭЗВД и возраста пациентов:  $r=-0,53$ ,  $p=0,032$ ; ЭЗВД и ИМТ:  $r=-0,38$ ,  $p=0,042$ . Связь ЭЗВД и длительности СД отмечена только у больных СД2 типа, что нельзя сказать о пациентах с СД1 типа, это не противоречит литературным данным [20].

Известно, что конечные продукты гликирования, образующиеся при гипергликемии у больных СД, взаимодействуют с белками базальной мембраны, что приводит к изменению ее структуры, снижению эластичности сосудистой стенки, уменьшению

Таблица 4

**Корреляционная зависимость показателей СМАД и эндотелиальной функции**

Показатель	ЭЗВД ( $\Delta d$ )		Эндотелин-1	
	r	p	r	P
Индекс времени САД (гипер) день	-0,40	0,068	0,33	0,041
Индекс времени САД (гипер) ночь	-0,49	0,047	-	-
Индекс времени САД (гипер) 24 часа	-0,42	0,050	-	-
Суточный индекс САД	0,44	0,043	-0,39	0,031
Суточный индекс ДАД	-	-	-0,32	0,051

ответа на действие NO [21]. В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателем HbA1c и ЭЗВД:  $r = -0,496$ ,  $p = 0,001$ .

Рядом авторов отмечено, что при одинаковом уровне гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа нарушение функции эндотелия более выражено у больных СД 2 типа [21]. В нашем исследовании при сравнении показателей у пациентов с СД 1 типа ЭЗВД ( $\Delta d$ ) составила  $26,6 \pm 3,5\%$ , у больных СД 2 типа почти в 2 раза меньше –  $14,4 \pm 1,6\%$ , ( $p < 0,05$ ), при этом больные СД1 и СД2 типа не отличались по возрасту и ИМТ. Различия уровня Э-1 при этом были недостоверны –  $0,80 \pm 0,2$  и  $1,089 \pm 0,1$  фмоль/мл соответственно ( $p > 0,05$ ). В ряде публикаций отмечается, что нормализация уровня гликемии может приводить практически к полному восстановлению эндотелиальной функции у пациентов с СД 1 типа, что не наблюдается у больных СД 2 типа. Следовательно, существуют и другие факторы, влияющие на формирование ДЭ при СД 2 типа. В частности, считается, что такими дополнительными факторами (помимо указанных выше гипергликемии и АГ) являются инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия.

В настоящее время ДЭ и ИР рассматриваются как тесно ассоциированные состояния. С одной стороны, утверждается, что ДЭ вторична по отношению к ИР и является следствием гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии и АГ. С другой стороны, считается, что ДЭ, в частности недостаточная ЭЗВД, способствует сниже-

нию транспорта инсулина через эндотелий и замедлению утилизации глюкозы тканями [21]. При анализе показателей ИРИ и НОМА-IR и ЭЗВД у больных СД 2 типа нами выявлена корреляционная зависимость: между ЭЗВД и ИРИ:  $r = -0,55$ ,  $p = 0,052$ ; ЭЗВД и НОМА-IR:  $r = -0,44$ ,  $p = 0,034$ .

Известно, что в условиях дислипидемии под действием окисленных ЛПНП снижается активность эндотелиальной NO-синтазы и биодоступность NO. По данным других авторов высокий уровень ОХС вызывает повреждение эндотелия, при этом продукция NO сосудами увеличивается, а его биоактивность резко падает [22]. Е.П. Турмовой с соавт. показано, что длительная гиперлипидемия при гипотиреозе в эксперименте вызывает угнетение функции эндотелия и, возможно, способствует апоптотической гибели эндотелиоцитов, приводит к снижению активности антиоксидантных систем [23]. В нашей работе выявлена корреляция уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ИА с величиной ЭЗВД. Зависимость Э-1 от параметров липидного спектра была недостоверной (табл. 5).

Наличие сопутствующего гипотиреоза оказывает отрицательное влияние на показатели ИР и липидного обмена у больных СД, особенно СД 2 типа [24], что подтверждается результатами данного исследования и было показано выше (табл. 2). Это может являться дополнительным механизмом ухудшения состояния эндотелия сосудов при коморбидной патологии – СД и первичный гипотиреоз.

Таблица 5

**Корреляционная зависимость показателей липидного спектра и эндотелиальной функции**

Показатель	ЭЗВД ( $\Delta d$ )		Эндотелин-1	
	r	p	r	p
ОХС	-0,45	0,046	0,23	0,086
Триглицериды	-	-	-	-
ХС ЛПНП	-0,37	0,052	-	-
ХС ЛПВП	0,33	0,043	-	-
Индекс атерогенности	-0,49	0,031	0,34	0,055

В литературе описаны возможности медикаментозного воздействия на функцию эндотелия: предлагается использование антиоксидантов, статинов, фибратов, что требует дальнейшего изучения. Отмечено положительное влияние гликлазида МВ, метформина, инкретинов путем реализации основных и плейотропных эффектов (например, стимуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, влияние на нуклеарный фактор каппа  $\beta$  – NF $\kappa$ B и др.), а также достижения целевых показателей углеводного, липидного обмена, АД, снижения инсулинорезистентности. Компенсация гипотиреоза при коморбидной патологии также может способствовать улучшению показателей функционального состояния эндотелия сосудов и профилактике микро- и макроваскулярных осложнений сахарного диабета.

**Выводы**

1. Гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический оказывает отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, артериальное давление у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

2. Особенности артериальной гипертензии при сочетании сахарного диабета и первичного гипотиреоза являются увеличение индекса времени диастолического артериального давления и нарушение циркадности ритма артериального давления с преобладанием профиля нон-диппер.

3. У больных коморбидной патологией – сахарный диабет и первичный гипотиреоз отмечаются более выраженные изменения функционального состояния эндотелия – снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, свидетельствующее о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия и более высокая концентрация показателя синтетической функции эндотелия – эндотелина-1. Параметры дисфункции эндотелия коррелируют с показателями углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, уровнем тиреотропного гормона и артериального давления у больных сочетанной патологией.

4. Достижение целевых уровней углеводного, липидного обмена, артериального давления, снижение инсулинорезистентности, коррекция гипотиреоза способствует улучшению функционального состояния эндотелия при полиэндокринопатии – сахарный диабет и первичный гипотиреоз.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Литература**

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011. 82 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: МИА, 2016. 75 с.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенин А.С., Новиков А.Н. Варианты

- экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. №3. С. 143-147.
4. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. №3. С. 24-32.
  5. Мартынюк Т.В., Чазова Н.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан // Системные гипертензии. 2008. №4. С. 3-6.
  6. Лебедева М.В., Стахова Т.Ю., Балкарев И.М., Минакова Е.Г., Зайцева Л.И. и др. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией // Клиническая нефрология. 2009. №3. С. 57-61.
  7. Bensenor I.M., Olmos R.D., Lotufo P.A. Hypothyroidism in elderly: diagnosis and management // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 97-111.
  8. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N., Byrav D.S., Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus // Biomedical Research. 2012. Vol. 23, № 2. P. 170-172.
  9. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карпыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляция углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №4. С. 1-4.
  10. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. 2016. №4. С. 40-43.
  11. Селиванова Г.Б. Вопросы оптимизации лечения артериальной гипертензии при гипотиреозе: роль и место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента // Артериальная гипертензия. 2008. №3. С. 270-274.
  12. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values // Thyroid. 1997. Vol. 7, № 3. P. 411-414.
  13. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа на маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Терапевтический архив. 2012. №11. С. 47-50.
  14. Xiang G., He Y., Zhao L. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilatation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism // Clin. Endocrinol. 2006. Vol. 64, № 6. P. 698-702.
  15. Napoli R., Guardazole V. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, № 1. P. 250-254.
  16. Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 160, №5. P. 785-790.
  17. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Е.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. М., 2003. 39 с.
  18. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2009. №1. С. 26-29.
  19. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes // Vasc. Health Risk Manag. 2008. Vol. 4, № 5. P. 1061-1068.

20. Кособян Е.П., Ярек-Мартынова Е.Р., Парфенов А.С., Болотская Л., Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии // Сахарный диабет. 2011. №3. С. 55-59.
21. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Эндотелиальная дисфункция и пути ее коррекции. В кн.: Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 474-508.
22. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гасанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // Кардиология. 2010. №5. С. 54-60.
23. Турмова Е.П., Лукьянов П.А., Григорюк А.А., Бычков Е.А., Цыбульский А.В. Развитие эндотелиальной дисфункции при экспериментальной гиперлипидемии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. №1. С. 97-100.
24. Берстнева С.В., Урясьев О.М., Дубинина И.И. Нарушения системы фибринолиза у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом // Земский врач. 2015. №1. С. 49-53.
25. Dedov II, Shestakova MV. *Saharnyj diabet. Ostrye i hronicheskie oslozhenija* [Diabetes mellitus. Acute and chronic complications]. Moscow: MIA; 2011. 82 p. (in Russian)
26. Dedov II, Shestakova MV. *Saharnyj diabet tipa 2: ot teorii k praktike* [Diabetes mellitus type 2: from theory to practice] Moscow: MIA; 2016. 75 p. (in Russian)
27. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Novikov AN. Varianty jeksperimental'nogo modelirovanija venoznoj jendotelial'noj disfunkcii: sovremennoe sostojanie problemi [Ways of experimental modeling of venous endothelial dysfunction: the present state of problem] *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2014; 3: 143-147. (in Russian)
28. Shishkin AN, Lyndina ML. Jendotelial'naja disfunkcija, metabolicheskij sindrom i mikroal'buminurija [Endothelial dysfunction, metabolic syndrome and microalbuminuria]. *Nefrologija* [Nephrology]. 2009; 3: 24-32. (in Russian)
29. Martynjuk TV, Chazova NE. Novye vozmozhnosti v strategii lechenija bol'nyh s idiopaticeskoj legochnoj gipertenziej: antagonist receptorov jendotelina bozentan [New opportunities in strategy of treatment of patients with idiopathic pulmonary hypertension: antagonist of endothelin-receptors Bozentan]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2008; 4: 3-6. (in Russian)
30. Lebedeva MV, Stahova Tju, Balkarev IM, Minakova EG, Zajceva LI. i dr. Al'buminurija, plazmennaja koncentracija endotelina-1 i ateroskleroticheskoe porazhenie sonnyh arterij u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Albuminuria, Endothelin-1 plasma concentration and atherosclerotic lesion of carotids in patient with arterial hypertension]. *Klinicheskaja nefrologija* [Clinical Nephrology]. 2009; 3: 57-61. (in Russian)
31. Bensor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in elderly: diagnosis and management. *Clin. Interv. Aging*. 2012; 7: 97-111.
32. Swamy RM, Naveen K, Srinivasa K, Manjunath GN, Byrav DS, Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedical Research*. 2012; 23: 170-172.
33. Dubinina II, Urjas'ev OM, Karapysh TV. Ocenka kachestva zhizni i korreljacija uglevodnogo obmena, gormonal'nogo spektra u bol'nyh saharным диабетом 2 типа s pervichnym gipotireozom, oslozhnennym distal'noj nejropatiej [Evaluation of quality of life and correlation carbohydrate metabolism, hormonal spectrum in patients with diabetes type 2 and primary hypothyroidism complicated distal neuropathy]. *Rossijskij me-*

- diko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2011; 4: 1-4. (in Russian)
10. Petunina NA, Truhina LV, Martirosjan NS, Petunina VV. Porazhenie razlichnyh organov isystem pri gipotireoze [Injury of Various Organs and Body Systems during Hypothyroidism]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]*. 2016; 4: 40-43. (in Russian)
  11. Selivanova GB. Voprosy optimizacii lechenija arterial'noj gipertenzii pri gipotireoze: rol'i mesto ingibitorov angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta [Questions of treatment optimization of arterial hypertension in hypothyroidism: role and place of angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Arterial'naja gipertenzija [Arterial Hypertension]*. 2008; 3: 270-274. (in Russian)
  12. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*. 1997; 7: 411-414.
  13. Kasatkina SG, Panova TN. Vlijanie zamestitel'noj terapii subklinicheskogo gipotireoza u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa na markeri riska razvitija serdechno-sosudistyh oslozhnenij [Impact of replacement therapy for subclinical hypothyroidism on cardiovascular risk markers in patients with diabetes mellitus type 2]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]*. 2012; 11: 47-50. (in Russian)
  14. Xiang G, He Y, Zhao L. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilatation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin. Endocrinol*. 2006; 64: 698-702.
  15. Napoli R, Guardazole V. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92: 250-254.
  16. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol*. 2009; 5: 785-790.
  17. Troshina EA, Aleksandrova GF, Abdulhabirova EM, Mazurina NV. *Sindrom gipotireoza v praktike internista [Sindrom of hypothyroidism in internist practice]*. Moscow; 2003. 39 p. (in Russian)
  18. Samitin VV, Rodionova TI. Faktory serdechno-sosudistogo riska, svjazannye s funkciej jendotelija, pri subklinicheskom gipotireoze [Endothelium-related cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism]. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija [Clinical and experimental thyroidology]*. 2009; 1: 26-29. (in Russian)
  19. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc. Health Risk Manag*. 2008; 4: 1061-1068.
  20. Kosobjan EP, Jarek-Martynova ER, Parfenov AS, Bolotskaja LL, Shestakova MV. Ocenka sostojanija jendotelial'noj funkcii i rigidnosti arterial'noj stenki u bol'nyh saharnym diabetom 1 tipa na raznyh stadijah diabeticheskoy nefropatii [Assessment of endothelial function and arterial rigidity in patients with type 1 diabetes mellitus at different stages of diabetic nephropathy]. *Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus]*. 2011; 3: 55-59. (in Russian)
  21. Ametov AS, Solov'eva OL. Jendotelial'naja disfunkcija i puti ee korrekcii. [Endothelial dysfunction and ways of its correction]. V kn.: *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija [In: Diabetes mellitus type 2. Problems and decisions]*. Moscow: GEOTAR Media; 2013. p. 474-508. (in Russian)
  22. Zagidullin NSh, Valeeva KF, Gassanov N, Zagidullin ShZ. Znachenie disfunkcii jendotelija pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah i metody ee medikamentoznoj korrekcii [Value of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of its correction with drugs]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2010; 5: 54-60. (in Russian)

23. Turmova EP, Luk'janov PA, Grigorjuk AA, Bychkov EA, Cybul'skij AV. Razvitie jendotelial'noj disfunkcii pri jeksperimental'noj giperlipidemii [Development of endothelial dysfunction in experimental hyperlipidemia]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2012; 1: 97-100. (in Russian)
24. Berstneva SV, Urjas'ev OM, Dubinina II. Narushenija sistemy fibrinoliza u bol'nyh saharnym diabetom v sochetanii s gipotireozom [Fibrinolysis system disorders in patients with diabetes mellitus and hypothyroidism]. *Zemskij vrach [Territorial doctor]*. 2015; 1: 49-53. (in Russian)

---

Дубинина И.И. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, зав. курсом эндокринологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Урясьев О.М.– д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Берстнева С.В. – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.  
E-mail: berst.ru@mail.ru

Никифоров А.А. – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.