

На правах рукописи

ТЕСЛЯ Елена Федоровна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ У
ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

14.00.03 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Надым – 2008

Работа выполнена в Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Крайнего Севера» Российской академии медицинских наук, г. Надым

Научный руководитель

член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

Анатолий Алексеевич БУГАНОВ

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук

Наталья Юрьевна СВИРИДЕНКО

доктор медицинских наук, профессор

Раиса Ивановна СТРЮК

Ведущая организация

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится 20 » декабря 2008 года в _____ час. на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 при Федеральном государственном учреждении Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий по адресу: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке в Федеральном государственном учреждении Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий по адресу: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11.

Автореферат разослан « _____ » _____



2008 года

Ученый секретарь

доктор медицинских наук, профессор



Е.А. ТРОШИНА

2009А
57

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.-Петербург
ОЗ 2009 акт 3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. В последние годы выявлен рост встречаемости аутоиммунной патологии щитовидной железы, которая чаще протекает со снижением ее функции (Дедов И.И., 1992). При этом поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается у 70-80% больных первичным гипотиреозом и нередко является ведущим в клинической картине заболевания (Котова Г.А., 2000). К тому же гипотиреоз сопровождается изменениями липидного спектра, и как следствие предрасполагает к более раннему развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Исследованиями ряда авторов (Турчинский В.И., 1984; Хаснулин В.И., 1990; Буганов А.А., 1995, 2002; Карпин В.А., 2003) показано, что пребывание человека на Крайнем Севере характеризуется повышенным уровнем заболеваемости и значительной ее хронизацией. Результаты исследований позволили многим авторам (Мизун Ю.Г., 1997; Агаджанян Н.А., 1998; Леханова Е.Н. и соавт., 2002; Izzo J.L. et al., 1990) предположить, что холодный климат способствует симпатически опосредованной вазоконстрикции, которая ведет к повышению артериального давления (АД). Высокая распространенность и особенности течения артериальной гипертонии (АГ) оправдывают выделение «северного варианта» АГ (Авцын А.П. и соавт., 1985; Бабинова Я.А., 1997; Буганов А.А. и соавт, 2000; Гапон Л.И. и соавт., 2002). Актуальность вопроса о взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая АГ, с тиреоидной патологией обусловлена не только резким увеличением встречаемости заболеваний ЩЖ, но и ростом сочетанности данных патологий (Телкова И.Л., Карпов Р.С., 2004).

В формировании АГ при гипотиреозе ведущую роль отводят увеличению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС)

(Петунина Н.А., 2004; Джанашия П.Х и соавт., 2004). Выраженное повышение сосудистого тонуса является гемодинамической реакцией на уменьшение минутного объема кровообращения. Кроме того, увеличение сосудистого сопротивления приводит к снижению эластичности сосудистой стенки артериол. Снижение активности прессорных систем организма свидетельствует о низкорениновом характере АГ при гипотиреозе (Джанашия П.Х и соавт., 2004). Следовательно, гипофункция ЩЖ предрасполагает к возникновению нарушений функции органов и систем организма человека и способствует раннему развитию кардиоваскулярных нарушений (Маколкин В.И., 1996). Если развитие гипотиреоза сопровождается появлением кардиоваскулярных нарушений даже у лиц без кардиальной патологии, то при сочетании гипотиреоза с ССЗ его негативное влияние на гемодинамические показатели становится очевидным.

Таким образом, изучение влияния первичного гипотиреоза на течение АГ и характера структурно-функциональных изменений сердца у жителей Крайнего Севера представляется актуальным в силу ряда причин. Во-первых, АГ в высоких широтах характеризуется не только высокой распространенностью (составляет 47%), но и более тяжелым течением, обусловленным отчасти при увеличении северного стажа развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и связанного с ней ремоделирования сердца (Буганов А.А., 2002; Кравчук С.В. и соавт., 2005). Во-вторых, в настоящее время отсутствует единое мнение об особенностях суточного профиля артериального давления, внутрисердечной и центральной гемодинамики у больных АГ и гипотиреозом. В-третьих, спорным остается вопрос об обратимости структурно-функциональных изменений миокарда на фоне заместительной гормонотерапии и антигипертензивных препаратов.

Обзор литературных данных показывает, что данные вопросы не изучены в высоких широтах, что и определяет актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ исследования: оценить влияние первичного гипотиреоза на характер структурно-функциональных изменений миокарда и течение артериальной гипертензии у жителей Крайнего Севера.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать клиническое течение артериальной гипертензии у пациентов с первичным гипотиреозом, изучить суточный профиль артериального давления у больных АГ с первичным гипотиреозом в зависимости от компенсации тиреоидной недостаточности.
2. Оценить структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с АГ и первичным гипотиреозом в зависимости от компенсации тиреоидной недостаточности.
3. Изучить метаболические показатели и определить их взаимосвязи с параметрами гормонального статуса у больных с артериальной гипертензией и первичным гипотиреозом.

Научная новизна.

В настоящей работе впервые проведена оценка течения АГ в сочетании с первичным гипотиреозом у пациентов, проживающих на Крайнем Севере. Впервые изучены особенности суточного профиля АД (СПАД) и дана структурно-функциональная характеристика миокарда при первичном гипотиреозе и АГ у пациентов, проживающих на Крайнем Севере.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Первичный гипотиреоз является фактором, отягощающим течение АГ и способствующим развитию сердечно-сосудистых осложнений,
2. АГ с первичным гипотиреозом носит систоло-диастолический характер с преимущественным повышением диастолического АД (ДАД) и преобладанием суточного ритма АД «night-peaker».
3. У больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом в ответ на нагрузку повышенного АД происходит дополнительное ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) и доминирует концентрическая гипертрофия ЛЖ.

4. Некомпенсированный гипотиреоз характеризуется нарушениями ритма сердца (НРС), которые в сочетании с АГ проявляются преимущественно наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭ).

5. Гипотиреоз характеризуется накоплением атерогенных фракций липопротеидов. Компенсация гипотиреоза приводит к нормализации уровня общего холестерина (ОХС) и повышению концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Практическая значимость работы. В результате проведенного исследования показано отягощающее влияние первичного гипотиреоза на течение АГ. Обоснована целесообразность проведения суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) у больных АГ и первичным гипотиреозом. У больных АГ, проживающих в условиях высоких широт, при выявлении структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и нарушений СПАД в объем обследования целесообразно включать исследование тиреотропного гормона (ТТГ). Полученные результаты могут быть использованы для формирования группы риска течения АГ в сочетании с первичным гипотиреозом в условиях Крайнего Севера с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений и оптимизации лечения АГ.

Апробация работы. Материалы и основные положения диссертации представлены и доложены:

- на Российской научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней», Санкт-Петербург, ноябрь 2007;
- на Всероссийской научно-практической конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии», Москва, март 2008;
- на XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, апрель 2008;
- на XIII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, Дубай, апрель 2008;

- на 10-м научно-образовательном форуме «Кардиология 2008», Москва, февраль 2008.

По теме диссертации опубликовано 8 работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 103 печатных страницах и состоит из введения, 4 глав (литературного обзора, материалов и методов, глав собственных данных и обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована рисунками и таблицами. Библиография включает 194 источника, в том числе 128 отечественных и 66 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное исследование было включено 134 пациента в возрасте от 30 до 60 лет, постоянно проживающих на Крайнем Севере, средний возраст которых составил $49,4 \pm 6,7$ лет. Длительность заболевания АГ составила $7,9 \pm 3,7$ лет, длительность проживания на Севере – в среднем $24,5 \pm 9,1$ года. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2004) и подтверждали клиническими данными. Критерии исключения пациентов из исследования: симптоматическая АГ, онкопатология щитовидной железы, опухоли гипофиза, постоперационный гипотиреоз, заболевания надпочечников, нарушения ритма (фибрилляция предсердий), осложненное течение гипотиреоза (наличие полисерозита, тяжелая сердечная недостаточность), а также беременные и кормящие женщины. После получения письменного информированного согласия обследовано 52 больных АГ 2 – 3-й степени, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующий первичный гипотиреоз в исходе АИТ. Группа сравнения представлена больными АГ без сопутствующего гипотиреоза и патологии ЩЖ ($n=51$), сопоставимая с основной группой по возрасту, основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, длительности заболевания и продолжительности проживания в условиях

высоких широт. В группу контроля вошли 31 человек с первичным гипотиреозом в исходе АИТ, не имеющих сопутствующей АГ. Диагноз АИТ устанавливали на основании клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ у взрослых (2003) и подтверждали выявлением ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии и наличием антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе. Диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась в соответствии с критериями Национальных Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Исследования у пациентов с первичным гипотиреозом проводились на фоне заместительной терапии (средняя терапевтическая доза левотироксина 50 мкг). Кроме того, все пациенты с АГ регулярно получали стандартную гипотензивную терапию в виде ингибиторов АПФ (эналаприл «KRKA» (Словения) в средней суточной дозе 30 мг) и индапамида (арифон «Servier» (Франция) в суточной дозе 2,5 мг). Обязательным критерием было отсутствие любых изменений в характере гипотензивной терапии на протяжении как минимум 6 месяцев. Критерием исключения из исследования являлось наличие ХСН IIБ и III стадии (ФК III и IV по NYHA).

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. В основной и контрольной группах были преимущественно женщины (82,7%), а в группе сравнения число женщин и мужчин было одинаково (49,0% и 51,0% соответственно). Вторая степень АГ отмечалась у 63 (61,2%) пациентов, третья степень – у 40 (38,8%). К началу исследования курили 26 (25,2%) человек. Отягощенная наследственность по гипертонической болезни установлена у большинства обследованных пациентов – 83 (80,6%) человека. Избыточную массу тела имели 91 (88,3%) человек.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели обследованных лиц

Показатель	Артериальная гипертония			Группа контроля (n=31)	p*
	без гипотиреоза (n=51)	с гипотиреозом (n=52)	р		
Возраст, года	49,8±6,7	49,0±6,7	нд	46,6±8,6	нд
«Северный» стаж, года	23,8±7,7	25,1±10,7	нд	21,5±12,1	нд
Длительность АГ, года	8,3±3,7	7,6±2,7	нд	-	
САД _{офис} , мм рт.ст.	143,3±21,0	146,9±23,1	нд	116,2±12,9	<0,05
ДАД _{офис} , мм рт.ст.	91,5±12,1	93,6±11,7	нд	73,3±8,5	<0,05
ЧСС, уд. в мин	73,4±8,2	69,9±9,2	<0,1	74,3±8,0	<0,1
Индекс Кетле	30,5±4,8	31,2±5,8	нд	30,2±4,5	нд
Артериальная гипертензия, абс.ч., (%):					
2 степень	31 (60,8)	32 (61,5)	нд	-	-
3 степень	20 (39,2)	20 (38,5)	нд		
Степень риска, абс.ч., (%):					
3-я (высокий риск)	29 (54,7)	29 (58,0)	Нд	-	-
4-ая (очень высокий риск)	24 (45,3)	21 (42,0)	Нд		

Примечание: * - при сравнении с группой больных АГ (с гипотиреозом и без него)

В таблице 2 представлены сравнительные данные о содержании гормонов в крови, где выявлены статистически значимые различия по уровням ТТГ и свободного тироксина (св.Т₄).

Таблица 2

Средние значения ТТГ, св.Т₄ и АТ к ТПО, АТ к ТГ у обследованных лиц (M±σ)

Показатель	АГ (n=51)	АГ и гипотиреоз (n=52)	Контрольная группа (n=31)	р
ТТГ МЕtsh/л	1,9±1,3	3,9±3,0	4,1±1,9	P ¹⁻² <0,0001 P ¹⁻³ <0,0001
св. Т ₄ нг/дл	1,1±0,2	1,0±0,3	0,9±0,7,3	P ¹⁻² <0,05 P ¹⁻³ <0,05
АТ к ТПО МЕ/мл	8,2±8,3	262,2±260,3	294,5±200,3	P ¹⁻² <0,0001 P ¹⁻³ <0,0001
АТ к ТГ МЕ/мл	30,0±25,6	509,3±1171,7	354,5±300,9	P ¹⁻² <0,0001 P ¹⁻³ <0,0001

У 63,5% больных основной группы гипотиреоз являлся компенсированным, а 36,5% больных имели некомпенсированный

гипотиреоз. При этом у 12 чел (23,0%) отмечен субклинический гипотиреоз, а у 7 чел. (13,5%) верифицирован манифестный гипотиреоз. В контрольной группе не отмечено лиц с компенсацией гипотиреоза: у 13 чел (41,9%) выявлен манифестный гипотиреоз, у 18 чел. (58,1%) - субклинический гипотиреоз.

Таким образом, группы сравнения были сопоставимы по уровню клинического АД, длительности заболевания АГ, по характеру и частоте основных рисков сердечно-сосудистых заболеваний и существенно различались по концентрации ТТГ и св.Т₄.

В соответствии с целями и задачами всем обследуемым были проведены следующие методы исследования:

ЭХО-КГ проводили на ультразвуковом сканере "Vivid-3" фирмы General Electric. ММЛЖ (масса миокарда ЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux и соавт. (1977): $1,04 \times [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$, где – МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, КДР – конечный диастолический размер. ГЛЖ констатировалась при показателях ИММЛЖ более 134 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин. Исходя из относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ) и ИММЛЖ, выделялись геометрические типы ЛЖ (А. Ganau et al., 1992).

Определение показателей суточного профиля АД проводилось методом СМАД. 24-часовое СМАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялось автоматическим аппаратом «Tonoport» IVa фирмы «Hellige» (Германия) по стандартной методике (Рогоза А.Н. и соавт., 1997; Кобалава Ж.Д. и соавт., 1999). Анализировались средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), среднее и пульсовое АД, ЧСС (сутки, день, ночь); индексы времени (ИВ) САД и ДАД (сутки); вариабельность АД (день, ночь); степень ночного снижения АД. Для расчета величины и скорости утреннего подъема АД (ВУП и СУП) использовали формулу Саламатиной Л.В. (2003).

24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) осуществляли портативными аппаратами «EPICARDIA» фирмы «Hellige» (Германия) с

последующим автоматизированном компьютерным анализом (программа «Holter System User's Manual»).

УЗИ щитовидной железы на сканере «Vivid- 3» с определением размеров и структуры железы с последующим вычислением объема.

Биохимическое исследование крови выполнялось фотометрическим методом на анализаторе Lisa 300 Plus (Франция).

Измерение содержания гормонов и антител в сыворотке крови (ТТГ, св.Т₄, АТ к ТГ, АТ к ТПО) проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программ Microsoft Excel, Биостатистика для Windows. С учетом распределения данных для проверки гипотезы о различии (или сходстве) исследуемых параметров использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Наличие зависимости между исследуемыми параметрами определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, оценивая силу связи (слабая – до $\pm 0,3$; средняя – от $\pm 0,3$ до $\pm 0,7$; выраженная – от $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$) и ее достоверность. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Течение артериальной гипертонии с гипотиреозом и без него

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более тяжелом течении АГ у лиц с первичным гипотиреозом в исходе АИТ независимо от степени повышения АД (таб. 3). Так, в группе больных с первичным гипотиреозом недостаточность кровообращения (ХСН I и IIa ст, ФК I-II) развивалась достоверно чаще чем в группе сравнения. Кроме того, АГ с первичным гипотиреозом достоверно чаще сопровождалась кризовым течением.

Таблица 3

Тяжесть течения АГ в изучаемых группах

Исходные данные абс. ч.,(%):	Группа 1 (АГ) n=51	Группа 2 (АГ и гипотиреоз) n=52	Группа 3 (Гипотиреоз без АГ) n=31	p
Артериальная гипертензия,				
2 степень	31 (60,8)	32 (61,5)	-	Ид
3 степень	20 (39,2)	20 (38,5)	-	Ид
Сопутствующая сердечно- сосудистая патология (ИБС)	6 (11,8)	7 (13,5)	2 (6,5)	Ид
Недостаточность кровообращения	5 (9,8)	24 (46,1)	9 (29,0)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,05$
Гипертонические кризы	13 (25,5)	40 (76,9)	-	$< 0,001$

Сравнительная характеристика суточного профиля артериального давления у больных АГ с гипотиреозом и без него

СПАД и ЧСС у больных АГ с гипотиреозом характеризуется рядом особенностей. Нами выявлено, что при сопоставимости средних значений САД средние уровни ДАД в целом за сутки у больных АГ с первичным гипотиреозом были достоверно выше аналогичных показателей больных АГ без него (соответственно $85,0 \pm 8,7$ мм рт.ст. и $80,4 \pm 8,6$ мм рт.ст.; $p = 0,03$). Показатели СПАД контрольной группы достоверно различались от аналогичных показателей СПАД других сравниваемых групп ($p < 0,001$), кроме средних значений СИ ДАД, которые были сопоставимы с данными СИ ДАД у больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом. Сравнительный анализ средних значений САД и ДАД у пациентов со 2-ой степенью АГ в указанных группах показал, что в ночной период средний уровень САД в группе пациентов АГ с некомпенсированным гипотиреозом был достоверно выше, чем в других группах. При этом средний уровень ДАД у данных больных был также достоверно выше во все анализируемые периоды (таб. 4). Достоверных различий средних показателей САД и ДАД у обследованных пациентов с АГ 3 степени тяжести (как с гипотиреозом, так и без него) не выявлено.

Таблица 4

Средние значения ДАД в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и компенсации гипотиреоза ($M \pm \sigma$)

Показатель СМАД (мм рт.ст.) /степень АГ	среднее ДАД		
	АГ	АГ и гипотиреоз	АГ и эутиреоз
2 степень			
сутки	79,5±6,3	83,9±9,4*^	79,4±5,9
день	80,1±7,1	85,7±9,9*^	81,7±5,7
ночь	74,4±7,5	77,6±9,1^	72,5±5,9
3 степень			
сутки	82,5±10,3	85,3±8,4	83,1±6,3
день	84,6±10,1	85,4±9,7	82,8±8,5
ночь	75,3±13,6	78,5±8,1	75,7±7,9

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ без гипотиреоза;

^ $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ с компенсированным гипотиреозом

Увеличение степени тяжести АГ сопровождалось достоверным увеличением пульсового давления в изучаемых группах во все периоды мониторинга АД. К тому же у больных с первичным гипотиреозом средние значения пульсового АД в дневной период и в целом за сутки были достоверно выше, чем у больных АГ без него (таб. 5).

Таблица 5

Пульсовое АД в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и компенсации гипотиреоза ($M \pm \sigma$)

Показатель СМАД (мм рт.ст.) /степень АГ	АГ	АГ и гипотиреоз	АГ и эутиреоз
	АД пульсовое 2 степень		
сутки	39,5±12,8	41,1±10,1	41,0±9,1
день	39,9±13,4	40,3±9,9	42,2±10,3
ночь	39,5±12,1	42,1±8,8	38,6±7,5
АД пульсовое 3 степень			
сутки	41,9±9,9	47,7±13,9	49,7±11,9*
день	42,1±10,9	48,1±13,9*	52,3±12,3* ^
ночь	42,2±10,1	45,5±14,2	46,8±15,8

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ без гипотиреоза;

^ $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ с некомпенсированным гипотиреозом

Сочетание АГ с первичным гипотиреозом сопровождалось достоверным увеличением ИВ САД. Сравнение средних значений ИВ САД у больных АГ 3

степени тяжести показало, что достоверно более высокие показатели регистрируются в группе больных АГ как с компенсированным, так и некомпенсированным гипотиреозом: соответственно $35,1 \pm 28,9\%$ и $37,1 \pm 27,4\%$ против $25,8 \pm 22,5\%$ у больных АГ ($p < 0,05$). Сравнительный анализ ИВ ДАД у больных АГ 2 степени показал, что в группе больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом средние значения показателя в 1,6 и 1,4 раза превышали аналогичный показатель у больных АГ и больных в состоянии эутиреоза ($p < 0,05$). Различия ИВ ДАД в изучаемых группах больных АГ 3 степени тяжести были аналогичными (таб. 6).

Таблица 6

Показатель «нагрузки давлением» в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и и компенсации гипотиреоза ($M \pm \sigma$)

Показатель СМАД /степень АГ	САД			ДАД		
	АГ	АГ и гипотиреоз	АГ и эутиреоз	АГ	АГ и гипотиреоз	АГ и эутиреоз
2 степень						
ИВ сутки, %	$16,8 \pm 17,9$	$28,2 \pm 26,9^{* \wedge}$	$19,1 \pm 18,7$	$28,7 \pm 20,7$	$45,7 \pm 30,2^{* \wedge}$	$33,9 \pm 23,7^{*}$
3 степень						
ИВ сутки, %	$25,8 \pm 22,5$	$37,1 \pm 27,4^{*}$	$35,1 \pm 28,9^{*}$	$30,3 \pm 21,6$	$46,7 \pm 29,9^{* \wedge}$	$38,2 \pm 23,5^{*}$

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ без гипотиреоза;

$\wedge p < 0,05$ в сравнении с больными АГ с компенсированным гипотиреозом

Суточный ритм САД, характеризующийся достаточной степенью ночного снижения — «dipper», недостаточной степенью ночного снижения САД — «non-dipper» встречался в изучаемых группах с одинаковой частотой. Лишь в группе больных АГ без гипотиреоза выявлены пациенты с чрезмерным снижением САД в ночной период («over-dipper») — в 3,9% случаев. Наиболее неблагоприятный в прогностическом плане суточный ритм «night-peaker» (средноночные показатели АД превышают среднедневные) наблюдался соответственно в 1,8 и 1,2 раза чаще у больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом в сравнении с больными АГ без него и АГ в сочетании с компенсированным гипотиреозом. Наличие

первичного гипотиреоза у больных АГ ассоциировалось с существенным нарушением суточного ритма ДАД. В данной группе у лиц как с компенсированным, так и некомпенсированным гипотиреозом достоверно реже выявлялся суточный ритм «dipper»: в 33,4% и 31,6% случаев соответственно против 47,1% в группе больных АГ без него ($p < 0,05$). Более того, в группе больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом доля лиц с ночным повышением ДАД («night-peaker») была значительно и достоверно большей, чем в других изучаемых группах. При анализе частоты встречаемости распределения суточного ритма у пациентов с гипотиреозом без АГ отмечено преобладание суточного ритма «dipper» САД и ДАД (59% и 60%) и в достоверно меньшей частоте между сравниваемыми группами суточного ритма «non-dipper» САД и ДАД (34% и 32%) соответственно. Кроме того, в контрольной группе доля лиц с ночным повышением ДАД («night-peaker») была достоверно меньше и составила 6%. Нами были проанализированы ВУП И СУП САД и ДАД в зависимости от степени тяжести АГ и наличия тиреоидной недостаточности (таб.7).

Таблица 7

Показатели утреннего подъема АД в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и компенсации гипотиреоза ($M \pm \sigma$)

Показатель СМАД /степень АГ	САД			ДАД		
	АГ	АГ и гипотиреоз	АГ и эутиреоз	АГ	АГ и гипотиреоз	АГ и эутиреоз
2 степень						
ВУП (мм рт.ст.)	33,6±8,6	26,4±15,3* [^]	39,8±11,7	29,2±5,2	31,5±19,5	30,7±7,5
СУП (мм т.ст./час)	11,1±2,9	10,1±4,5* [^]	13,1±3,3	9,8±2,4	12,3±3,1* [^]	10,2±2,5
3 степень						
ВУП (мм рт.ст.)	38,7±11,5	34,3±12,1	31,0±12,7*	33,4±6,9	34,1±10,9 [^]	26,1±3,8
СУП (мм т.ст./час)	14,9±5,2	11,5±4,0	10,3±0,9*	11,2±3,7	12,4±3,7* [^]	8,7±1,2

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ ;

[^] $p < 0,05$ в сравнении с больными АГ и компенсированным гипотиреозом

Компенсация гипотиреоза благоприятно влияла на показатели утреннего подъема АД – они были сопоставимы (по ДАД) с таковыми у больных АГ без гипотиреоза, а по САД были достоверно ниже. Некомпенсированный гипотиреоз у больных АГ сопровождался достоверным увеличением ВУП и СУП ДАД.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить достоверные зависимости разной направленности между некоторыми показателями СПАД и уровнем ТТГ и св. Т₄ у больных АГ с первичным гипотиреозом. Так, среднее ДАД в ночной период достоверно коррелировало с уровнем ТТГ ($r = 0,38$; $p=0,02$). С уровнем ТТГ была установлена также прямая корреляционная зависимость величины «нагрузки давлением» ДАД ($r=0,4$; $p=0,01$). Дневная вариабельность САД достоверно коррелировала с уровнем св.Т₄ ($r=0,31$; $p=0,001$). Выявленные корреляционные взаимосвязи показателей СПАД и уровней ТТГ и св.Т₄ подчеркивают важность анализа СПАД у больных АГ с гипотиреозом.

Структурно-функциональные изменения миокарда у больных с первичным гипотиреозом и без него

При сравнении структурно-функциональных показателей в изучаемых группах были выявлены достоверные различия по всем показателям между обеими группами больных АГ и контрольной группой (таб. 8). Анализ ЭХО-КГ показателей в зависимости от компенсации гипотиреоза показал, что у больных АГ при достижении эутиреоза средние показатели ТЗСЛЖ были достоверно меньше, чем у больных группы сравнения ($1,14 \pm 0,2$ см против $1,24 \pm 0,2$ см; $p=0,0001$), а показатели ТМЖП и ИММЛЖ имели тенденцию к снижению. У больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом достоверно более высокие показатели ТМЖП по сравнению с эутиреоидными пациентами данной группы ($1,34 \pm 0,2$ см против $1,26 \pm 0,3$ см; $p=0,04$) Вероятно, объяснением данному факту является положительное влияние терапии L-тироксином с адекватным контролем функции ЩЖ (эутиреоз).

Показатели ЭХО-КГ у обследованных лиц

Показатель	Артериальная гипертензия			Группа контроля (n=31)	p*
	без гипотиреоза (n=51)	с гипотиреозом (n=52)	p		
ЧСС, уд. в мин	73,4±8,2	69,9±9,2	<0,1	64,3±8,0	<0,01
Индекс Кетле	30,5±4,8	31,2±5,8	нд	30,2±4,5	нд
ТМЖП, см	1,31±0,2	1,29±0,3	<0,1	0,99±0,2	<0,05
ТЗСЛЖ, см	1,24±0,2	1,17±0,2	<0,1	0,95±0,2	<0,05
ОТСЛЖ	0,52±0,1	0,52±0,1	нд	0,42±0,1	<0,05
КДР, см	4,98±0,5	4,83±0,5	нд	4,67±0,5	<0,05
КСР, см	3,1±0,5	3,1±0,4	нд	2,91±0,4	<0,05
ФВ, %	66,7±3,8	66,3±4,2	нд	68,2±3,7	<0,05
Е/А	0,96±0,3	1,05±0,3	нд	1,36±0,4	<0,05
ИММЛЖ	161,9±58,6	150,1±48,4	нд	103,8±28,4	<0,05

Примечание: * - при сравнении с группой больных АГ (с гипотиреозом и без него)

При анализе типов ремоделирования миокарда в изучаемых группах были выявлены все четыре типа геометрии левого желудочка (рис. 1).

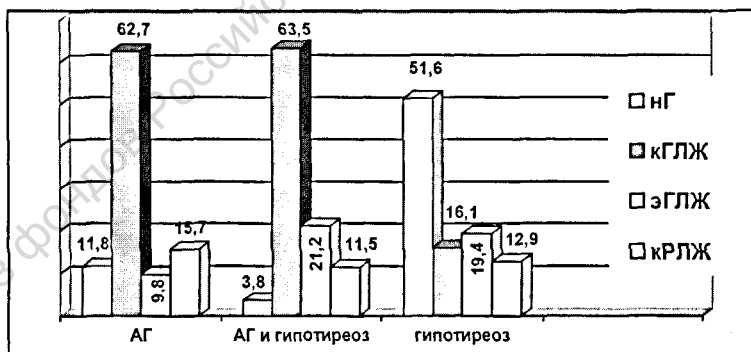


Рис. 1. Частота геометрических типов левого желудочка (в %) у обследованных лиц

Так, у больных АГ определялись следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ отмечена нами в 11,8% случаев (6 чел.), концентрическая ГЛЖ – 62,7% (32 чел.), эксцентрическая ГЛЖ – 9,8% (5 чел.), концентрическое ремоделирование ЛЖ – 15,7% (8 чел.). Несколько

иным было распределение типов геометрии в группе больных АГ с гипотиреозом. Максимальное число пациентов имели концентрическую ГЛЖ ($n=33$; 63,5%), эксцентрическая ГЛЖ встречалась почти в 2 раза чаще, чем концентрическое ремоделирование ЛЖ ($n=11$; 21,2% и $n=6$; 11,5% соответственно), нормальная геометрия ЛЖ выявлена лишь у двух больных (3,8%). У больных группы контроля преобладала нормальная геометрия ЛЖ ($n=16$; 51,6%) Однако в 48,4% ($n=15$) встречались патологические типы, доминирующим из которых была эксцентрическая недилатационная ГЛЖ ($n=6$; 19,4%), концентрическая ГЛЖ ($n=5$; 16,1%), встречалась достоверно реже, чем у пациентов с гипотиреозом и повышенным АД ($p<0,01$). При этом анализ распределения типов геометрии ЛЖ с учетом компенсации гипотиреоза в группе АГ показал более выраженные изменения геометрии ЛЖ у больных с некомпенсированной функцией щитовидной железы. В этой группе не встречалась нормальная геометрия ЛЖ, а более неблагоприятная в прогностическом плане концентрическая гипертрофия ЛЖ регистрировалась в 1,6 раза чаще, чем у пациентов в эутиреоидном состоянии ($p<0,05$).

Гипертрофические изменения миокарда являются одними из независимых факторов риска развития НРС. Однако на формирование электрофизиологической основы НРС помимо структурно-функциональных изменений миокарда не меньшее влияние оказывают нарушения эндокринной (гуморальной) регуляции. При проведении корреляционного анализа в изучаемых группах выраженность изменений ЛЖ зависела, прежде всего, от тиреоидной недостаточности. Так, ИММЛЖ обратно коррелировал с уровнем св.Т₄ ($r=-0,37$; $p<0,05$) и прямо – с уровнем ТТГ ($r=0,34$; $p<0,05$). Нами выявлено у больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом наличие достоверной взаимосвязи ЧСС, ТЗСЛЖ с уровнем ТТГ (соответственно $r=0,24$; $p<0,05$ и $r=0,3$; $p<0,05$).

В настоящее время ЧСС и АГ рассматриваются как аддитивные факторы сердечно-сосудистого риска, сравнительный анализ среднего ЧСС подтвердил традиционные представления об отрицательном хронотропном

эффекте гипотиреоза. Всего лишь 4% больных АГ без гипотиреоза не имели по результатам ХМЭКГ НРС. В структуре аритмий у больных АГ с гипотиреозом частота выявления НЖЭ, желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и их сочетания была сопоставима с группой больных АГ без гипотиреоза. Однако у больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом НРС выявлялись у всех обследуемых и достоверно чаще регистрировались НЖЭ (в 58,8% случаев) (рис. 2).

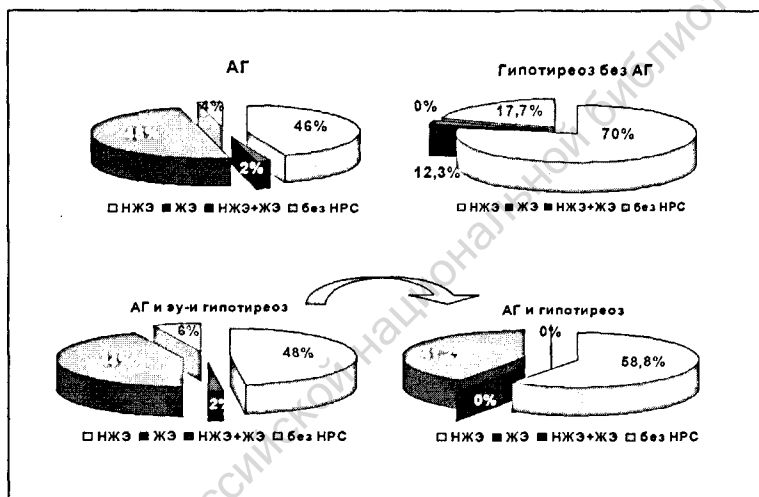


Рис. 2. Частота нарушений ритма сердца у обследованных лиц

В контрольной группе регистрировались НЖЭ в 70% случаев, в меньшем количестве случаев – ЖЭ (12,3%), а отсутствие НРС встречалось в 17,7% случаев. При этом на долю лиц с нарушенной геометрией ЛЖ приходилось 86,3% ЖЭ и 14,1% НЖЭ от общего числа НРС выявленных в контрольной группе. Выявленная нами сопоставимая частота эктопических НРС у больных АГ как с гипотиреозом, так и без него свидетельствует о вероятном влиянии, помимо тиреоидной недостаточности, на генез НРС у больных с АГ на Крайнем Севере структурных и метаболических нарушений в миокарде, обусловленных экстремальностью среды обитания.

Оценка метаболических показателей у больных АГ с первичным гипотиреозом и без него

По результатам исследования выявлены нарушения липидного спектра, которые в большей степени выражены в группе пациентов с некомпенсированным гипотиреозом. По уровню ОХС у обследованных лиц отмечалась преимущественно гиперхолестеринемия легкой степени. Недостаток тиреоидных гормонов, сопровождающийся изменениями липидного спектра, не ассоциировался с увеличением степени АГ.

В группе больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом и в контрольной группе отмечены более высокие значения ОХС (соответственно $6,4 \pm 0,8$ и $6,0 \pm 0,8$ ммоль/л против $4,7 \pm 1,0$; $p=0,0001$) и КА (соответственно $5,3 \pm 3,2$ и $5,0 \pm 2,9$ усл.ед. против $3,5 \pm 1,7$ усл.ед; $p<0,05$) в сравнении с больными АГ в эутиреоидном состоянии. Кроме того, в группе больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом в сравнении с больными АГ без гипотиреоза отмечены достоверно более высокие значения ОХС ($6,4 \pm 0,8$ ммоль/л против $4,9 \pm 1,0$ ммоль/л; $p<0,001$) (таб. 9).

Таблица 9

Показатели липидного спектра у обследованных лиц

Показатель	АГ (1) (n=51)	АГ и гипотиреоз (n=52)			Гипотиреоз без АГ (4) (n=31)	P
		гипотиреоз (2) (n=19)	эутиреоз (3) (n=33)	P		
ОХС (ммоль/л)	$4,9 \pm 1,0$	$6,4 \pm 0,8$	$4,7 \pm 1,0$	0,0001	$6,0 \pm 0,8$	$p^{1-2} < 0,001$ p^{1-3} нд $p^{1-4} < 0,001$
ТГ (ммоль/л)	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,7$	нд	$1,3 \pm 0,8$	нд
ЛПНП (ммоль/л)	$3,1 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,9$	нд	$3,0 \pm 0,9$	$p^{1-2} 0,1$ p^{1-3} нд p^{1-4} нд
ЛПВП (ммоль/л)	$1,0 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,4$	нд	$1,0 \pm 0,7$	$p^{1-2} 0,02$ $p^{1-3} 0,04$ p^{1-4} нд
КА (усл.ед)	$4,7 \pm 2,6$	$5,3 \pm 3,2$	$3,5 \pm 1,7$	0,01	$5,0 \pm 2,9$	p^{1-2} нд $p^{1-3} 0,01$ p^{1-4} нд $p^{3-4} < 0,05$

При сравнении липидного спектра больных АГ с компенсированным гипотиреозом и больных АГ нами отмечено, что уровень ЛПВП был

достоверно выше у эутиреоидных больных в сравнении с больными АГ без гипотиреоза ($1,1 \pm 0,4$ ммоль/л против $1,0 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$). В тоже время КА у больных АГ с компенсированным гипотиреозом был достоверно ниже, чем у больных АГ ($3,5 \pm 1,7$ усл. ед против $4,7 \pm 2,6$ усл. ед.; $p = 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии адекватной заместительной терапии левотироксинном, которая способствует снижению уровня ОХС и сопровождается повышением концентрации ЛПВП.

Изучение взаимосвязи уровней св.Т₄, ТТГ с показателями липидного спектра в изучаемых группах выявило наличие достоверной корреляционной зависимости средних значений ОХС и КА с базальным уровнем ТТГ у больных АГ с первичным гипотиреозом (соответственно $r = 0,3$; $p < 0,05$ и $r = 0,6$; $p < 0,0001$). Кроме того, у больных АГ с некомпенсированным гипотиреозом обнаружена отрицательная корреляция между св.Т₄ и ХСЛПНП ($r = -0,7$; $p < 0,01$), отсутствующая в фазе компенсации.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены значимые различия в клиническом течении артериальной гипертонии у жителей Крайнего Севера с первичным гипотиреозом и без него, которые проявлялись в достоверном увеличении частоты развития гипертонических кризов (76,9%) и развития недостаточности кровообращения (46,1%), накоплением в крови атерогенных фракций (59,6%).
2. У больных АГ с первичным гипотиреозом, проживающих на Крайнем Севере, выявлены прогностически неблагоприятные изменения показателей суточного профиля АД: достоверно повышенные значения ДАД; нарушение суточного ритма АД за счет формирования суточного ритма «night-peaker»; достоверно больших величины и скорости утреннего подъема ДАД. Доминирующим нарушением ритма сердца у больных с гипотиреозом является наджелудочковая экстрасистолия, которая при отсутствии компенсации гипотиреоза возрастает в 1,2 раза.

3. Увеличение степени тяжести АГ приводит к нивелированию выявленных различий, характеризующих суточные профили АД у лиц с АГ в сочетании с гипотиреозом и без него.

4. У больных АГ с первичным гипотиреозом достоверно чаще регистрируется концентрическая гипертрофия левого желудочка.

5. Компенсация гипотиреоза способствует достоверному уменьшению структурно-функциональных изменений показателей сердца (толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки). Адекватная заместительная терапия левотироксином способствует достоверному улучшению показателей липидного профиля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с АГ на фоне гипотиреоза гипотензивная терапия даже при умеренной степени АГ должна быть агрессивнее, чем у больных с АГ без него.

2. Учитывая прогностически неблагоприятные изменения показателей суточного профиля АД у больных АГ с первичным гипотиреозом, контроль эффективности проводимой гипотензивной терапии (достижение целевого уровня АД) следует проводить не путем офисного измерения АД, а методом суточного мониторинга АД.

3. В обследование пациентов с гипотиреозом для оценки индивидуального риска развития атеросклероза и ИБС необходимо включать, помимо исследования уровня общего холестерина, анализ содержания липопротеидов низкой и высокой плотности. Сомнительно назначение гиполипидемической терапии при нарушении липидного профиля у пациентов с первичным гипотиреозом без достижения стойкого эутиреоза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Скрининговое исследование щитовидной железы // «Медицина труда и промышленная экология», 2003. - №4. - С. 36-38 (соавторы: О.А. Клименко, О.В. Завьялова).
2. Течение артериальной гипертензии с патологией щитовидной железы у жителей Крайнего Севера // «Аллергология и иммунология», 2008. - №1. – Т 9. – С. 132-133 (соавторы А.А. Буганов, Г.И. Иевлева).
3. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с патологией щитовидной железы в условиях Крайнего Севера // Вестник РАМН, 2008. - №5 - С. 32 – 35 (соавторы А.А. Буганов, Г.И. Иевлева).
4. Характеристика липидного профиля пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с патологией щитовидной железы // Материалы Российской научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней» Санкт-Петербург, 2007. – С. 154-155 (соавторы: А.А. Буганов).
5. Влияние левотироксина на липидный обмен у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом // Материалы XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2008. (соавторы А.А. Буганов, Г.И. Иевлева).
6. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с патологией щитовидной железы // Материалы 10-го научно-образовательного форума «Кардиология-2008», Москва, 2008. - С. 93-94. (соавторы А.А. Буганов, Г.И. Иевлева).
7. Показатели утреннего подъема артериального давления у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии», Москва, 2008. С. 39 (соавторы А.А. Буганов, Г.И. Иевлева, Л.В. Саламатина).
8. Суточный ритм артериального давления у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с аутоиммунным тиреоидитом // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии», Москва, 2008. С. 31 (соавторы А.А. Буганов, Г.И. Иевлева, Л.В. Саламатина).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе
ВУП АД – величина утреннего подъема АД
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖЭ – желудочковые экстрасистолы
ИВ ДАД – индекс времени диастолического давления
ИВ САД – индекс времени систолического давления
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
КА – коэффициент атерогенности
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы
НРС – нарушения ритма сердца
ОТСЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС – общий холестерин
САД – систолическое артериальное давление
Св. Т₄ – свободный тироксин
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПАД – суточный профиль артериального давления
СУП АД – скорость утреннего подъема АД
ТГ – триглицериды
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩЖ – щитовидная железа
ЭХО-КГ – эхокардиография

Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

Заказ № 20/12/08 Подписано в печать 02.12.2008 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,5



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 778-22-20
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru

09 - 00057

2009A
57

Из фондов Российской национальной библиотеки