

*На правах рукописи*

**ПАНИЕВА НАТАЛЬЯ ЮВЕНАЛЬЕВНА**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИТЕРАПИИ У  
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Донецк 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент  
**Игнатенко Татьяна Степановна**

Официальные оппоненты: **Налётова Ольга Сергеевна**  
доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», МЗ ДНР

**Ушаков Алексей Витальевич**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского», г.Симферополь, МЗ РФ

Ведущая организация: ГУ ЛНР «**Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки**», МЗ ЛНР

Защита состоится «30» октября 2020 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «28» сентября 2020 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 01.010.02

Е.В. Щукина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Распространенность первичного гипотиреоза среди взрослого населения составляет 1,52% у женщин и 0,2% у мужчин (Абдулхабирова Ф.М., 2008; Балаболкин М.И., 2008; Вандерпамп М., 2009; Фадеев В.В., 2012; Долгих Ю.А., 2017). Распространённость субклинического (малосимптомного) гипотиреоза в зависимости от пола, возраста, региона проживания, этнической принадлежности варьирует от 4-10% в общей популяции до 7-26% среди пожилых людей (Ashizawa K., 2010; Mooijaart S.P., 2020).

Частота гипотиреоза среди популяции больных с артериальной гипертензией (АГ) составляет 3-4% (Беленков Ю.Н., 2007; Пузин С.Н., 2014; Шляхто Е.В., 2015). Частота АГ среди всех больных гипотиреозом колеблется от 15 до 50% (Mansourian A.R., 2012; Mancía G., 2013), существенно возрастая в пожилом возрасте (Мазур Е.С., 2012; Вахитова З.Р., 2013; Агеев Ф.Т., 2014; Феськова А.А., 2015).

Среди пациентов АГ при гипотиреозе условно выделяют две категории (Townsend N., 2015). Первая из них касается сочетанного течения двух заболеваний (Бойцов С.А., 2014; Дядык А.И., 2014). При этом, начало гипертензивного синдрома во времени обгоняет гипотиреоидный. Данный вариант является наиболее изученным, как с позиции клинических проявлений, так и механизмов, и терапии (Борисов Л.А., 2014; Гришин О.В., 2017; Чазова И.Е., 2017). Вторая категория гипертензивных больных, численность которых значительно меньше, у которых гипертензия развивается после начала гипотиреоза, т.е. вторично (Журавлева Л.В., 2011; Кобалава Ж.Д., 2014; Чазова И.Е., 2015; Ионов М.В., 2018). Такой вариант гипертензивного синдрома является менее изученным, как с позиции патогенеза (Бойцов С.А., 2011; Оганов Р.Г., 2017), так и лечебной тактики, и прогноза (Моргунова Т.Б., 2010; Конради А.О., 2014; Напалков Д. А., 2014). Основными патофизиологическими механизмами его формирования являются: увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), преимущественно диастолический характер, снижение симпатического тонуса и синтеза ренина, гипердреналемия, гипернатриемия и гиперальдостеронемия (с задержкой натрия и воды) (Терегулов Ю.Э., 2013; Кононенко О. А., 2015). Начало антигипертензивной программы по общепринятым принципам без учета патофизиологических особенностей, нередко завершается развитием медикаментозной резистентности (Напалков Д.А., 2014; Кисляк О.А., 2014; Чазова И. Е., 2019).

По результатам исследования вазодилатирующей функции эндотелия у лиц с гипотиреозом и вторичной АГ обнаружено снижение NO-опосредованной эндотелий-зависимой вазодилатации и зарегистрировано более высокое ОПСС и низкая величина пульсового артериального давления (АД) как за счет гиперволемии, так снижения эластичности и атероматозного процесса в артериальной стенке (Самитин В.В., 2009; Подзолков А.В., 2010; Duntas L.H., 2012; Oliveira-Paula G.H., 2016). В этом контексте, разработка новых, специфических подходов к лечению вторичной (тиреопривной) АГ при

первичном гипотиреозе является актуальной задачей современной тиреокардиологии.

Одним из перспективных направлений не медикаментозного лечения такой категории больных является курсовое применение сеансов гипоксигиперокситерапии (ГГТ) (Братик А.В., 2013; Вахитова З.Р., 2013; Цыганова Т.Н., 2016; Байер У., 2017), что позволяет опосредованно, через активацию NO-опосредованной эндотелий-зависимой вазодилатации активировать процессы сосудистого расслабления и снизить ОПСС (Ozturk S., 2012; Jaroudi W.A., 2012; Chen X., 2013; Nagueh S.F., 2016).

### **Степень разработанности темы**

Одним из возможных механизмов формирования синдрома АГ при микседеме является нарушение эндотелиальной функции сосудов. Между тем, большинство исследователей считают, что нарушение синтеза сосудистым эндотелием вазоактивных веществ превалирует лишь в начальных стадиях формирования гипертензии (Мохорт Т.В., 2019). Параллельно снижению минутного объема уменьшается и потребление миокардом кислорода. Поскольку потребность миокарда в кислороде снижается в большей степени, чем его кровоснабжение, то стенокардия развивается редко. Повышение уровня липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности и повышение артериального давления при гипотиреозе являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Нидерландского исследования, выяснилось, что даже субклинический гипотиреоз является существенным и самостоятельным фактором риска инфаркта миокарда и атеросклероза аорты (Бондарь О.И., 2010). Относительно возможности развития ишемии миокарда при гипотиреозе при отсутствии стенозирующего атеросклероза венечных сосудов, происхождение последней может быть связано с безболевым ишемией миокарда (Скрипник Н.В., 2008; Фетисова Н.М., 2010).

Одним из важных механизмов формирования кардиальной патологии при дисфункции щитовидной железы является комплекс метаболических изменений, прежде всего гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, урикемия, которые с одной стороны представляют собой маркеры неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза, а, с другой, являются механизмами, зависимыми от тиреоидной функции (Bakirova N.M., 2012; Селиванова Г.Б., 2008).

АГ является наиболее частым манифестным проявлением гипотиреоза, поскольку у 20-50 % больных именно первичная эндокринопатия обуславливает формирование гипертензии. Это подтверждается и тем, что оптимальная заместительная терапия у 70 % больных способствует снижению, стабилизации или нормализации кровообращения миокарда. Напротив, частота гипотиреоза среди популяции больных АГ составляет 3-4 %, а среди всех больных гипотиреозом - достигает 15-28 % (Джанашия П.Х., 2010; Дедов И.И., 2014; 2019; Панькив В.И., 2014; 2017; 2019).

Традиционно АГ при гипотиреозе характеризуют как преимущественно диастолическую. Среди патофизиологических механизмов, участвующих в патогенезе АГ рядом авторов указывалось на измененную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой системы, нарушение соотношения в ряде других прессорных и депрессорных систем, увеличении отека артерий. Большинство авторов высказывается мнение, согласно которому,

восстановление эутиреоза при гипотиреозе ведет к снижению как систолического, так и диастолического давления крови. Тем не менее, существуют данные о сохранении АГ и ее тяжести даже после коррекции дисфункции щитовидной железы (Боднар П.М., 2009).

Последние годы в клинике внутренних болезней активно используется методика ГГТ которая представляет собой немедикаментозный метод лечения, обладающий комплексом положительных кардиотропных и вазотропных эффектов (противоишемическим, антигипертензивным, вазопротективным, антитромботическим) (Игнатенко Г.А., 2016; 2019; 2020). Неопределенным является ее влияние на состояние функции щитовидной железы. Такое исследование будет способствовать раскрытию новых звеньев патогенеза заболевания и эффективной коррекции изменений, в том числе, с использованием ГГТ.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь патогенетических механизмов и особенностей клинических проявлений гипертензивно-тиреоидной коморбидности, оптимизировать лечение и улучшить качество жизни путем использования сеансов ГГТ в комплексном продолжительном лечении.

#### **Задачи исследования:**

1. Детализировать частоту кардиоваскулярной патологии у больных первичным гипотиреозом.
2. Проанализировать особенности клинического течения гипертензивного и тиреоидного синдромов у больных первичным гипотиреозом.
3. Выяснить нарушения метаболических, гормональных, электролитных, эндотелиальных параметров у гипертензивных больных первичным гипотиреозом.
4. Изучить нарушения гомоцистеинового и фоллатного баланса у гипертензивных больных первичным гипотиреозом.
5. Проследить динамику клинических проявлений гипертензивного и тиреоидного синдромов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом в процессе годичного лечения.
6. Оценить эффективность лечения и качество жизни гипертензивных больных первичным гипотиреозом.

**Объект исследования:** патогенетические механизмы формирования гипертензивно-гипотироидной коморбидности, клиническое течение гипертензивного и тиреоидного синдромов, оптимизация терапии и улучшение прогноза у гипертензивных больных первичным гипотиреозом.

**Предмет исследования:** клинические симптомы и синдромы, электрокардиографические, электрофизиологические, эхокардиографические, доплеровские, функциональные и лабораторные (метаболические, ангиотензин-альдостероновые, адреналовые, эндотелиальные, электролитные, гомоцистеиновые и фоллатные) изменения, годичные результаты лечения, показатели качества жизни и выживаемость у гипертензивных больных первичным гипотиреозом под влиянием медикаментозного и медикаментозного лечения с ГГТ.

## Научная новизна исследования

Впервые детализирована частота кардиоваскулярной патологии у больных первичным гипотиреозом. Впервые проведен детальный анализ клинического течения гипертензивного и тиреоидного синдромов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом. Впервые оценено изменение метаболических, гормональных (рениновых, ангиотензиновых, альдостероновых, адреналовых), электролитных и эндотелиальных параметров у гипертензивных больных первичным гипотиреозом. Впервые изучен гомоцистеиновый и фоллатный баланс у гипертензивных больных первичным гипотиреозом. Впервые оценена эффективность годичного лечения (только медикаментозная и аналогичная, но с сеансами ГГТ) и качество жизни у гипертензивных больных первичным гипотиреозом.

## Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования у больных первичным гипотиреозом детализирована частота кардиоваскулярной патологии, установлены и систематизированы ранее малоизученные механизмы формирования гипертензивного синдрома (гипорениновый, альдостероновый, адреналовый, гипернатриемический, объем- и плазмазависимый, эндотелиальный), установлена взаимосвязь тяжести гипертензивных проявлений с нарушением гомоцистеинового, фоллатного гомеостаза и морфометрическими параметрами эритроцитов, прослежены в динамике годичного наблюдения особенности течения гипертензивного и тиреоидного синдромов, оценена эффективность и качество жизни двух режимов терапии (медикаментозного с сеансами ГГТ и без такового).

**Методология и методы исследования:** клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического АД, подсчет частоты сердечных сокращений); биохимические (определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и фракций липопротеидов крови, электролитов); красочный (методом разведения синего красителя Эванса для определения объема циркулирующей крови (ОЦК) и плазмы (ОЦП)); ангиотензин-альдостероновые (ангиотензин-2 и альдостерон крови); адреналовые (адреналин и норадреналин мочи); иммуноферментный (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>), оксида азота (NO), трийодтиронина и тироксина свободных (Т<sub>3</sub> св., Т<sub>4</sub> св.), тиреотропного гормона (ТТГ)); радиоиммунохимический (определение уровня витамина В<sub>12</sub> и В<sub>9</sub>); хемолюминисцентный хемоанализ (определение уровня гомоцистеина плазмы); инструментальные (ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование, велоэргометрия, суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ)); расчетные (общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)); социологический (тестирование параметров качества жизни при помощи опросника SF-36); статистические (параметрические и непараметрические).

## **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных первичным гипотиреозом наиболее частыми ассоциированными кардиоваскулярными заболеваниями являются: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма, стенокардия напряжения.

2. Характер гипертензивного синдрома у больных первичным гипотиреозом является вторичным, зависимым от тяжести и особенностей тиреоидных нарушений.

3. Течение гипертензивного синдрома характеризуется не физиологическим, преимущественно ночным диастолическим типом, с низким содержанием ренина, натрий-, объем- и плазмазависимым характером с активацией натриевого, альдостеронового и адреналового механизмов.

4. Течение тиреоидного синдрома характеризуется преобладанием общего и висцерального (перикардального) отечного синдрома, нарушений функции центральной нервной системы, гипергомоцистеинемией, дефицитом фоллатов и железа.

5. Применение ГГТ как компонента комплексного лечения позволило доказать ее благоприятное влияние на базовые механизмы формирования вторичного гипертензивного синдрома при гипотиреозе, оптимизировать результаты лечения и улучшить качество жизни.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на 72-ой Международной конференции молодых ученых Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, 2010); Международной научно-практической конференции «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА» (Луганск, 2017); Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА» (Луганск, 2018).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ: 10 статей из которых включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 6 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 3 работы написаны без соавторов.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии) и учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (отделения кардиологии).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 177 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 285 ссылки (из них 158 латиницей), иллюстрирована 4 рисунками и 56 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Целью первого этапа исследования явилась оценка частоты кардиоваскулярной патологии у больных гипотиреозом. Для этого проспективно и ретроспективно (по результатам базы данных и анализа архивного материала) выполнен анализ исследований сердечно-сосудистой системы у 326 больных первичным гипотиреозом. Как оказалось, наиболее частой была АГ (29,1%), на 2-м месте фибрилляция предсердий (13,8%), на 3-м – постинфарктный кардиосклероз (11,3%). На втором этапе из общего количества больных гипотиреозом, в проект были включены 95 (29,1%) гипертензивных больных первичным гипотиреозом в возрасте от 30 до 65 лет. Критериями включения в исследование были: среднетяжелое течение гипотиреоза, «манифестный» гипотиреоз, гипотиреоз как следствие/исход хронического аутоиммунного тиреоидита, АГ 1-2 стадии и 1-2 степени, развившаяся во времени уже после дебюта гипотиреоза, письменное согласие на добровольное участие в проекте. Критерии исключения – возраст до 30 и старше 65 лет, тяжелое течение микседемы, послеоперационный (вторичный) гипотиреоз, рак щитовидной железы, микседематозное сердце (микседематозная кардиопатия), АГ 3 стадии, симптоматический характер гипертензии, непереносимость компонентов лечебной программы, сахарный диабет. На третьем этапе оценивали результаты годовичного лечения.

Продолжительность гипертензивного анамнеза отставала от тироидного, из чего следует, что развитие АГ было у данных больных вторичным, индуцированным гипотиреозом.

Методом случайной выборки пациенты разделены на две однотипные группы наблюдения, статистически гомогенные по полу ( $\chi^2=0,4$ ,  $p=0,66$ ), возрасту ( $t=1,8$ ,  $p=0,41$ ), длительности гипертензивного ( $t=0,8$ ,  $p=0,85$ ) и тироидного ( $t=2,3$ ,  $p=0,14$ ) синдромов и тяжести их проявлений, первая из которых ( $n=48$ ) получала только стандартную терапию (тироксин, ингибитор АПФ/сартан, продленный антагонист кальция, статины, антиагрегант).

Вторая группа ( $n=47$ ) дополнительно к такому же самому медикаментозному лечению получала 10-ти дневные сеансы ГГТ (гипоксигипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). Сеансы ГГТ проводили ежеквартально по 10 дней каждый. Дозировки тиреозамещающих препаратов, а также антигипертензивных средств и их комбинаций корректировали исходя из

меняющейся клинической и лабораторной ситуации. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: общеклинические (расспрос, осмотр, идентификация «глазных» симптомов, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение АД, подсчет частоты сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи; биохимические (липидограмма, маркеры эндотелиальной дисфункции сосудов); иммуноферментные (исследование активности ренин-ангиотензиновой системы и активности адреналовой активности, концентрация электролитов); инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай), доплерография, суточное мониторирование ЭКГ и АД (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditect», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчётные, социологический, статистические.

Для верификации стенокардии выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ с нагрузочными (лестничными) пробами и оценкой вариабельности АД (кардиомонитор «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)). В некоторых клинически спорных случаях с целью дифференциации стенокардии и кардиалгии, проводили велоэргометрию (ВЭМ). При невозможности выполнить ВЭМ или отказе пациента, использовали чреспищеводную электрокардиостимуляцию, которая позволяла более точно верифицировать наличие стенокардии и оценить ее функциональный класс. Для этого использовали биполярный электрод ПЭДСП-2 и кардиостимулятор “Servocard SC 100 T-Hellige” (Германия).

Больным 2-ой групп перед началом курса ГГТ определяли индивидуальную чувствительность к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторированием частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ ). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный; свыше 50 сек – результат хороший/достаточный. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие его значения свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания

гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub> (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении стандартной интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки начинаются с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Cardio Tens» (фирмы «Meditech», Венгрия). С целью определения суточного варианта колебаний АД, рассчитывали циркадный индекс. При его величине от 10 до 20% устанавливали так называемый тип Dipper, при индексе менее 10% – тип Non-dipper, при значении более 20% – тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker.

Сонографическое исследование сердца и сосудов осуществляли при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай. по стандартной методике из трансторакального доступа.

Для верификации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ-исследования, пользовались индексами Корнела и Соколова.

Для выявления и оценивания тяжести гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда левого желудочка. При величине индекса миокарда левого желудочка  $>125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> – для женщин считали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели левого желудочка использовали показатель относительной толщины левого желудочка (ОТС). При отсутствии признаков ГЛЖ считали наличие нормальной геометрии (ОТС  $< 0,45$ ). При значениях ОТС  $>0,45$  – считали наличие концентрического ремоделирования. В случаях наличия ГЛЖ при ОТС  $\geq 0,45$  определяли концентрическую, а при ОТС  $< 0,45$  – эксцентрическую гипертрофию левого желудочка.

Для вычисления объёма щитовидной железы использовали метод, основанный на измерении толщины, ширины и длины каждой доли с учётом коэффициента для определения объёма структур, имеющих форму эллипса:  $V_{щж} = [(A_{пр} \times B_{пр} \times C_{пр}) + (A_{л} \times B_{л} \times C_{л})] \times 0,479$ , где  $V_{щж}$  – объём щитовидной железы; А – толщина доли; В – ширина доли; С – длина доли; 0,479 – коэффициент для определения объёма структур, имеющих форму эллипса.

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле: холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) = ОХ - ТГ/2,2 – холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Далее проводили расчет холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХ - ХС ЛПНП - ХС ЛПВП.

Эндотелиальную функцию артерий оценивали по уровням в крови ЭТ1, ТхА2 и NO.

Для оценивания состояния функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы исследовали содержания ренина, ангиотензина-2 и альдостерона при помощи наборов “Peninsula Laboratories, LLC” (США) и “Diagnostics Biochem Inc.” (Канада).

Электролиты крови (натрий и калий) определяли при помощи анализатора GE300 фирмы «Genrui», КНР.

Состояние адреналовой системы изучали при помощи определения содержания в моче адреналина и норадреналина флуориметрическим триоксииндоловым методом.

При выполнении радиоиммунохимического тестирования использовали коммерческий набор для конкурентного белковосвязывающего анализа “B 12 /Folat-Gombostat II” компании “Micromedic” (США) для одновременного определения фолиевой кислоты и витамина В 12. Радиометрию проб проводили на автоматическом  $\gamma$ -счетчике “CliniGamma-1272” (LKB-Wallac, Швеция).

Для определения среднего диаметра эритроцитов, их толщины и индекса сферичности использовали окуляр-микrometer.

Уровень гомоцистеина плазмы определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах.

Величину ОПСС рассчитывали по формуле:  $ОПСС = АД_{ср} \cdot 79,92 / МОК$  (дин  $\cdot$  с  $\cdot$  см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>), где АД<sub>ср</sub> – среднее АД, МОК – минутный объем крови. АД<sub>ср</sub> получали после мониторингования АД. МОК получали по формуле:  $МОК = УО \cdot ЧСС$ , где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ОЦК и ОЦП изучены методом разведения синего красителя Эванса Т-1824. Исследование концентрации гормонов щитовидной железы (св. Т3, св. Т4, ТТГ) в сыворотке крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа.

Для оценки параметров качества жизни пользовались общим русскоязычным опросником SF-36.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения. Критерий «значительное улучшение» включал стойкую нормализацию АД, исчезновение гипертензивных кризов, физиологический биологический ритм вариабельности АД (тип Dipper), исчезновение жалоб, связанных как с гипертензивным, так и гипотиреоидным синдромами, устойчиво нормальные величины лабораторных тестов (липидограммы, гомоцистеина, тиреоидных гормонов). Под критерием «улучшение» подразумевали снижение АД до оптимальных величин, уменьшение частоты жалоб, снижение частоты гипертензивных кризов на 50%, состояние компенсации/субкомпенсации тиреоидного обмена, субнормальные величины лабораторных методов. Критерий «без изменений» подразумевал отсутствие изменений гипертензивного и тиреоидного синдромов. Критерий «ухудшение» характеризовался прогрессированием/ухудшением показателей гипертензивного и тиреоидного синдромов, а также ухудшение параметров лабораторных методов исследования, появление «новых» признаков/случаев поражения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда, нарушения ритма сердца).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для

статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t). Сопоставление количественных показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей определяли величину  $\chi^2$ . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ . За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием была АГ (29,1%), на 2-м месте фибрилляция предсердий (13,8%), на 3-м – постинфарктный кардиосклероз (11,3%). Главными жалобами на момент включения в исследование гипертензивных больных первичным гипотиреозом явились: головная боль (88,4%), прекардиальная боль (55,8%), перебои в работе сердца (41,0%). Следует отметить, что у 29,5% жалобы вообще отсутствовали.

По результатам ЭКГ-исследования, у 70,5% пациентов была зарегистрирована суправентрикулярно-вентрикулярная экстрасистолическая аритмия, у 30,9% – синдром удлинения интервала Q-T, у 58,9% – признаки ГЛЖ, у 92,6% – брадикардия, у 41,0% – низковольтная ЭКГ, у 41,0% – фибрилляция предсердий.

Изменение сегмента ST и зубца T по данным суточного мониторирования ЭКГ проявлялось преимущественной горизонтальной депрессией ST  $\geq 1,0$  мм (25,3 %) и слабонегативным зубцом T (41,0 %). По результатам суточного мониторирования ЭКГ у больных определялась стойкая брадикардия с суточным количеством эпизодов депрессии сегмента ST 28,4 и суммарной продолжительностью эпизодов депрессии 81,7 минут при глубине негативного зубца T не более 2,0 мм.

По данным ЭхоКГ частота определения / визуализации жидкости в перикарде равнялась 49,5%, из них подавляющее число пациентов имело минимальный выпот (37,9 %), 9,5% – умеренный и 2,1% – минимальный.

Одним из доминирующих проявлений была относительная митральная недостаточность. Умеренная митральная регургитация как правило хорошо выслушивается. Причиной последней могут быть как кардиосклеротические процессы (наряду с процессами утолщения и фиброзирования створок) у обследованной категории больных, так и относительная недостаточность клапана за счет дилатации левого желудочка. Следует отметить, что у данной категории пациентов преобладали признаки гипертрофии левого желудочка (МЖП – 72,6% и ЗСЛЖ – 83,1%). Концентрическая ГЛЖ установлена у 45,3% пациентов. Вместе с тем, у 15,8% имела место и нормальная (не измененная) геометрия, более свойственная больным с небольшим анамнезом болезни или компенсированном течении гипертензивного и тиреоидного синдромов. Кроме того, установлено, что у 84,1% пациентов имела место диастолическая дисфункция, которая при таком сочетании патологий (АГ + гипотиреоз) может быть обусловлена как процессами интерстициального фиброза вследствие глобального кардиосклероза,

так и явлениями отека / набухания миокарда и гидроперикарда как проявлениями гипотиреоза.

Среди 80 (84,2 %) больных с выявленной диастолической дисфункцией, преобладающим вариантом явился I её тип (77,5%) с нарушением релаксации.

При более детальном анализе нарушений ритма сердца у исследуемой категории больных оказалось, что присутствовали как суправентрикулярные, так и желудочковые нарушения ритма приблизительно в равной степени. Прогностически важным является довольно высокая частота мономорфных желудочковых экстрасистол (42,1%) и ранней желудочковой экстрасистолии типа R на T (25,3%), что является неблагоприятным вариантом течения аритмии и сложностью курации таких больных как с позиции происхождения аритмии по причине тяжелых гормонально зависимых изменений миокарда, так и невозможности назначения именно в такой клинической ситуации бета-адреноблокаторов и, особенно, амиодарона, усугубляющего и без того существующее угнетение продукции тиреоидных гормонов.

Анализ параметров суточной вариабельности АД продемонстрировал увеличение не только среднесуточных значений систолического, но и диастолического давления при интенсивно низком пульсовом. Следует отметить, что доминирующие значения и систолического и диастолического АД являются ночные цифры давления, что указывает на преимущественно ночной характер гипертензии (Night-peaker), который был установлен у 36,8% больных.

У больных АГ и гипотиреозом имеет место статистически достоверное наличие стеноза как общей сонной, так и внутренней сонной артерий. При этом толщина интимы-медии у больных в отличие от здоровых также имеет достоверное утолщение. Преобладание того или иного элемента, лежащего в основе нарушения проходимости магистральных артерий шеи (помимо атеросклеротического) во многом затруднительно, поскольку для этого требуются дополнительные инвазивные и не инвазивные методы исследования, базирующиеся на морфологическом исследовании интимы и определении содержания маркеров сосудистого ремоделирования.

Установлен высокий уровень ОХ, статистически достоверно отличающийся от здоровых. При этом, сывороточная концентрация ТГ была увеличена не существенно, хотя также статистически достоверно, как и ОХ. 94,7% больных имели ПА тип гиперлипидемии. Недостаток тиреоидных гормонов ассоциируется с пропорциональным, возможно и компенсаторным повышением в плазме адреналина и норадреналина. Восстановление эутиреоза вызывает снижение их концентраций и пропорциональное снижение уровня АД.

Участие повышенных уровней катехоламинов в патогенезе гипотиреоза и их влияния на системную гемодинамику направлено на поддержание уровня АД, как одного из возможных механизмов, противодействующих снижению миокардиальной сократимости и фракции выброса левого желудочка. Изучение сывороточных концентраций натрия и калия выявило признаки гипернатриемии.

Анализ тиреоидных симптомов у изучаемой категории больных показал преобладание таких проявлений, как утомляемость (63,1%), параорбитальные отеки (29,4%), снижение памяти (50,0%), увеличение массы тела (72,6%), депрессия (62,1%). Пальпаторно у 75,8% определялась мягкая консистенция

щитовидной железы, у 94,7% она была легкоподвижной, у 40,0% - уменьшенной в размерах, у 30,5% - увеличена, у 29,5% - нормальных размеров.

Уровень ТТГ крови равнялся 7,51 мЕд/л и соответствовал среднетяжелому течению болезни. При этом, уровень Т3 и Т4 были достоверно ниже группы здоровых. Разительное превосходство антител в сыворотке крови больных (антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) указывает на активный аутоиммунный воспалительный процесс в ткани щитовидной железы.

У 28,4% больных имел место дефицит железа, наиболее вероятно, индуцированный нарушением процессов всасывания (хронический атрофический гастрит, энтерит). У 13,6% выявлен дефицит витамина В<sub>9</sub> и/или В<sub>12</sub>. Однако гораздо больше пациентов имели скрытый и поэтому клинически не значимый дефицит этих веществ. Половина (51,6%) из обследованных имели тот или иной вариант дефицита веществ, участвующих в кроветворении и противостоящих увеличению в сыворотке крови гомоцистеина. По всей вероятности, в этом кроется один из возможных механизмов гипергомоцистеинемии и, соответственно, возросшего кардиоваскулярного риска (наряду с гиперлипидемией). Наше исследование продемонстрировало низкие концентрации всех перечисленных веществ относительно уровня у здоровых. У пациентов с первичным гипотиреозом формируется макроцитарный тип кроветворения, характеризующийся крупными размерами клеток.

Мы проанализировали динамику жалоб больных за 12-месячный период наблюдения на фоне использования двух режимов терапии при длительном периоде наблюдения. Как оказалось, частота головной боли значительно редуцировалась, причем это наблюдалось как на фоне традиционного (медикаментозного лечения) в группе 1, так и при комбинированной терапии с применением ГГТ (группа 2). Однако если в группе 1 редукция равнялась 37,5%, то в группе 2 – 61,5%, а разница между группами составила 22,1%. Редукция частоты прекардиальной боли составила в группах наблюдения 14,7 и 41,4% соответственно, а между группами различия составили – 23,2%. Разница между показателями ощущений перебоев в работе сердца в группах равнялась 10,7 % и 28,7% соответственно, а по результатам лечения – 15,0%. Частота одышки при физической нагрузке и/или утомляемость в группе 1 не имела достоверных различий между этапами наблюдения, в отличие от группы 2, в которой были получены достоверные различия, составляющие 9,2%. При этом через 12 месяцев различия между группами составили 10,0 %.

В обеих группах значительно увеличилась частота больных, у которых не было никаких жалоб, что указывает на формирование у них тиреоидной компенсации или трансформации клинически явного гипотиреоза в субклиническую форму. В группах больных разница между этапами обследования составила 12,9 и 16,7% соответственно. Различия между группами на 2-м этапе обследования не были достоверными, а различия составили 4,4 %.

При динамическом изучении нарушений сердечного ритма оказалось, что недостоверная редукция частоты суправентрикулярной экстрасистолии в группах больных составила 2,5 и 3,7% соответственно, а различия между группами на 2-м этапе обследования равнялись 1,0%. Напротив, вентрикулярные нарушения ритма редуцировали более интенсивно – 6,6 и 16,2% соответственно, а достоверные различия между группами на 2-м этапе обследования равнялись 9,1%. Частота

смешанных нарушений ритма также стала меньше на 5,0 и 23,7% соответственно при достоверной разнице между группами на 2-м этапе обследования 19,3%. Снизилась частота исходно удлиненного интервала Q-T – на 5,0 и 15,9% соответственно, при достоверных различиях между группами на 2-м этапе обследования 12,4%. Мы не установили различий частоты блокады ножек пучка Гиса. Частота ГЛЖ в группах наблюдения снизилась на 5,7 и 20,1% соответственно, а достоверные различия между группами на 2-м этапе обследования составили 13,1%. Высоко достоверно снизилась и частота исходной брадикардии – на 60,1 и 75,0% соответственно, а различия между группами больных на 2-м этапе обследования составили 13,0%. Высоко достоверно снизилась и частота низковольтной (низкоамплитудной) ЭКГ – на 18,6 и 30,9% при статистически достоверной разнице между группами на 2-м этапе обследования 9,4%. Если практически все предыдущие изменения на ЭКГ и их обратное развитие было обусловлено преимущественно реверсивными метаболическими процессами в сердечной мышце, то частота дилатации левого предсердия во многом зависит не от метаболических процессов, а в большей степени, от перегрузки объемом и/или давлением левых отделов сердца. Статистически значимое снижение частоты этого признака указывает на снижение/оптимизацию системного систолического и диастолического давления. Следует отметить, что, если в группе 1 частота этого признака даже имела тенденцию к увеличению на 4,6%, что указывает на не достижение целевого уровня АД и продолжающиеся процессы миокардиального ремоделирования. В группе 2, напротив, была достигнута обратная статистически значимая реверсия величины этого показателя на 10,4%. Между группами по результатам годичного лечения получены статистически достоверные различия (14,2%). Происхождение патологических зубцов Q на ЭКГ при гипотиреозе во многом обусловлено болевыми или безболевыми инфарктами миокарда. Вместе с тем, ряд исследователей настаивает и на возможности развития некоронарогенных участков инфаркта в результате крайней степени гипотиреозной дистрофии. В некоторых случаях на ЭКГ отмечается уменьшение или исчезновение патологических зубцов Q, что трактуется в качестве уменьшения или исчезновения локальных участков дистрофии-гибернации или отека межленточной ткани. Именно статистически не достоверное снижение частоты данного признака и происходила в группе 2 на 4,2%. При этом в группе 1 частота данного признака не достоверно выросла на 1,8%. Следует отметить, что ФП является довольно редким признаком поражения сердца при гипотиреозе, однако у обследованной категории больных частота при исходном определении равнялась 41,7 и 40,4% соответственно. Если в группе 1 имела место тенденция снижения на 2,2%, то в группе 2 редукция показателя была высоко достоверной – на 12,5%, а по результатам исследования на 2-м этапе достоверные различия между группами равнялись 11,6%. Негативные зубцы T на ЭКГ являются классическим проявлением вторичной гипотиреозной кардиомиопатии. Как правило, на фоне адекватного лечения и коррекции тиреоидного гомеостаза, происходит самопроизвольная редукция данного показателя так, как это происходило в группе 1 (на 6,2%). В тоже время, в группе 2 разница между этапами наблюдения составила 14,7%, а достоверные различия между группами больных на этапе 2 составили 8,2%.

Частота минимального объема перикардиальной жидкости в группе 1 снизилась с 37,5 до 18,4% (различия 19,1% статистически достоверны). В группе 2 редукция между этапами наблюдения была высоко достоверной – с 41,9% до 2,3% (различия 39,6%). При этом различия на финальном этапе исследования между группами были высоко достоверными и равнялись 16,1%. Представленные данные говорят о практически полном исчезновении жидкости из полости перикарда. При этом пациентов с умеренным и большим количеством жидкости на этапе 2 не было.

Размеры левого предсердия являются довольно тонким, а во многих случаях, ранним маркером процессов миокардиального ремоделирования у больных АГ. Так, если в группе 1 размер левого предсердия за год увеличился на 0,3 см, то в группе 2 – динамики не было. Кроме того, продолжающаяся дилатация является одним из маркеров недостаточного/не оптимального снижения АД, чего мы не видим в группе 2. В группе 1 прослеживаются процессы как нарушения диастолических, так и систолических параметров, следствием чего является формирование ХСН. Парадоксально, но оптимальная компенсация тиреоидного гомеостаза должна логично завершаться стабилизацией или, по крайней мере, частичной реверсией систолодиастолических параметров. В группе 1 прирост минимальной регургитации составил 27,0%, умеренной и выраженной – 15,5 и 6,3% соответственно. Все 3 параметра указывают на увеличение размеров полости левого желудочка и развитие/прогрессирование относительной митральной недостаточности. В группе 2 статистически не значимый рост минимальной регургитации составил 10,6%, умеренной – 4,2%, выраженной – 0,5%. Представленные сравнения показывают торможение процессов глобального ухудшения сократительной функции левого желудочка на фоне лечения в группе 2. На это же косвенно указывает и частота дилатации левого предсердия. Так, если в группе 1 разница между этапами обследования равнялась 30,2%, то в группе 2 – только 10,6%, т.е. в 3 раза меньше. В группе 2 чуть менее активно отмечено прогрессирование и гипертрофических процессов. Между группами больных по результатам сравнения на 2-м этапе обследования установлены статистически достоверные различия показателей: гипертрофия межжелудочковой перегородки (14,0%), и тенденционно задней стенки левого желудочка – 2,3%. Дилатация левого желудочка установлена на 2-м этапе обследования у 21,1% больных группы 1 и у 11,6% - группы 2 (двукратные различия). Диастолические нарушения на 2-м этапе выявлены в 100% больных обеих групп. Следует подчеркнуть, что систолическая дисфункция установлена по результатам ЭхоКГ-исследования у 39,5% пациентов группы 1 и у 25,6% - группы 2 (статистически достоверные различия между группами на 2-м этапе составили 13,9%).

Для оценивания динамики суточной вариабельности АД нами изучены систолические и диастолические дневные и ночные показатели. Как оказалось, в группе 1 среднедневное и, особенно, средненочное систолическое и диастолическое АД не достигли целевых значений, т.е. антигипертензивное лечение не было оптимальным. Напротив, в группе 2 целевые уровни давления 140 мм.рт.ст. и ниже были достигнуты в светлой части дня. Если дневные систолические значения и достигли отметки менее 140 мм рт.ст., то ночные – по-прежнему - нет. При этом динамика суточных биоритмов колебания АД

продемонстрировала достоверный прирост Dipper больных в обеих группах (+13,7 и +21,2) при достоверно более высокой Dipper частоте (с разницей 7,5%) в группе 2. Напротив, частота Non-dipper пациентов снижалась в группах - 7,8 и - 5,9% соответственно без достоверной разницы по результатам лечения для данной категории. Напротив, в группе 2 появились 4,6% больных с Over (hyper)-dipper типом, что свидетельствует о чрезмерном ночном понижении АД, является следствием ГГТ и нуждается в пересмотре антигипертензивной программы с уменьшением/отменой или заменой антигипертензивных препаратов, принимаемых вечером и во второй половине дня. В группе 1 частота Night-peaker типа суточной вариабельности АД снизилась не достоверно, притом, что в группе 2, уменьшение было статистически значимым (-19,5%). Это указывает на усиление антигипертензивного эффекта ночью с достижением в большинстве случаев оптимальных значений АД.

Использование в комплексном лечении антагонистов кальция, обладающих периферической артериальной вазодилатацией, по нашему мнению, явилось важным моментом, позволяющим достоверно понизить ОПСС в группе 1. ГГТ как компонент лечебной программы, основанной на активации синтеза-высвобождения оксида азота сосудистым эндотелием позволило дополнительно снизить величину ОПСС на  $192,7 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ .

Результаты 12-ти месячного наблюдения свидетельствуют о прогрессирующем характере атероматозного процесса при традиционном лечении в группе 1. Это проявлялось как достоверным утолщением интима-медиа, так и увеличением степени стеноза общей сонной артерии, внутренней сонной артерии. В группе 2 толщина интима-медиа общей сонной артерии осталась без изменений, а внутренней сонной артерии – увеличивалась. При этом степень стенозирования внутренней сонной артерии имела тенденцию к увеличению при отсутствии динамики стенозирования общей сонной артерии. Более вероятно, это обусловлено полной нормализацией уровня ОХ в группе 2, при том, что в группе 1 его концентрация хотя и снизилась, но лишь до уровня 5,1 ммоль/л. Триглицеридемия снизилась в обеих группах до соответствующего уровня у здоровых.

Динамика базовых гормональных параметров показала в группе 1 тенденцию увеличение уровня ренина, в то время как в группе 2 его рост уже был статистически значимым по сравнению с исходным значением. Восстановление концентрации ангиотензина отмечено в обеих группах с тенденцией более высокого значения в группе 2. Гиперадреналовый характер гипертензии сменился в группе 2 нормальным уровнем адреналина мочи. Содержание норадреналина в группе 2 приблизилось к нормативным параметрам. В группе стандартного лечения отмечено формирование гиперальдостеронизма который, возможно, является вторичным. При этом в группе 2 его уровень в крови не имел критически высокой концентрации, как в группе 1.

Электролитный баланс на фоне лечения стремился к нормализации. При этом, в группе 1 гипернатриемия хотя и достоверно уменьшилась, но существенно отличалась от контроля. В группе 2 уровень натрия максимально приблизился к нормативным значениям. Сывороточный уровень калия соответствовал группе здоровых.

Лечение с ГТТ в отличие от традиционной медикаментозной терапии, приводит к подавлению образования ЭТ-1, а ТхА2 практически до уровня у здоровых. При этом, по-видимому, компенсаторно, увеличивается концентрация оксида азота как по отношению к исходному значению, так и аналогичному показателю в группе 1. Конститутивный синтез NO является одним из ключевых факторов регуляции сосудистого тонуса, нейротрансмиссии и ряда других физиологических функций.

Следует отметить, что ряд клинических проявлений тиреоидного синдрома в группах наблюдения довольно интенсивно уменьшились под влиянием терапии. К таковым можно отнести утомляемость (-30,9 и 49,9%), отечность языка (-11,4 и 17,0%), депрессия (-39,3 и 28,9%), ощущение зябкости (-14,4 и 22,3%), гиперкератоз (-10,0 и 16,5%), гипотермия (-5,1 и 6,0%). При этом статистически достоверно увеличилась частота отсутствия жалоб (+41,7 и 49,4%). Среди представленных параметров, доминирующими являются те, что наблюдались у представителей группы 2.

Анализ динамики лабораторных маркеров функциональной активности щитовидной железы показал выраженное достоверное понижение уровня ТТГ в группе 2 до концентрации вещества, соответствующего уровню здоровых людей. При этом концентрация ТТГ на 2-м этапе обследования не имела достоверных различий с группой здоровых людей. Прирост уровня Т3 св. в группах равнялся 0,42 и 0,68 нг/л соответственно. При этом концентрация Т3 св. на фоне терапии увеличилась преимущественно в группе 2, но так и не достигла нормального значения. Уровень Т4 св. вырос на 2,3 и 4,3 мкмоль/л соответственно, вплотную приблизившись к нормативным параметрам. Концентрация антител в крови снизилась, но в большей степени в группе 1. При этом различия между группами по величине антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе равнялись 46,4 и 115,1 в пользу более высокого содержания в группе 2. Последнее может косвенно указывать на то, что в группе 1 вследствие активного аутоиммунного процесса темпы гибели тиреоидной ткани и замещения ее соединительной тканью были более высокие, чем в группе 2, где эти процессы происходили медленней. В этой связи, в группе 1 мы имеем более интенсивное понижение уровня антител, чем в группе 2. В любом случае достижения уровня антител ни в одной из групп не произошло.

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови на фоне лечения в группе 1 изменилась мало (-7,4 мкмоль/л), в то время как в группе 2 – процессы снижения были более интенсивными, а различия между этапами обследования составили 14,7 мкмоль/л. Различия на 2-м этапе обследования между группами больных составили 8,0 мкмоль/л. Можно полагать, что более интенсивное понижение уровня гомоцистеина в группе 2 позволит снизить кардиоваскулярный риск более эффективно, чем традиционная медикаментозная терапия.

При анализе динамики основных причин формирования анемического синдрома при гипотиреозе оказалось, что в обеих группах больных отмечен статистически достоверный рост уровня фолиевой кислоты, однако в группе 2 это нарастание было более интенсивное. Различия между этапами обследования в группах больных составили 0,57 и 0,94 мкг/л соответственно, а по результатам лечения достоверные различия между группами равнялись 0,35. Концентрация витамина В12 также выросла на 11,6 и 35,7 пг/л соответственно. На финальном

этапе обследования межгрупповые различия равнялись 26,6 пг/л. При этом содержание витамина В12, как и витамина В9 даже у представителей группы 2 не достигло соответствующих уровней группы здоровых. Напротив, уровень железа крови в группе 2 полностью достиг уровня здоровых в отличие от группы 1.

Исходный макроцитоз сменился постепенным уменьшением размеров клеток. Так, если в группе 1 реверсия составила 9,6, то в группе 2 – 15,1 fL, что указывает на то, что размеры эритроцитов в группе 2 не отличались от таковых в группе здоровых, а в группе 1 все же были достоверно крупнее здоровых эритроцитов.

При исходном определении ОЦК, величина данного показателя достоверно превосходила группу здоровых людей. Финальные значения в группе 2 соответствовали группе здоровых добровольцев. Величина ОЦП при исходном определении в группах больных достоверно превосходила группу контроля. В обеих группах больных имел место регресс данного показателя, но преимущественно в группе 2.

При анализе эффективности лечения через год от начала лечения оказалось, что частота критерия «ухудшение» в группе 1 на 11,2% выше. Частота критерия «без перемен» оказалась одинаковой в группах. Частота критерия «незначительное улучшение» во 2-ой группе оказалось достоверно чаще (на 7,9% по сравнению с группой 1). Так же достоверно чаще в группе 2 наблюдалась частота критерия «значительное улучшение» (на 5,4% по сравнению с группой 1).

При оценивании степени влияния разных базовых классов лечения гипертензивного и гипотиреоидных синдромов оказалось, что в обеих группах достоверное влияние оказывали ингибиторы АПФ, сартаны, антагонисты кальция, диуретики, ГГТ и тиреоидные гормоны.

Согласно полученным данным оценивания качества жизни, показатель ролевого физического функционирования у представителей 1-ой группы был достоверно ниже, чем во 2-ой, при этом оба показателя имели статистические различия с группой здоровых. Показатель физического функционирования являлся преобладающим во 2-ой группе, где он достиг соответствующих значений контроля и статистически уже не отличался от группы здоровых. Показатель боли не различался ни между группами, ни между больными и здоровыми. Показатель общего здоровья (ПОЗ) во 2-ой группе статистически достоверно доминировал над 1-ой. Во 2-ой группе ПОЗ между тем был достоверно меньше, чем в контроле. ПЖ статистически достоверно был доминирующим в группе 2, однако сам не имел достоверного отличия от здоровых. Показатель социального функционирования в группе 2 хотя и достоверно преобладал над аналогичным показателем в группе 1, однако не отличался от группы здоровых. Показатель ролевого эмоционального функционирования один из немногих показателей качества жизни в используемом опроснике, который на фоне традиционного лечения в группе 1 имел бы столь низкие значения по сравнению не только со здоровыми, но и с больными группы 1. Показатель психологического здоровья в группах больных не мел достоверной разницы по величине показателей, хотя значения и в группе 1 и в группе 2 статистически отличались от контрольной группы.

Частота смерти в группе 1 достоверно превосходила показатель в группе 2 (разница 12,3%). При этом в группе традиционного лечения преобладающими

причинами смерти были инфаркт миокарда (6,3%), внезапная аритмическая смерть (6,3%) и суициды (6,3%).

## ВЫВОДЫ

В диссертации изучена взаимосвязь патогенетических механизмов формирования артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом, проанализированы клинические и лабораторные особенности течения гипертензивного и тиреоидного синдромов, оценена их динамика, эффективность и качество жизни на фоне двух режимов 12 месячного лечения (традиционного медикаментозного и аналогичного, но с сеансами ГГТ)

1. У больных первичным гипотиреозом наиболее частыми ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями являются артериальная гипертензия (29,1 %), фибрилляция предсердий (13,8 %), желудочковые нарушения ритма (9,5 %), стенокардия напряжения (8,9 %).

2. Течение гипертензивного синдрома у больных первичным гипотиреозом характеризовалось: цефалгией (88,4 %), брадикардией (55,8 %), перебоями в работе сердца (41,0 %), одышкой (25,3 %), суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолией (67,0 %), синдромом удлиненного интервала Q-T (30,9 %), ЭКГ признаками ГЛЖ (58,9 %), синусовой брадикардией (92,6 %), фибрилляцией предсердий (41,0 %), инверсией зубца Т (16,8 %), выпотом в перикард ( $70,8 \pm 1,28$  мл), минимальной и умеренной митральной регургитацией (63,1 % и 18,9 % соответственно), дилатацией левого предсердия (64,2 %), диастолической дисфункцией (84,2 %) I типа с нарушением расслабления (77,5 %), гипорениновой, гипернатриевой и объемзависимой систоло-диастолической гипертензией Non-dipper (61,0 %) и Night-peaker (36,8 %) типов, выраженным периферическим сосудистым спазмом, начальными признаками стенозирующего атеросклероза общей и внутренней сонных артерий, тяжелой гиперхолестеринемией ПА (94,7 %) типа, признаками резко выраженной эндотелиальной дисфункции. Течение тиреоидного синдрома характеризовалось: утомляемостью (63,1%), параорбитальными отеками (29,4 %), депрессией (62,1 %), снижением памяти (50,5 %), зябкостью (35,8 %), увеличением массы тела (72,6 %), умеренным снижением сывороточного уровня ТТГ ( $7,51 \pm 0,09$  мЕд/л) и Т4 св. (15,05 мкмоль/л), резко выраженной гиперпродукцией аутоантител, уменьшением общей площади щитовидной железы.

3. Течение гипертензивно-тиреоидной патологии характеризовалось гипергомоцистеинемией ( $44,9 \pm 1,28$  мкмоль/л), снижением содержания витаминов В9 ( $4,22 \pm 0,03$  мкг/л) и В12 ( $420,4 \pm 3,70$  пг/л) и сывороточной концентрации железа ( $7,5 \pm 1,60$  ммоль/л) на фоне макроцитоза ( $111,7 \pm 1,41$  fL).

4. Динамика течения гипертензивного синдрома на фоне использования ГГТ как компонента лечебной программы характеризовалась: более интенсивным снижением частоты кардиалгии (на 22,1 % по сравнению с группой больных без ГГТ), цефалгии (на 23,2 %), перебоев в работе сердца (на 15,0 %), суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолии (на 19,3 %), синдрома удлиненного интервала Q-T (на 12,4 %), ГЛЖ (на 13,1 %), брадикардии (на 9,4 %), негативных зубцов Т (на 8,2 %), суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST (на 8,1/сутки) и их продолжительности (на 4,9 минуты), объема перикардального выпота, ОПСС (на  $192,7$  дин · с · см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>), ОЦК, ОЦП,

торможением развития систолической дисфункции левого желудочка (на 13,9 %), оптимизацией уровня дневного систолического и в меньшей степени диастолического давления с приближением суточных колебаний к физиологическим, нормализацией уровня общего холестерина, и торможением прогрессирования стенозирующего атеросклероза сосудов шеи, частичным восстановлением ренинового, альдостеронового, адреналового баланса и эндотелиальной функции артерий. Динамика течения тиреоидного синдрома на фоне 12-ти месячного лечения характеризовалось: уменьшением утомляемости (на 17,7% по сравнению с группой больных без ГГТ), отеков (на 5,3%), ухудшения памяти (на 12,8%), массы тела (на 11,9%), гиперкератоза (на 8,9%), нормализацией концентрации ТТГ и приближением значений Т4 к физиологическим, снижением гомоцистеинемии и восстановлением фоллатного баланса с нормализацией размеров эритроцитов.

5. Внедрения методики ГГТ в комплексную лечебную программу гипертензивных больных первичным гипотиреозом позволило снизить на 11,2% частоту негативных результатов лечения и увеличить на 7,9 и 5,4% частоту удовлетворительных и отличных результатов, что позволило суммарно улучшить результаты лечения ( $\chi^2=5,1$ ,  $p=0,03$ ).

6. Применение курсового режима ГГТ в течение 12-ти месяцев позволило оптимизировать параметры физической, социальной и ментальной составляющей качества жизни (ПФФ, ПЖ, ПСФ, ПРЭФ) до уровня здоровых людей.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем пациентам первичным гипотиреозом целесообразно проводить комплекс клинического, инструментального и лабораторного исследования, направленного на раннее выявление/доклиническое кардиоваскулярной патологии.

2. Особенности течения АГ у больных первичным гипотиреозом является: умеренная низкорениновая, гипернатриевая, объемзависимая, преимущественно диастолическая гипертензия ночного типа с высокими значениями ОПСС.

3. Предпочтительными антигипертензивными классами для лечения АГ у больных первичным гипотиреозом следует считать ингибиторы АПФ или сартаны, продленные антагонисты кальция группы нифедипина (за счет их способности усиливать периферическую вазодилатацию и ускорять ЧСС), тиазидные/тиазидоподобные/петлевые диуретики (акваретики) (за счет уменьшения ОЦК и ОЦП, отека/набухания тканей) и ГГТ (за счет системной и периферической артериальной дилатации и комплекса плейотропных эффектов).

3. Выбор оптимальной комбинации антигипертензивных средств больных АГ на фоне первичного гипотиреоза проводится по общим принципам.

4. Начало и последующую титрацию левотироксина целесообразно проводить только совместно с врачом-эндокринологом и периодическим лабораторным контролем уровня ТТГ.

5. Особенностью титрации дозы левотироксина у данной категории больных является медленный темп насыщения с целью снижения риска передозировки и возникновения симптомов гипертиреоза, гипертензивных

кризов, нарушений сердечного ритма, в первую очередь фибрилляции предсердий.

6. Основными ошибками, негативно влияющими на результаты лечения, являются: высокая скорость титрации дозы тиреоидных гормонов, не адекватный лабораторный контроль уровня ТТГ или его отсутствие, передозировка левотироксина, прием тироксина в день лабораторного определения уровня гормонов щитовидной железы.

7. Сывороточный уровень гомоцистеина следует рассматривать с позиции маркера высокого кардиоваскулярного риска и проводить его коррекцию посредством оптимального режима лечения гипертензивного и тиреоидного синдромов, а также дополнительного введения витамина В12.

8. У больных с гипергомоцистеинемией целесообразно изучить фоллатный статус и сывороточную концентрацию железа, а также размеры эритроцитов с целью определения целесообразности дополнительной медикаментозной коррекции данных параметров путем введения витамина В12, фолиевой кислоты и/или препаратов железа для уменьшения кардиоваскулярного риска, вызванного анемией.

7. Перед началом курса ГГТ необходимо определить индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений и насыщения гемоглобина кислородом для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания целесообразно проводить в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы необходимо оценивать по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР является отношением ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе целесообразно проводить следующим образом. Исходно у обследуемого дважды необходимо подсчитать пульс за 30 секунд в положении стоя. Дыхание необходимо задерживать на полном вдохе после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. Время задержки регистрировать по секундомеру. После возобновления дыхания подсчитать частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценить следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей равняется 1,1-1,2.

Каждый сеанс должен состоять из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы), такой же длительности или гипероксической газовой смеси О<sub>2</sub>. При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки нужно начинать с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинать 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча – «хорошо», тренировки целесообразно начинать с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

8. Продолжительность курсового лечения должна составлять не менее 10 последовательных процедур 2 раза в год.

## ПЕЧАТНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Кардиопротективная терапия у больных безболевого ишемией миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.С. Дзюбан, С.А. Коваль, В.Г. Гавриляк, Н.Ю. Паниева, Д.С. Паниев, Е.Н. Чеботарева // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т.4, №1. – С. 55-60.
2. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк, Е. Н. Чеботарева, А. С. Дзюбан, Н. Ю. Паниева, Д. С. Паниев // Университетская клиника. – 2019. – № 1 (30). – С. 5-10.
3. Роль гиперволемии и периферического сосудистого спазма в патогенетических построениях у больных очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, К. С. Щербаков, А. С. Дзюбан, С. А. Коваль, В. Г. Гавриляк, О. В. Колычева, Р. А. Джоджуа, Н. Ю. Паниева, Д. С. Паниев, С. В. Туманова, Е. Н. Чеботарева, Н. Ш. Назарян // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №2. – С. 111-115.
4. Эффективность лечения ангинозного синдрома у гипертензивных больных стенокардией на фоне гипотиреоза / Г. А. Игнатенко, Н. Ю. Паниева, И. В. Мухин, Т. С. Игнатенко, В. Г. Гавриляк, А. А. Федорченко, Е. Н. Чеботарева // Сборник научных трудов Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – Вып. 4 (154). – С. 67-79.
5. Игнатенко, Г. А. Динамика вариабельности артериального давления под влиянием гипокси-гиперокситерапии у гипертензивных больных стенокардией на фоне гипотиреоза / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, Н. Ю. Паниева // Сборник научных статей Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2019. – Вып. 5 (155). – С. 63-76.
6. Объем циркулирующей крови, циркулирующей плазмы и общее периферическое сосудистое сопротивление у гипертензивных больных гипотиреозом / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, Н. Ю. Паниева, К. С. Щербаков, К. А. Ступакова, Е. А. Контовский, С. В. Туманова, Ю. А. Брова, Ю. О. Брыжатая, Г. С. Рыбалко, В. Г. Гавриляк, А. А. Федорченко, Е. Н. Чеботарева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т.24, №1. – С. 11-14.
7. Игнатенко, Г.А. Структурно-функциональные изменения сердца у больных гипотиреозом и артериальной гипертензией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, Н. Ю. Паниева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т.25, №1. – С. 66-72.
8. Игнатенко, Г.А. Гомоцистеинемия у гипертензивных больных гипотиреозом / Г.А. Игнатенко, И. В. Мухин, Т. С. Игнатенко, Н. Ю. Паниева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т.25, №2. – С. 5-10.
9. Игнатенко, Г.А. Качество жизни у гипертензивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, Н. Ю. Паниева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т.24, № 2. – С. 185-188.
10. Динамика клиничко-лабораторных проявлений тиреоидного синдрома у гипертензивных больных первичным гипотиреозом на фоне лечения //

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Т.С. Игнатенко, Н.Ю. Паниева // Университетская клиника. – 2020. – № 2 (35). – С. 25-32.

### Публикации апробационного характера

11. Паниєва, Н. Ю. Вплив різних режимів інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на величину тиску крові у хворих на гіпертонічну хворобу / Н.Ю. Паниєва, Ю.О. Іванченко, Я.І. Дороніна // Матеріали 72-ї міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецьк, 14-16 квітня 2010. – С. 98.
12. Паниева, Н. Ю. Динамика гомоцистеина у гипертензивных больных гипотиреозом на фоне длительного лечения / Н. Ю. Паниева // Материалы Международной научно-практической конференции «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА», 19 декабря 2017, Луганск. – Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2017. – Вып. 6 (144). — С. 146-147.
13. Паниева, Н.Ю. Морфометрические изменения эритроцитов и нарушения фолатного метаболизма у гипертензивных больных гипотиреозом / Н. Ю. Паниева // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ – ВЫСШЕЕ БЛАГО ОБЩЕСТВА», 5-6 декабря 2018, Луганск. – Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2018. – Вып. 6 (150). – С. 172-174.
14. Роль гипокси-гиперокситерапии в коррекции метаболических нарушений / Р. А. Джоджуа, Н. Ю. Паниева, К. А. Ступакова, Ю. А. Брова, А. А. Федорченко // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2020», посвященного 75-летию победы в Великой Отечественной войне. – Тюмень, 20 мая 2020. – С. 124.
15. Игнатенко, Т. С. Динамика показателей брахиоцефального кровотока у гипертензивных больных гипотиреозом / Т. С. Игнатенко, Н. Ю. Паниева // Материалы II Международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие». – Донецк, 27 мая 2020. – Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Приложение. – С.43.
16. Паниева, Н. Ю. Влияние гипокси-гиперокситерапии на общее периферическое сосудистое сопротивление у гипертензивных больных гипотиреозом / Н.Ю. Паниева // Сборник материалов 82-го Международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины». – Донецк, 2020. – С. 129-130.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГГТ	гипокси-гиперокситерапия
ОХ	общий холестерин
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦП	объем циркулирующей плазмы
ОЦК	объем циркулирующей крови
ТГ	триглицериды
ТТГ	тиреотропный гормон
NO	оксид азота
ЭхоКГ	эхокардиография
M	среднее значение
m	ошибка среднего значения
t	критерий достоверности
$\chi^2$	критерий хи-квадрат

Подписано в печать 27.08.2020. Формат 60x84x1/16.  
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 238. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»  
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34  
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00  
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua