

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ПАНИЕВА НАТАЛЬЯ ЮВЕНАЛИЕВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Игнатенко Татьяна Степановна

Донецк 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы).....	10
1.1. Дисфункция щитовидной железы как глобальная проблема.....	10
1.2. Влияние тиреоидных гормонов на сердце и артериальное давление...	11
1.3. Влияние тиреоидных гормонов на обменные процессы.....	19
1.4. Взаимосвязь тиреоидной дисфункции с кардиоваскулярными заболеваниями.....	26
1.5. Роль гомоцистеина в развитии дисфункции щитовидной железы и кардиоваскулярной патологии.....	30
1.6. Принципы лечения и профилактики кардиоваскулярной патологии у больных с дисфункцией щитовидной железы.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	41
2.1. Характеристика обследованных больных.....	41
2.2. Методы исследования.....	44
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРТЕНЗИВНОГО И ТИРЕОИДНОГО СИНДРОМОВ.....	55
3.1. Характеристика гипертензивного синдрома.....	55
3.2. Характеристика тиреоидного синдрома	67
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛЛАТОВ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ С СОСТОЯНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ.....	71
4.1. Взаимосвязь гомоцистеина и фоллатов с состоянием функции щитовидной железы.....	71
4.3. Взаимосвязь морфометрических параметров эритроцитов с состоянием функции щитовидной железы.....	76

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО И ТИРЕОИДНОГО СИНДРОМОВ В ПРОЦЕССЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	78
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ.....	113
6.1. Эффективность лечения.....	113
6.2. Качество жизни гипертензивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов лечения.....	118
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	124
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Распространенность первичного гипотиреоза среди взрослого населения составляет 1,5 % у женщин и 0,2 % у мужчин [1; 3; 22; 50; 114]. 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 [214; 215; 257; 258].

Частота гипотиреоза среди популяции больных с артериальной гипертензией (АГ) составляет 3-4 % [11; 16; 64], а среди всех больных гипотиреозом – от 15 до 50 % [209; 210], существенно возрастая в пожилом возрасте [23; 28; 35; 66].

Среди пациентов с АГ при гипотиреозе условно выделяют две категории [281]. Первая из них касается сочетанного течения двух заболеваний [8-9]. При этом, начало гипертензивного синдрома во времени обгоняет гипотиреоидный. Данный вариант является наиболее изученным, как с позиции клинических проявлений, так и механизмов, и терапии [10; 20; 45]. Вторая категория гипертензивных больных, численность которых значительно меньше, у которых гипертензия развивается после начала гипотиреоза, т.е. вторично [45; 53; 58; 70]. Такой вариант гипертензивного синдрома является менее изученным, как с позиции патогенеза [18; 90], так и лечебной тактики, и прогноза [73; 84; 87]. Основными патофизиологическими механизмами его формирования являются: увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), преимущественно диастолический характер нарушения функции левого желудочка сердца, снижение симпатического тонуса и синтеза ренина, гиперадrenalемия, гипернатриемия и гиперальдостеронемия (с задержкой натрия и воды) [74; 110; 111]. Начало антигипертензивной программы по общепринятым принципам без учета патофизиологических особенностей, нередко завершается развитием медикаментозной резистентности [87; 99; 123].

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 [96; 103; 164; 221]. 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) [2; 21; 24; 122], что позволяет опосредованно, через активацию NO-опосредованной эндотелий-зависимой вазодилатации активировать процессы сосудистого расслабления и снизить ОПСС [176; 177; 186; 218].

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.

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.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов.

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 плазмозависимый, 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).

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 объема циркулирующей плазмы – ОЦП); ангиотензин-альдостероновые (ангиотензин-2 и альдостерон крови); адреналовые (адреналин и норадреналин мочи); иммуноферментное (содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана А₂ (ТхА₂), оксида азота (NO), трийодтиронина и тироксина свободных (Т₃св., Т₄св.), тиреотропного гормона (ТТГ)); радиоиммунохимический (определение уровня витамина В₁₂ и В₉); хемолюминисцентный хемоанализ (определение уровня гомоцистеина плазмы); инструментальные (электрокардиограмма покоя, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ), велоэргометрия, суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ), 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) отека, 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).

Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии), учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (отделения кардиологии), Дорожной клинической больницы станции Донецк (отделений эндокринологии и кардиологии).

Публикации. 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 учёных степеней кандидата и доктора наук и 6 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов. 3 работы написаны без соавторов.

ГЛАВА 1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Дисфункция щитовидной железы как глобальная проблема

Первичный гипотиреоз подразделяют на манифестный и субклинический. При манифестном гипотиреозе в сыворотке крови повышено содержание ТТГ и снижено содержание свободного тироксина (Т4) [37]. Для субклинического варианта характерно повышение в сыворотке крови концентрации ТТГ и нормальное содержание Т4 [40; 44; 91].

Распространенность явного гипотиреоза в йод обеспеченной популяции составляет примерно 2 % населения [102; 109; 112]. Заболевание в 10 раз чаще выявляется у женщин, чем у мужчин, особенно оно распространено у женщин старшего возраста [116; 123; 133]. Диагностика явного гипотиреоза значительно меньше, чем истинная распространенность, и составляет 3-4 случая на 1000 женщин в год [254; 255]. В то время как выявление скрытых нарушений функциональной активности щитовидной железы составляет примерно 10 % среди лиц старше 60 лет [259; 260; 261; 262].

Установлено, что 9 % взрослого населения имеют субклинический гипотиреоз и 1 % – манифестный. Среди них уровень ТТГ между 5,1–10 мМЕ/л имеют 74 % лиц, а ТТГ больше 10 мМЕ/л имеют 26 % обследованных. Процент людей с повышенным уровнем ТТГ выше среди женщин, чем среди мужчин во всех возрастных группах, и варьирует от 4 % до 21 % среди женщин и от 3 % до 16 % среди мужчин [263-267].

Распространенность субклинического гипотиреоза в общей популяции составляет 4,3 %, среди лиц белой расы – 4,8 %, черной расы – 1,6 %, у мексиканцев – 3,9 %, остальные расы – 4 % [271].

Известно, что субклинический гипотиреоз более распространен в относительно богатых йодом областях: 6,1-18,0 % в сравнении с 0,9-3,8 % в йод дефицитных областях [272]. В исследовании пожилой популяции в Дании 3,8 % субъектов в областях с низким потреблением йода имели высокий сывороточный уровень ТТГ, тогда как в областях с высоким потреблением йода у 18 % был выявлен субклинический гипотиреоз [272].

В исследованиях последних лет убедительно показано, что снижение функциональной активности щитовидной железы ассоциировано с кардиоваскулярным риском [274; 283; 285].

Скрининг гипотиреоза рекомендуется среди всех пациентов старше 60 лет, так как гипотиреоз у этих больных встречается в 4-5 раз чаще, чем у молодых пациентов. Скрининг уровня ТТГ может быть рекомендован всем взрослым и особенно пациентам с АГ, нарушениями сердечного ритма (в т.ч. и фибрилляцией предсердий – ФП), гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, заболеваниями коронарных и периферических сосудов, перикардальным или плевральным выпотом неясного генеза и разнообразными мышечно-скелетными синдромами.

1.2 Влияние тиреоидных гормонов на сердце и артериальное давление

Тиреоидные гормоны являются важными регуляторами экспрессии сердечных генов, и многие кардиальные проявления дисфункции щитовидной железы связаны с изменениями экспрессии ТЗ-зависимых генов [193].

Одним из ключевых эффектов тиреоидных гормонов является влияние на тонус сосудов. ТЗ оказывает прямое расслабляющее действие на гладкомышечные клетки сосудов, не связанные с изменением экспрессии генов [52;196]. Кроме того, ТЗ влияет на синтез и секрецию оксида азота эндотелиальными клетками посредством прямой (посттрансляционной) регуляции активности синтазы оксида азота, что также имеет значение в реализации его сосудистых эффектов [181; 195; 201; 210]. Взаимосвязь

дисфункции щитовидной железы с сердечно-сосудистой системой (т.н. кардио-тиреоидный континуум) представлен на рисунке 1.1.



Рисунок 1.1 – Кардио-тиреоидный континуум.

При гипотиреозе имеет место как нарушение жесткости сосудистой стенки (увеличение индекса прироста давления в аорте, скорости пульсовой волны), так и выраженная эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая в исследовании с поток-зависимой вазодилатацией даже у больных с субклинической / аклинической формой заболевания [246]. Нарушение релаксации гладкомышечных клеток при гипотиреозе объясняется нарушением защитных свойств оксида азота. Нарушение сосудистой жесткости при гипотиреозе, вероятно, связано с повышением периферического сопротивления сосудов, АГ и процессами атеросклероза [165; 168; 179; 194].

Гипотиреоз сопровождается снижением насосной функции левого желудочка и сердечного выброса [80; 121; 143; 156]. У больных с субклинической формой гипотиреоза также отмечается снижение сердечного выброса в результате изменений гемодинамических условий функционирования левого желудочка: увеличения постнагрузки (за счет роста ОПСС) и уменьшения преднагрузки [157; 237; 253; 282].

Дефицит тиреоидных гормонов существенно ухудшает диастолическую функцию левого желудочка. В настоящее время установлено, что Т3 увеличивает транскрипцию гена, кодирующего Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, тем самым способствуя активному удалению ионов Ca^{2+} из цитоплазмы кардиомиоцитов в диастолу. При гипотиреозе отмечается снижение экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы и увеличение экспрессии фосфоламбана – белка, ингибирующего активность Ca^{2+} -АТФ-азы [134-135; 240]. Таким образом, изменения относительного количества этих белков и степень фосфорилирования фосфоламбана при патологии щитовидной железы изменяют диастолическую функцию желудочков сердца. Именно этим объясняется замедление времени изоволюмического расслабления, увеличение скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий и уменьшение скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока, отражающих замедление процессов активного расслабления в миокарде и часто обнаруживаемых у больных как с манифестным гипотиреозом, так и с субклинической формой заболевания [142]. При этом по мере нормализации гормонального статуса характер диастолического наполнения обычно улучшается [145]. Вместе с тем, длительное существование не компенсированного гипотиреоза ставит вопрос о полной реверсии диастолических нарушений под вопрос, поскольку фибротические изменения в структуре миокарда [190] во многом являются факторами, затрудняющими или делающими невозможным восстановление исходной диастолической функции [4; 13; 63; 67]. Таким образом, большинство изменений структуры и функции как отдельных кардиомиоцитов, так и сердца в целом при гипотиреозе носят обратимый характер и при назначении гормональной заместительной терапии тироксином исчезают [146; 149; 150; 151].

До 30 % всех больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют низкий уровень Т3 [154; 157]. При этом у больных ХСН низкий уровень Т3 является предиктором летального исхода [161; 257]. Показано, что

чем ниже уровень Т3 в сыворотке больного ХСН, тем выше ее функциональный класс [80; 121; 143; 163; 282]. Синдром низкого Т3 связан, с одной стороны, с уменьшением активности 1,5'-дейодиназы, и как следствие – уменьшением превращения Т4 в Т3 и, с другой стороны, с увеличением активности 3,5'-дейодиназы, которая превращает Т4 в неактивный правовращающий Т3-гТ3 (реверсированный Т3) [249; 263; 270; 276]. Описанный синдром предполагает нормальное содержание Т4 и ТТГ. В этой связи, дефицит Т3 является одним из важных механизмов снижения сократительной функции левого желудочка

Гормоны щитовидной железы оказывают также и внеядерное действие на кардиомиоциты. В отличие от эффектов, связанных с воздействием на ядерный рецептор, появление которых занимает от 30 минут до 2 часов, изменения в работе ионных каналов под действием Т3 начинаются в течение нескольких минут. Т3 увеличивает активность сердечной Na/K-АТФазы. Кроме того, существуют немногочисленные данные о влиянии Т3 на трансмембранный транспорт глюкозы и аминокислот. В короткие сроки трийодтиронин изменяет особенности работы натриевых, калиевых и кальциевых каналов в сердце и через изменения во внутриклеточных уровнях содержания кальция и калия может усиливать инотропный и хронотропный эффекты [40]. Таким образом, и транскрипционный, и нетранскрипционный эффекты тиреоидных гормонов могут осуществляться в совокупности, модулируя функцию миокарда и сосудистой системы в физиологических и патофизиологических условиях [50]. Эффект действия тиреоидных гормонов на сердце и периферические сосуды включает уменьшение ОПСС, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, сократимости левого желудочка и повышению объема крови. Тиреоидные гормоны, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки, вызывают расширение сосудов гладкомышечного типа и снижение среднего АД. В ответ на это в почках происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение почечной абсорбции натрия. Также Т3 увеличивает синтез

эритропоэтина, что приводит к увеличению эритроцитарной массы [178]. Вместе эти изменения приводят к увеличению ОЦК и преднагрузки. При тиреотоксикозе эти эффекты увеличивают сердечный выброс на 50-300 % по сравнению со здоровыми людьми.

При гипотиреозе сердечный выброс может уменьшиться на 30-50 % [143]. Сосудорасширяющее действие тиреоидных гормонов является результатом ответной реакции эндотелиальных клеток сосудов, выделяющих оксид азота, который обладает расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов. При гипотиреозе происходит увеличение ОПСС. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в результате снижения синтеза оксида азота хорошо демонстрируется при субклиническом гипотиреозе [91; 95].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в регуляции кровяного давления [12; 115; 131; 132]. Юктагломерулярный аппарат почек является объемом и давлением зависимым, и в ответ на снижение среднего АД происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и секреция ренина увеличивается. Далее следует каскад событий, включающий в себя повышение уровня ангиотензина I и II, ангиотензин-превращающего фермента и альдостерона [248]. Поэтому, в то время как тиреоидные гормоны снижают ОПСС и постнагрузку, усиление секреции ренина и альдостерона приводит к увеличению ОЦК и преднагрузки, что вносит свой вклад в характерное увеличение сердечного выброса [141; 170; 213; 230].

При гипотиреозе, несмотря на повышение тонуса и сопротивление кровотоку в периферических сосудах, среднее гемодинамическое давление крови не изменяется, систолическое давление в результате пониженной насосной функции сердца может быть сниженным, а диастолическое – повышенным и, как результат, пульсовое давление понижается. Увеличение диастолического давления сопровождается низким уровнем ренина и является сольчувствительной формой гипертензии [117; 125; 138; 155].

При гипотиреозе уровень эритропоэтина снижается, что может объяснить нормохромную анемию, выявляемую у 35 % таких пациентов [178]. Возникновения анемии у такой категории больных в еще большей степени ухудшает кровоснабжение не только периферических тканей за счет сосудистого спазма, но и преимущественно, миокарда за счет диастолических нарушений и выраженного коронарного атеросклероза.

При гипотиреозе эндотелиальная дисфункция и нарушения расслабления гладкомышечных сосудов ведут к увеличению ОПСС. Эти эффекты приводят к диастолической гипертензии у 30 % пациентов, а заместительная гормональная терапия восстанавливает эндотелий-зависимую релаксацию и в большинстве случаев нормализует АД [189]. Клинические проявления гипертензивного синдрома, во-первых, протекают на фоне или совместно с системными клиническими проявлениями, а во-вторых, во многом этими проявлениями маскируются.

Снижение скорости основного обмена при классическом гипотиреозе приводит к прибавке массы тела, однако на практике значительной прибавки не происходит, т.к. аппетит также часто снижен. Общие клинические проявления предполагают снижение температуры тела, плохую переносимость холода (зябкость), сонливость, слабость [37].

В классических представлениях о поражении сердца при гипотиреозе присутствуют сниженный сердечный выброс, перикардальный выпот, брадикардия, кардиомегалия, склонность к пониженному АД (развивается так называемое «микседематозное сердце») [40]. Развитие этого феномена поясняют сниженной чувствительностью миокардиоцитов к катехоламинам. Оно полностью обратимо при назначении адекватной лечебной дозы тиреоидных гормонов. Частой лабораторной находкой при «микседематозном сердце» является увеличение уровня креатинфосфокиназы, свидетельствуя тем самым о поражении кардиомиоцитов. Появление недостаточности кровообращения приводит к исчезновению брадикардии и появлению

тахикардии, что с одной стороны маскирует сам гипотиреоз, а, с другой, является одним из проявлений сердечной недостаточности [156].

Часто отмечают прижизненный атеросклероз как сонных, так и коронарных артерий вследствие гиперлипидемии, но, поскольку потребность миокарда в кислороде постоянно снижена, инфаркты миокарда бывают редко. Выпадение волос, их сухость и ломкость (вследствие неадекватной секреции жировых и потовых желёз), зачастую иктеричность кожи из-за повышения уровня каротина, который постепенно трансформируется в витамин А в тканях печени. Дефицит витамина А может приводить к ксерофтальмии. Отмечается появление одутловатости лица и отёчности конечностей, вызванных скоплением питуитарной, содержащей мукополисахариды субстанции. Это явление описывается классическим термином «микседема», который иногда употребляется как синоним выраженного / тяжелого / критического гипотиреоза. Развитие «микседематозного сердца» и формирование ХСН приводит к присоединению обычных «мягких» отёков. Огрубение голоса и нарушение слуха происходит вследствие отёка слизистой оболочки гортани и среднего уха исключительно в тяжёлых случаях и в сегодняшней жизни практически не встречается [95]. При увеличении языка вследствие отёка, на боковых его поверхностях отмечают вдавления / вмятины / отпечатки зубов. Это может индуцировать или усиливать эпизоды апноэ во сне. Побледнение и охлаждение кожных покровов вызваны вазоконстрикцией сосудов кожи. Экхимозы возможны вследствие повышенной ломкости капилляров. Характерны снижение памяти, замедление речи и мышления. Часто отмечаются параноидные изменения личности и депрессия. Возможна мозжечковая атаксия (микроскопическое исследование мозга позволяет выявить накопление муцина в нервных волокнах и мозжечке). Несмотря на повышенную сонливость из-за синдрома обструктивного ночного апноэ, больные могут жаловаться на бессонницу, поскольку у них отсутствует ощущение полноценного ночного сна [3]. Характерны замедленные / сниженные ахилловы и другие глубокие

сухожильные рефлексы, нарушения чувствительности. Иногда встречается и плевральный выпот. Характерны запоры, тошнота, метеоризм. Часто отмечается повышение уровня АД и уменьшение клубочковой фильтрации из-за сниженной периферической гемодинамики [37]. Как правило, отмечают нормохромную нормоцитарную анемию, гиперлипидемию и гипернатриемию. С равной степенью вероятности возможна гипохромная железодефицитная анемия (из-за нарушения всасывания железа), пернициозная (ассоциированная иммунопатия), фолиево-дефицитная (нарушение всасывания витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты). Также отмечается тенденция к гиперкоагуляции вследствие увеличения толерантности плазмы крови к гепарину и повышения значений свободного фибриногена. Характерны гипотиреоидная миопатия, проявляющаяся миалгиями, мышечной слабостью, судорогами и замедленной релаксацией. Характерны птоз, периорбитальный отёк, аномалии рефракции.

Диастолическая АГ при гипотиреозе встречается в 3 раза чаще, чем у лиц без заболеваний щитовидной железы [20]. Существует мнение, что повышение диастолического давления происходит одновременно с увеличением и систолического и в этом случае речь уже идет о систолодиастолической гипертензии. АГ протекает в условиях низкого содержания ренина в сыворотке и носит натрийзависимый характер [70; 73; 124]. Повышение уровня ТТГ ассоциируется с увеличением АД [99]. Развитие АГ при гипотиреозе связывают прежде всего с эндотелиальной дисфункцией и нарушением релаксации гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к росту ОПСС. В ряде работ описано утолщение комплекса интима-медиа по сравнению со здоровыми участниками исследования [103; 167; 194; 252]. Полагают, что утолщение толщины интима-медиа является отражением как гипотиреозного, так и гипертензивного ремоделирования артерий среднего калибра на фоне прогрессирующего характера течения атеросклероза. Отмечено, что это в большей мере справедливо для лиц с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л, т. к. при более низких значениях ТТГ наблюдается значительная

гетерогенность результатов. Увеличение толщины интимы-медии может, в свою очередь, приводить к повышению артериальной жесткости, которое обнаруживается уже на стадии субклинического гипотиреоза и проявляется как увеличением скорости пульсовой волны, так и индекса прироста давления в аорте. Характерное для гипотиреоза повышение ОПСС безусловно оказывает свое негативное влияние на артериальную жесткость. Однако и увеличение жесткости артерий, и значимые атеросклеротические изменения, и увеличение ОПСС, суммарно негативно сказываются на работе левых отделов сердца, приводя их к перегрузке и прогрессированию гипертрофии, диастолических, а, позднее, и систолических нарушений. В ряде работ было показано улучшение характеристик сосудистой ригидности при назначении гормонзамещающей терапии пациентам как с клинически значимым, так и с субклиническим гипотиреозом [214], что во многом свидетельствует об обратимости этого патологического процесса при нормализации тиреоидного обмена.

Показано, что при гипотиреозе имеется нарушение эндотелиальной функции. Причем она обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ при медикаментозной компенсации тиреоидного обмена и ухудшается по мере возрастания его уровня [47]. Состояние эндотелия при гипотиреозе, в т. ч. субклиническом, улучшается при назначении заместительной терапии левотироксином и связано с восстановлением (ресинтезом) NO-синтазы.

1.3 Влияние тиреоидных гормонов на обменные процессы

Известно, что холестерин (ХС) синтезируется из ацетил-коэнзим-А благодаря действию фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим-А редуктазы, при этом его активность во многом зависит от внутриклеточного содержания ХС [207]. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) содержат большое количество триглицеридов, которые синтезируются из глюкозы или свободных жирных кислот. Процесс потери липидов частицами ЛПОНП

обеспечивается липопротеинлипазой, в результате чего происходит образование липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), высвобождение фосфолипидов и свободного ХС, что приводит к образованию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [142]. Свободный ХС эстерифицируется лецитин-холестеролацетилтрансферазой и постепенно аккумулируется в ЛПВП. ЛПВП подразделяют на ЛПВП-2 и ЛПВП-3 в зависимости от содержания в них ХС и эфиров ХС. Наиболее выраженными антиатерогенными свойствами обладают ЛПВП-2; их уровень регулируется другим ключевым ферментом – печеночной липазой [243; 244]. Обмен липидами между липопротеинами осуществляет холестерин-эфирный транспортный белок, который переносит эфиры ХС с ЛПВП-2 на ЛПОНП, ЛППП, а триглицериды обратно в ЛПВП-2. Активность ферментов лецитин-холестеролацетилтрансферазы, печеночной липазы и холестерин-эфирного транспортного белка регулируется тиреоидными гормонами и, судя по всему, эта активность находится в обратной зависимости от уровня гормонов. Активность липопротеинлипазы, по имеющимся косвенным данным, не зависит от тиреоидных гормонов. Показано, что повышение уровня ТТГ ассоциировано с повышением наиболее атерогенной фракции липидов – липопротеин(а) [96]. Известно, что катаболизм липопротеинов во многом опосредован рецепторами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеином В/Е, связанным с рецепторами ЛПНП. Уровень экспрессии гена рецептора ЛПНП также регулируется тиреоидными гормонами [252]. Активация экспрессии гена рецептора ЛПНП опосредована стеролсвязывающим регуляторным белком-2, который также регулируется тиреоидными гормонами, и повышение его продукции может приводить к активации гена рецептора ЛПНП и предотвращать гиперхолестеринемию [284]. При гипотиреозе изменяется структура ЛПВП и нарушается обратный транспорт ХС, который является основным антиатерогенным фактором в организме человека [107]. Гипотиреоз, как правило, сопровождается повышением уровня ОХ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП. Заместительная терапия

тироксина, оказывающая супрессивное влияние на окислительные процессы, может иметь значение в плане замедления или обратного развития атеросклеротического процесса у больных с гипотиреозом. Кроме того, известно, что Т4 стимулирует активность 5'-дейодиназы 2 типа гладкомышечных клеток сосудов, обеспечивая конверсию Т4 в Т3, что способствует релаксации сосудов [37].

Хорошо известно, что гипотиреоз сопровождается повышением уровня липидов [107]. Явный, клинически значимый гипотиреоз сопровождается гиперхолестеринемией с увеличением уровня ЛПНП и аполипопротеинов В. Распространенность явного гипотиреоза у пациентов с гиперхолестеринемией составляет от 1,3 до 2,8 %, а 90 % пациентов с гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию. Даже ранние стадии гипотиреоза или субклинического его варианта сопровождаются патологическим изменением уровня липидов. Ряд исследований указывает на увеличение уровня ЛПНП при субклиническом гипотиреозе, однако, в других исследованиях выявляется повышение уровня ОХ без изменения ЛПНП. Механизм гиперхолестеринемии при гипотиреозе связан со снижением содержания рецепторов ЛПНП в печени и вследствие этого – уменьшением печеночной экскреции ХС и, далее, повышением уровня ЛПНП и ЛПОНП [103]. Повышение уровня липидов при субклиническом и явном гипотиреозе ассоциировано с повышением кардиоваскулярного риска.

Вопросы необходимости лечения субклинического гипотиреоза в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий [214; 256; 260; 271]. Необходимость лечения манифестного гипотиреоза левотироксином ни у кого не вызывает сомнений [105; 231]. Целесообразность и безопасность гормонзаместительной терапии при субклиническом гипотиреозе и ее влияние на сердечно-сосудистые исходы до настоящего времени доказаны лишь в небольших исследованиях, многие из которых не были плацебо-контролируемыми. В части исследований не удалось доказать эффективность гормонозаместительной терапии при субклиническом гипотиреозе.

Результаты исследований, посвященных влиянию гормонозаместительной терапии при субклиническом гипотиреозе на нарушенные параметры эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки, свидетельствуют об обратимости этих изменений [102; 114; 133]. Показано, что терапия субклинического гипотиреоза левотироксином в дозе 100 мг по сравнению с плацебо достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет скорректировать гиперлипидемию и эндотелиальную дисфункцию, а также улучшает качество жизни таких больных [14; 105]. По мере нормализации гормонального статуса у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка [231]. С другой стороны, результаты обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности заместительной терапии тироксином у больных с субклиническим гипотиреозом [280], показали, что терапия тироксином у таких пациентов не оказывала значимого влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, содержание липидов в сыворотке крови, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность по сравнению с таковыми в группе пациентов, принимавших плацебо [140; 144; 226]. При этом авторами анализа отмечено, что имеются доказательства улучшения некоторых параметров диастолической функции у пациентов с субклиническим гипотиреозом, принимавших заместительную терапию левотироксином.

К настоящему времени изучено, что на сердечно-сосудистую систему тиреоидные гормоны оказывают влияние посредством ядерных и неядерных механизмов [1]. Тиреоидные гормоны (трийодтиронин и тетрайодтиронин) имеют рецепторы внутри клеток, в ядрах. Более половины Т4 разрушается с образованием Т3, который к тому же в 3-4 раза активнее и обладает в 10 раз большим сродством к ядерным рецепторам. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию многих генов в кардиомиоцитах, кодирующих структурные и регуляторные белки. Так, Т3 влияет на экспрессию генов тяжелых цепей миозина, увеличивая синтез обладающих большей АТФ-азной активностью α -

цепей и снижая синтез β -цепей [37]. Т3 также активирует транскрипцию гена, кодирующего Ca^{2+} -АТФ-азу саркоплазматического ретикулума, влияя таким образом на сокращение и расслабление миокарда, т.е. определяя ряд важных параметров систолы и диастолы [80]. Тиреоидные гормоны уменьшают экспрессию молекул фосфоламбана (белка, подавляющего активность Ca^{2+} -АТФ-азы). Т3 регулирует β 1-адренергические рецепторы, К/Na АТФазу, К-зависимые каналы, образование натрийуретических пептидов [77]. Кроме того, Т3 модулирует экспрессию ангиотензиновых рецепторов в гладкомышечных клетках [12; 115; 132]. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и ОПСС не предполагают связывания с ядерными рецепторами [216]. Эти эффекты развиваются довольно быстро и обусловлены влиянием на транспорт ионов кальция, натрия и калия через клеточную мембрану, а также транспорт глюкозы, функции митохондрий и различные внутриклеточные сигнальные пути [141]. Тиреоидные гормоны участвуют в процессах ангиогенеза, стимулируя рост артериол в сердце. В тиреоид-индуцированный ангиогенез вовлечены сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов [248].

Т3 снижает ОПСС, что вызывает рефлекторный положительный хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого релаксирующего воздействия на гладкомышечные клетки и повышение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками происходит снижение среднего артериального и диастолического давления (постнагрузки на левый желудочек). Это, в свою очередь, приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, увеличению реабсорбции натрия и воды в почках, гипернатриемии и повышению ОЦК и силы преднагрузки на левый желудочек [121]. Таким образом, Т3, за счет значимого снижения ОПСС (до 50 % от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, – повышает сердечный выброс. При гипотиреозе сердечный выброс может быть снижен на 30-40 %. Для гипотиреоза характерно существенное повышение ОПСС (до 30 % и более от нормального уровня),

что приводит к повышению диастолического АД. Высокий уровень ТТГ (> 10 мМЕ/мл) расценивается как фактор риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ХСН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гипотиреозом [156].

Изучение причин большей распространенности коронарного атеросклероза у больных гипотиреозом по сравнению с пациентами с эутиреозом привело к целому ряду исследований, посвященных влиянию тиреоидных гормонов на синтез липидов. К настоящему времени выяснено, что тиреоидные гормоны индуцируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазу, участвуя тем самым в процессе иницирующего этапа синтеза ХС. Также трийодтиронин регулирует работу рецепторов ЛПНП, контролируя активность ответственных за них генов, и защищает ЛПНП от окисления [144]. Важно и то, что тиреоидные гормоны стимулируют преобразование ХС в желчные кислоты. Установлено, что Т3 регулирует активность холестерин-7 α -гидроксилазы – ключевого фермента в синтезе желчных кислот, что в условиях гипотиреоза замедляет распад ХС в печени и способствует повышению его уровня в крови [103]. Показано, что тиреоидные гормоны увеличивают захват ЛПНП гепатоцитами. Для гипотиреоза свойственно снижение плотности рецепторов ЛПНП на гепатоцитах [164]. На стадии субклинического гипотиреоза обнаруживаются более высокие по сравнению с контролем концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), известной как маркер ишемической болезни сердца, и снижение активности HDL Lp-PLA2, которая ассоциируется с антиатерогенным эффектом ЛПНП [96]. Таким образом, недостаток тиреоидных гормонов приводит к гиперхолестеринемии, и она является характерным симптомом гипотиреоза. При этом, чем выше уровень ТТГ, тем выше содержание холестерина [167]. Кроме того, трийодтиронин осуществляет ап-регуляцию аполипопротеина А, играющего главную роль в контроле уровня триглицеридов [3]. Связь между гипотиреозом, т.ч. и субклиническим и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях, при этом она

становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 МЕд/л [37]. Практически у всех больных с гипотиреозом, в т. ч. и субклиническим, встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень ОХ, триглицеридов, ХС ЛПНП), и низкие значения ХС ЛПВП [193].

Дислипидемия при явном или субклиническом гипотиреозе носит атерогенный характер. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ТТГ в пределах референсных значений и риском смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин без заболеваний щитовидной железы [196]. Доказано, что дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда [126, 232]. В ходе мета-анализа исследований с участием 55 287 больных субклиническим гипотиреозом, было продемонстрировано повышение у них относительного риска развития ИБС и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от пола, возраста и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом акцентируется, что такие выводы справедливы в большей степени для пациентов с высоким уровнем ТТГ – 10 mIU/L и более. Общая смертность у больных субклиническим гипотиреозом не возрастает [206]. Вероятно, гиперлипидемия, свойственная гипотиреозу даже на начальных стадиях заболевания, является не единственным фактором, способствующим развитию ИБС.

Большое значение уделяется изучению ранних предикторов эндотелиальной дисфункции – С-реактивного белка и гомоцистеина, поскольку показано влияние повышенного содержания этих показателей на увеличение сердечно-сосудистого риска [50]. Имеется ряд работ, посвященных влиянию гипотиреоидного статуса на содержание С-реактивного белка и гомоцистеина. Установлена отрицательная корреляция между уровнями св.Т4 и высокочувствительного С-реактивного белка [95], при этом выявлена зависимость концентрации гомоцистеина от уровня св.Т4. Однако заместительная терапия левотироксином в этой работе не повлияла на уровень С-реактивного белка и гомоцистеина [120]. Гипотиреоз

сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитической активности плазмы, что также может способствовать прогрессированию ИБС [275].

1.4 Взаимосвязь тиреоидной дисфункции с кардиоваскулярными заболеваниями

В настоящее время существует распространенное мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно, развитию атеросклероза [126]. В случае субклинического гипотиреоза часто удается обнаружить изменения в липидном спектре, аналогичные таковым при клинически значимом гипотиреозе. Была выявлена положительная корреляция между содержанием в крови ТЗ и общего холестерина [261].

Существуют сведения о том, что гипотиреоз, в частности субклинический, ассоциируется с более быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза и повышает риск развития инфаркта миокарда у женщин в постменопаузальном периоде, причем при этом чаще выявляются тяжелые поражения коронарных сосудов в виде поражения ствола левой коронарной артерии и трехсосудистого поражения [232; 275; 276; 277].

Не выявлено различий между частотой встречаемости инфаркта миокарда у лиц с гипотиреозом и при нормальной функции щитовидной железы вследствие уменьшения потребности миокарда в кислороде за счет развития брадикардии. Брадикардия при гипотиреозе связана с понижением чувствительности миокарда к катехоламинам вследствие уменьшения числа бета-адренорецепторов, возникающего из-за дефицита ТЗ [278].

Сведения о влиянии субклинической дисфункции на показатели гемодинамики противоречивы [124; 127; 174; 182]. Показано, что гипотиреоз вызывает повышение ОПСС, с чем в определенной мере связано развитие диастолической АГ, которая встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с эутиреозом [264-265]. По другим данным, различия в цифрах АД в покое и

при нагрузке у больных с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами отсутствуют [274; 285].

Хорошо известно, что гормоны щитовидной железы регулируют практически все обменные процессы в организме, особенно процессы роста, созревания и дифференцировки тканей. Рецепторы к тиреоидным гормонам имеют все ядерные клетки, на мембране которых находятся специальные транспортные белки для свободного трийодтиронина и тироксина [1]. Трийодтиронин проникает в ядро и связывается ядерным рецептором так, чтобы затем связаться с гормончувствительным элементом в соответствующих генах [3]. Известно, что тиреоидными гормонами регулируется экспрессия многих генов, в том числе генов Ca^{++} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, α - и β -цепей миозина, β -адренергических рецепторов, аденилатциклазы, гуанин-связывающего протеина, Na^+/K^+ -АТФазы вольтаж-зависимых калиевых каналов [50]. Т3, действуя на транскрипцию генов, регулирует продукцию белков саркоплазматического ретикулума (Са-зависимая АТФаза и фосфоламбан) [102]. Активный транспорт Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум регулируется фосфоламбаном, активность которого, в свою очередь, модифицируется уровнем фосфорилирования [112]. При этом освобождение Ca^{++} и его повторный захват саркоплазматическим ретикулумом является критической детерминантой функций систолического сокращения и диастолического расслабления [75; 77; 81; 85]. Таким образом, процессы систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда регулируются тиреоидными гормонами и напрямую зависят от функционального состояния щитовидной железы [106; 147; 158; 172]. Такие же процессы происходят и в гладкомышечных клетках периферических сосудов: под действием периферической дейодиназы I типа происходит конверсия Т4 в Т3 в тканях, и Т3, в свою очередь, регулирует обратный захват Ca^{++} саркоплазматическим ретикулумом в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, опосредуя тем

самым процессы расслабления миофибрилл, снижая мышечный тонус сосудистой стенки.

Для гипотиреоза характерны брадикардия, снижение сердечного выброса, диастолическая дисфункция по I типу (нарушение расслабления), повышение ОПСС и, соответственно, диастолического АД, а также увеличение показателей жесткости артериальной стенки [224; 238]. Важным аспектом действия тиреоидных гормонов является регуляция синтеза и активности NO-синтазы в клетках эндотелия, которая опосредует выработку важнейшего медиатора вазодилатации – оксида азота. Секреция его приводит к увеличению просвета артерий и артериол коронарного русла и, соответственно, улучшению коронарного кровотока [5; 17]. Дисфункция эндотелия и снижение его дилатирующих свойств связаны, прежде всего, со снижением синтеза и выделения оксида азота, что нередко выявляют у больных с нарушением функции щитовидной железы [43; 47; 137]. Даже минимальная тиреоидная недостаточность приводит к уменьшению выработки оксида азота и эндотелиальной дисфункции, что, безусловно, может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза [30].

Снижение сократительной способности миокарда у больных гипотиреозом отчасти связано со снижением синтеза сократительных белков миокарда, так как экспрессия этих белков регулируется Т3 [31; 38; 48; 49]. Большинство экспериментальных данных свидетельствует о том, что кардиомиоцит неметаболизировать Т4 в Т3. Наблюдаемые в ядре кардиомиоцитов действия и изменения в экспрессии генов являются результатом изменений уровней Т3 крови. Кардиомиоциты очень чувствительны к изменениям содержания в сыворотке Т3, и это доказывается быстрыми изменениями в экспрессии Т3-опосредованных генов [51; 119; 160; 180]. В исследованиях с участием людей и животных заместительная терапия Т3 при сердечной недостаточности улучшала функцию левого желудочка и восстанавливала экспрессию генов в миоцитах до эутиреоидного уровня подобно тому, что наблюдается при лечении гипотиреоза [228; 233]. В этой

связи интересны данные исследования по лечению в течение 9 месяцев тиреоидными гормонами больных гипотиреозом с тяжелой бивентрикулярной сердечной недостаточностью[157]. Было показано, что на фоне проводимого лечения тиреоидными гормонами фракция выброса увеличилась с 14 % до 44 %. Кроме того, этим больным была проведена биопсия миокарда до и после лечения гипотиреоза. Показано, что концентрация тяжелых цепей α -миозина в кардиомиоцитах увеличилась в 11 раз [253]. Другим аспектом действия тиреоидных гормонов является их способность повышать экспрессию β -адренорецепторов в миокарде, что увеличивает чувствительность клеток миокарда к симпатическим влияниям, при этом синтез и секреция катехоламинов не увеличиваются [208; 251].

Наличие фибрилляции предсердий (ФП) ассоциировано с многократным повышением риска развития тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, развитием дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, когнитивных нарушений [185; 223]. Смертность больных, страдающих ФП, увеличивается в 2 раза независимо от других причин. В большинстве случаев ФП развивается у кардиальных больных на фоне системной артериальной гипертензии, ИБС или пороков митрального клапана, часто осложненных сердечной недостаточностью. Однако большое значение также имеют и различные экстракардиальные факторы, и заболевания.

Многочисленные и длительные клинические исследования больных с манифестными клиническими формами тиреотоксикоза выявили рост у данной категории риска возникновения ФП. При этом риск увеличивается с возрастом. По данным Фремингемского исследования [16] у 2007 человек старше 60 лет с исходным синусовым ритмом отмечалось снижение уровня ТТГ в течение 10-летнего периода, что в свою очередь сопровождалось увеличением риска ФП в 3 раза.

Увеличение уровня свободного Т3 является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (увеличивает риск более чем в 2 раза) [136; 139; 201; 278]. Увеличение Т4, даже в рамках нормальных значений

(высокий нормальный уровень Т4), является независимым фактором риска рецидива ФП у пациентов с ее пароксизмальной формой даже после катетерной абляции зоны впадения легочных вен в левое предсердие [163].

Нарушения ритма при гипотиреозе носят в основном характер суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, ФП регистрируется редко [223]. ФП может развиваться на фоне гипотиреоза (за счет усугубления течения атеросклеротического процесса и ИБС), однако такая точка зрения не является общепризнанной [219].

Учитывая то, что при дисфункции щитовидной железы даже небольшое сужение диапазона колебаний гормонов щитовидной железы может существенно ограничить адаптивные возможности организма [109]. При этом в связи с нарушением метаболизма и измененной потребности миокарда в кислороде, могут возникать различные очаги гипоксии [202], которые в свою очередь приводят к электрофизиологической нестабильности миокарда и могут становиться субстратом для развития ФП.

1.5 Роль гомоцистеина в развитии дисфункции щитовидной железы и кардиоваскулярной патологии

Вовлечение в патологические процесс сосудов при гипергомоцистеинемии обусловлено несколькими механизмами, участвующими в атерогенезе. Во-первых, гипергомоцистеинемия инициирует образование липидных полосок. Во-вторых, избыток гомоцистеина стимулирует рост и увеличение размеров липидных полосок, а также инициирует проникновение гладкомышечных клеток в интиму сосудов, накопление коллагена с последующим образованием фиброзной капсулы бляшки. Поэтому гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве фактора риска, а возможно и биохимического маркера раннего атеросклероза [120].

Предполагают, что участие гомоцистеина в процессах атерогенеза имеет разноплановый характер. Негативное влияние гипергомоцистеинемии на состояние сосудов характеризуется снижением их эластичности за счет

пролиферации сосудистого матрикса, накопления и задержке липидов в интима артерий, развитии ее гиперплазии, торможении роста и пролиферации сосудистого эндотелия. Участие гомоцистеина в процессах атерогенеза сводится к окислительному модифицированию липидов, стимуляции миграции клеток воспаления в интиму, окислении ЛПНП, их связывании из крови в интерстициальном матриксе интимы, стимуляции накопления в интима липидов (?), пролиферации гладкомышечных клеток [220].

Считается, что гипергомоцистеинемия способна ухудшать эндотелийзависимую вазодилатацию, усиливать циркуляцию молекул адгезии, стимулировать синтез холестерина печенью, блокировать сосудо­расширяющую функцию эндотелия за счет трансформации оксида азота в форму пероксинитритов, не обладающих способностью к вазодилатации, а также за счет снижения его биодоступности, усиления процессов перекисного окисления липидов и блокирования системы глутатиона (антиоксидантной защиты), нарушения тромборезистентных свойств эндотелия сосудов (за счет снижения активности антитромбина 3 и тромбомодулина), приводящие к повышению активности тромбина, усилению агрегации и адгезии тромбоцитов и повышению гиперкоагуляционной активности [173; 183; 198; 227].

Как было установлено в ряде экспериментальных исследований, в присутствии гомоцистеина сосуды теряют способность к дилатации, а его инфузия вызывала ингибирование эффектов оксида азота [120].

За последние годы представления о факторах риска ИБС значительно расширились. Помимо хорошо известных причин, таких как АГ, гиперлипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет, большое внимание уделяется уровню гомоцистеина [234; 247]. Уровень гомоцистеина в плазме крови составляет в среднем 5–10 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме 15–30 мкмоль/л – свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30–100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой [220]. Доказана связь между повышением

концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Частота выявления гипергомоцистеинемии составляет около 5 % в общей популяции и достигает 13-47 % среди пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями [217].

Известно, что гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в ходе метаболизма незаменимой аминокислоты метионина. С пищей гомоцистеин не поступает. Кофакторами ферментов, принимающих участие в обмене гомоцистеина, являются витамины, прежде всего витамин В₆, В₁₂ и фолиевая кислота. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). Имеющиеся в современной литературе данные свидетельствуют о том, что тиреоидные гормоны регулируют активность данного фермента. Даже незначительное снижение функциональной активности щитовидной железы приводит к нарушению активности МТГФР и повышению содержания гомоцистеина в плазме крови больных гипотиреозом [126]. Показано, что при гипотиреозе уменьшается всасывание фоллата и В₁₂, что также снижает активность ключевого фермента обмена гомоцистеина [120]. Тем не менее, имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы. В большинстве работ показана четкая взаимосвязь между функциональным состоянием щитовидной железы и уровнем гомоцистеина плазмы. В течение шести недель всем больным прекращали заместительную терапию тиреоидными гормонами, что приводило к развитию гипотиреоза, на этом фоне содержание гомоцистеина в плазме увеличивалось на 27 %, а ОХ – на 100%. На фоне возобновления заместительной терапии тиреоидными гормонами изучаемые показатели нормализовались. У 124 больных гипотиреозом (63 с субклиническим и 61 с манифестным) и 40 лиц контрольной группы, уровень гомоцистеина был статистически значимо выше при явном гипотиреозе ($p=0,01$), а концентрация

гомоцистеина плазмы обратно коррелировала с уровнем свободного Т4 плазмы, витамином В12 и фолиевой кислотой [116].

Механизмы участия гомоцистеина в атерогенезе до конца не изучены, однако известно, что в качестве мишеней гипергомоцистеинемии выступают соединительная ткань, гладкомышечные клетки сосудов, тромбоциты, клетки эндотелия, липиды крови, факторы коагуляции, оксид азота [187]. В плазме крови гомоцистеин очень быстро окисляется, в результате этого процесса образуются свободные радикалы, токсичные для эндотелия. Процесс окисления гомоцистеина способствует окислению ХС ЛПНП, что, в свою очередь, индуцирует процессы атерогенеза. Образование гомоцистеин-тиолактона является важным фактором токсичности гомоцистеина. Установлено, что гомоцистеин-тиолактон образует агрегаты с ХС ЛПНП, которые захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток.

1.6 Принципы лечения и профилактики кардиоваскулярной патологии у больных с дисфункцией щитовидной железы

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы представляют собой более сложную научную и клиническую проблему, чем йододефицитные. Риск развития аутоиммунной патологии на 80 % зависит от генетической предрасположенности. Вклад факторов окружающей среды, обеспечивающих реализацию этой предрасположенности, составляет 20 %.

Заместительная терапия проводится для выведения больного из микседематозного состояния и замены его эутиреоидным, при котором наступает полная нормализация нарушенных процессов обмена. Критерием адекватности лечения является исчезновение симптомов гипотиреоза и нормализация гормональных показателей. До недавнего времени самое широкое применение в эндокринологической практике имели препараты (экстракты) из высушенной щитовидной железы животных (тиреоидин), тиреоглобулин. Появление точно дозированных препаратов тироксина в корне

изменило представление о лечении тиреоидной патологии.

Повышенный интерес к левотироксину обусловлен его безопасностью, простотой дозирования и высокой фармакоэкономической эффективностью по сравнению с другими лекарственными формами. Однократный прием левотироксина сохраняет биологически значимый уровень Т3 в течение суток благодаря периферической конверсии Т4 в Т3, максимальная его концентрация в крови определяется через 3–4 ч. Исходя из представления о том, что щитовидная железа продуцирует два гормона – тироксин и трийодтиронин, длительное время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использовать их комбинацию, чем монотерапию одним из препаратов [112; 114]. Позже было показано, что приблизительно 80 % циркулирующего в крови трийодтиронина образуется за счет дейодирования тироксина в периферических тканях. Кроме того, прием препарата трийодтиронина сопровождается достижением пикового нефизиологического уровня с достаточно быстрым последующим его снижением [40].

Поэтому для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительными являются препараты левотироксина. Выбор стартовой дозы зависит от следующих факторов: степени тяжести гипофункции, возраста пациента, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Лечение гипотиреоза у взрослых целесообразно начинать с небольшой дозы левотироксина [105]. Его целесообразно принимать в одно и то же время суток (утром) за 30–40 мин. до завтрака, запив его водой, как минимум с интервалом в 4 ч. до или после приема других лекарственных препаратов или витаминов. Полная поддерживающая доза левотироксина у взрослых определяется из расчета 1,6 мкг на 1 кг массы тела и составляет в среднем для женщин 100 мкг/сут, для мужчин – 150 мкг/сут, для пожилых – 50 мкг/сут или даже меньше. У пациентов с избыточным весом расчет дозы проводится на 1 кг идеальной массы тела. Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза заключается в достижении и поддержании уровня ТТГ сыворотки крови от 0,5 до 1,5 мМЕ/л [231].

У пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, длительность периода адаптации может составить 4–6 мес., а заместительная доза препарата не должна превышать 0,9 мкг/кг. В подавляющем большинстве случаев требуется пожизненное проведение заместительной терапии манифестного гипотиреоза.

Вопрос о назначении заместительной терапии субклинического гипотиреоза еще окончательно не решен, в большинстве случаев требует индивидуального подхода и проведения дальнейших углубленных исследований [50].

Основные побочные эффекты терапии левотироксином связаны с неблагоприятным воздействием на течение сердечно-сосудистой патологии: усугубление ишемии и инфаркт миокарда, нарушения ритма, в т.ч. и ФП [134–135]. Лечение тиреоидными гормонами больных гипотиреозом с сопутствующей стенокардией напряжения ухудшало течение ИБС в 16 % случаев, у 2 % обследованных лиц стенокардия возникла впервые. По данным Фремингемского исследования, ФП возникает у каждого больного, принимающего левотироксин в достаточных для снижения уровня ТТГ дозах. Кроме того, длительное применение высоких доз левотироксина может вызвать гипертрофию левого желудочка.

Препараты, содержащие Т3, назначают несколько раз в день для поддержания нормального уровня Т3 в крови, так как Т3 имеет короткий период полувыведения. После приёма Т3 (лиотиронин) отмечается быстрое и значительное повышение значений Т3, которые нормализуются через 2–4 часа [3]. У пациентов, получающих Т3 несколько раз в сутки, отмечается состояние медикаментозного тиреотоксикоза. У таких больных повышен риск возникновения сердечной патологии. Комбинированные препараты Т3 и Т4 (тиреокомб, тиреотом, новотирол, йодтирокс) используют по особым показаниям. При их приёме отмечают аналогичную динамику содержания Т3, хоть и с меньшими пиковыми уровнями. Монотерапия L-тироксином

вызывает плавное увеличение содержания в плазме Т3 в течение нескольких недель. Референтные значения достигаются в течение 8 недель терапии.

Эффективность лечения оценивают по клиническим признакам (частота пульса, уровень АД, выраженность отеков, изменений кожи и нервной системы), по динамике ЭКГ и по результатам исследования уровня ТТГ, который снижается до нормы постепенно в течение 2–3 месяцев. Если по истечении этого срока уровень ТТГ не нормализуется, увеличивают дозу левотироксина на 12,5–25 мкг каждые 2–4 недели [270; 276]. Больным с ИБС или хроническими заболеваниями легких лечение начинают с малых доз (25–50 мкг/сут) с последующим постепенным увеличением (на 25 мкг в месяц). Выбор такой тактики определяется тем, что миокард больных с гипотиреозом высокочувствителен к тиреоидным гормонам, а быстрое достижение эутиреоза приводит к значительному увеличению потребности миокарда в кислороде, что может привести к обострению ИБС и возникновению опасных для жизни аритмий [181]. Необходима большая осторожность при назначении тиреоидных гормонов лицам пожилого возраста, так как у многих из них имеется ИБС и другие заболевания, сопровождающиеся гипоксией. Как правило, заместительную терапию начинают с низких доз (не более 50 мкг/сут, чаще 12,5–25 мкг/сут). Нарращивание дозы проводится очень медленно (на 25 мкг в 1–2 месяца). Повышение дозы возможно лишь при отсутствии стенокардии, повышения АД и отрицательной динамики на ЭКГ. При появлении клинических или ЭКГ признаков ухудшения коронарного кровообращения дозу тироксина уменьшают до предыдущей. В случае возникновения тахикардии или болей в области сердца для улучшения адаптации к тиреоидной терапии добавляют малые дозы β-адреноблокаторов [276]. Необходимо помнить, что с возрастом суточная потребность в тиреоидных гормонах снижается, у лиц старше 65 лет она составляет в среднем 1,5 мкг/кг/сут. После достижения этой дозы дальнейший подбор осуществляют под тщательным контролем клинических данных, ЭКГ и данных гормональных исследований (ТТГ или Т4).

При субклиническом течении гипотиреоза вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Принимая во внимание высокую частоту дислипидемией, а также повышенный риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда, считается оправданным назначение препаратов левотироксина натрия [240]. Прежде чем начать лечение, следует убедиться, что субклинический гипотиреоз не носит транзиторный характер. С этой целью рекомендуется повторить исследование ТТГ и св. Т4 через 3-6 месяцев. Если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином натрия в полной заместительной дозе назначается немедленно. У большинства больных клинические проявления гипотиреоза отсутствуют. Цель лечения – нормализация уровня ТТГ, что, как правило, достигается назначением тироксина в дозе не более 1 мкг/кг/сут, т. е. 50–75 мкг в день (в ряде случаев достаточно и 25–50 мкг/сут).

Изменения сердечной гемодинамики у больных гипотиреозом характеризуются повышением ОПСС, снижением сердечного выброса и ухудшением сократимости миокарда, уменьшением ЧСС и диастолической дисфункцией миокарда, а также эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом коронарных артерий [126]. Независимо от того, вносит ли гипотиреоз вклад в формирование ИБС или нет, клиницисты имеют ряд пациентов с сочетанием этих заболеваний, и неизбежно встает вопрос о необходимости заместительной терапии тиреоидными гормонами у пациентов с ИБС [232]. Целью терапии тироксином является нормализация гемодинамических сдвигов, характерных для гипотиреоза, нормализация показателей липидного спектра крови, функции эндотелия. Однако на фоне терапии тироксином происходит увеличение работы сердца, повышение потребности миокарда в кислороде, что нередко приводит к проявлению признаков скрытой ИБС в силу возрастающих метаболических запросов миокарда [127]. Поэтому решение вопроса о лечебной тактике в отношении гипотиреоза у больного ИБС должно быть очень взвешенным и осторожным во избежание учащения приступов стенокардии, развития острого инфаркта

миокарда, нарушений ритма, ХСН [157]. В настоящее время не существует убедительных доказательств в пользу того, что лечение тироксином больных гипотиреозом и ИБС приводило бы к снижению смертности больных от сердечно-сосудистых заболеваний или других причин [136]. По мнению авторитетных исследователей, терапия тиреоидными гормонами должна назначаться при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л, особенно это касается лиц старше 60 лет и больных ИБС. Для пациентов с уровнем ТТГ 5-10 мМЕ/л решение должно приниматься индивидуально с учетом концентрации антитиреоидных антител и клинических факторов. Больные субклиническим гипотиреозом имели большее время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT) $98,3 \pm 23,7$, чем больные с нормальной функцией щитовидной железы ($81,7 \pm 14,7$, $p < 0,001$). Больные субклиническим гипотиреозом имели значимо больший пик А и более низкий пик Е ($p < 0,01$), соотношение пиков Е/А было статистически значимо ниже у больных субклиническим гипотиреозом, чем у лиц с нормальной функцией щитовидной железы ($1,19 \pm 0,18$ и $1,34 \pm 0,7$, соответственно; $p < 0,01$) [147]. Через год наблюдения в группе леченных больных было отмечено статистически значимое укорочение IVRT с $98,3 \pm 23,7$ до $82,9 \pm 23,3$ ($p < 0,01$) и нормализация соотношения пика Е к пику А с $1,17 \pm 0,16$ до $1,33 \pm 0,19$ ($p < 0,01$). Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка характерная для больных субклиническим гипотиреозом, нормализуется на фоне заместительной терапии Т4 при достижении эутиреоза. Лечение тиреоидными гормонами, в большинстве случаев, приводит к нормализации сердечного выброса, улучшению сократительной способности миокарда левого желудочка, снижению диастолического давления, нормализации диастолической функции левого желудочка [77]. Серьезную проблему также составляют пациенты ИБС, которым показана хирургическая реваскуляризация миокарда [277]. Перед началом терапии должны быть взвешены все «за» и «против», и решение должно приниматься индивидуально для каждого больного. Представляется наиболее оптимальным

назначение заместительной терапии левотироксином больным после проведения реваскуляризации миокарда. Результаты аортокоронарного шунтирования были лучше у пациентов с ИБС, которые получали заместительную терапию левотироксином как на момент операции, так и в послеоперационном периоде и находились в состоянии эутиреоза [232]. В любом случае лечение тиреоидными гормонами больных ИБС целесообразно начинать с небольшой дозы тироксина и увеличивать ее постепенно с учетом индивидуальной переносимости. При необходимости у больного ИБС должны быть выполнены коронарография и хирургическая реваскуляризация миокарда до начала заместительной терапии левотироксином, назначена вся медикаментозная терапия для лечения ИБС. Желательно избегать передозировки препарата, что будет сопровождаться снижением уровня ТТГ, так как избыток тиреоидных гормонов может ухудшить течение ИБС, усугубить сердечную недостаточность. Добавление Т3 к лечению нецелесообразно. Следует также следить за приверженностью пациента к терапии [62; 86], так как крайне неблагоприятным является нерегулярный прием гормональных препаратов. Различают α - и β -рецепторы тиреоидных гормонов: α -рецепторы, вероятно, в большей степени определяют эффекты тиреоидных гормонов на сердце, тогда как β -рецепторы опосредуют влияние на уровень холестерина и жировую ткань. Потенциально их можно будет использовать для лечения ожирения и дислипидемии, поскольку они не будут оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему. В соответствии с существующими рекомендациями по лечению субклинического гипотиреоза у всех пациентов заместительную терапию тиреоидными гормонами следует продолжать пока уровень ТТГ в сыворотке крови не достигнет нормальных значений, и пациенты клинически будут в эутиреозе. Концепция, что пациенты получают преимущества от поддержания «легкого гипотиреоза», не поддерживается из-за хорошо известных эффектов тиреоидных гормонов на сердце и сердечно-сосудистую систему [214-215].

Таким образом, изучение функционального состояния щитовидной железы у больных с кардиоваскулярной патологией представляется крайне актуальным, так как умеренное снижение функции щитовидной железы часто выявляется у лиц старшего возраста, а манифестный гипотиреоз способствует прогрессированию атерогенной дислипидемии, гипергомоцистеинемии, инсулинорезистентности, а также нарастанию массы тела у предрасположенных к ожирению больных.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных больных

Скрининг пациентов, отбор, их последующее лечение и проведение сеансов ГГТ проводились врачом-кардиологом совместно с врачом-эндокринологом учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Целью первого этапа исследования явилась оценка частоты кардиоваскулярной патологии у больных гипотиреозом (табл. 2.1). 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 кардиоваскулярной патологией у данной категории больных была АГ (29,1 %), 2-е место занимала ФП (13,8 %), 3-е – постинфарктный кардиосклероз (11,3 %).

Таблица 2.1 – Частота кардиоваскулярной патологии у больных первичным гипотиреозом

Кардиоваскулярная патология	Частота (%)
Артериальная гипертензия	95 (29,1 %)
Стенокардия напряжения	29 (8,9 %)
Постинфарктный кардиосклероз	37 (11,3 %)
Фибрилляция предсердий	45 (13,8 %)
Желудочковые нарушения ритма	31 (9,5 %)
Среднее количество одновременно существующей кардиоваскулярной патологии	3,2±0,5

На втором этапе из общего количества больных гипотиреозом, в проект были включены 95 (29,1 %) гипертензивных больных 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, 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 последующих этапах оценивали непосредственные и 12-ти месячные результаты лечения.

В работе использовали общепринятый алгоритм диагностики гипотиреоза (рис. 2.1).

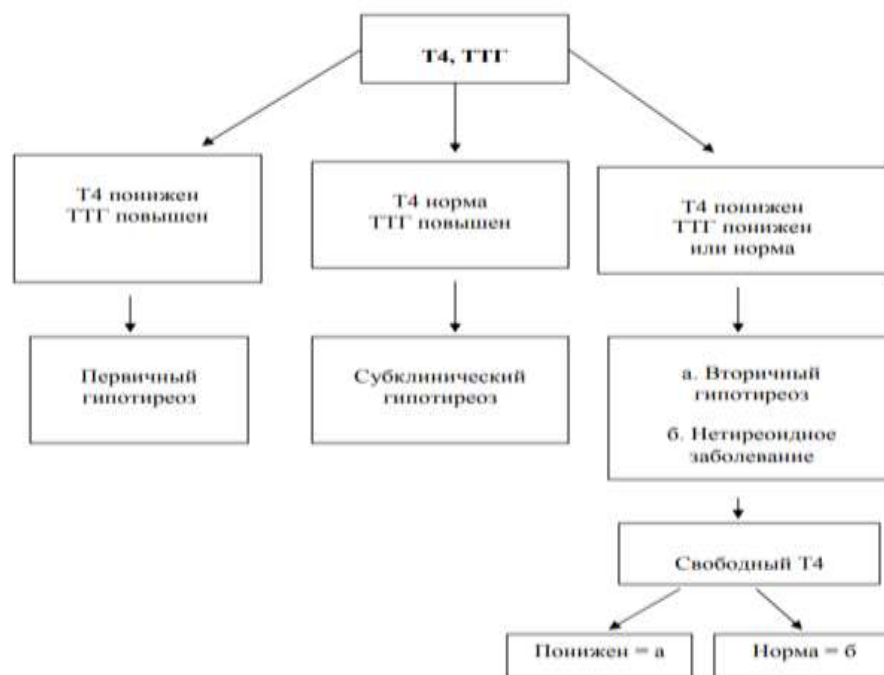


Рисунок 2.1 – Алгоритм диагностики гипотиреоза.

Характеристика групп больных и здоровых представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Больные (n=95)		Здоровые (n=30)
	группа 1 (n=48)	группа 2 (n=47)	
Возраст, (M±m, годы)	51,4±0,5	52,0±0,9	51,7±0,3
Пол (мужчины/женщины), абс.	9/39	9/38	8/22
Стадия АГ:			
- I	5 (10,4%)	5 (10,6%)	-
- II	43 (89,6%)	42 (89,4%)	-
Степень АГ:			
- I	13 (27,1%)	13 (27,6%)	-
- II	35 (72,9%)	34 (72,4%)	-
Длительность патологии щитовидной железы, (M±m, годы)	4,3±0,6	4,5±0,8	-
Длительность АГ, (M±m, годы)	3,5±0,2	3,6±0,3	-

Примечание. Различия между аналогичными показателями в группах больных статистически не достоверны; различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически не достоверны.

Как следует из данной таблицы, группы больных статистически не различались ни по возрасту, ни по половой принадлежности, но по стадии и степени АГ, ни по продолжительности тиреоидного синдрома. Следует отметить, что продолжительность гипертензивного анамнеза отставала от тиреоидного, 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 тиреоидного ($t=2,3$, $p=0,14$) 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) [72; 88; 93; 94]. Сеансы ГГТ проводили амбулаторно 2 раза в год по 10 дней каждый (всего 10 курсов за период наблюдения) [105; 213; 229; 254; 255]. Дозировки тиреозамещающих препаратов, а также антигипертензивных средств и их комбинаций корректировали исходя из меняющейся клинической и лабораторной ситуации. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. На протяжении периода наблюдения из исследования по разным причинам (самостоятельного прекращения лечения, смены места жительства, утраты связи, нежелания продолжения участия в проекте) часть пациентов выбыла.

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

2.2. Методы исследования

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 ЧСС); клинический анализ крови и мочи; биохимические (липидограмма, маркеры эндотелиальной дисфункции сосудов); иммуноферментные (исследование уровня маркеров системного воспаления, активности ренин-ангиотензиновой системы и активности симпатoadреналовой активности); инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «SonoscapeS22», фирмы «SonoscapeCo», Китай), доплерография, суточное мониторирование ЭКГ и АД, анализ variability сердечного ритма (кардиомониторы «Cardio Tens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)),

расчётные, социологический, статистические.

АД измеряли по методу Короткова. Перед измерением давления пациент находился в состоянии покоя на протяжении 5 минут. Во время измерения пациент сидел на стуле, а его рука лежала на подлокотнике на уровне сердца. Измерение проводилось ртутным манометром с точностью до 2 мм рт. ст., трехкратно с 5-минутным интервалом. Систolicеское давление фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), а диastolicеское АД – при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину из трех измерений.

Для исключения 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 возрастающей нагрузке начиная с 25 Вт и с дальнейшим увеличением мощности на 25 Вт каждые 3 минуты. При этом обязательно учитывали, как субъективное самочувствие и общее состояние пациента, так и данные ЭКГ-мониторинга, а также величину ЧСС и АД в режиме реального времени. При отсутствии клинических и ЭКГ-критериев прекращения теста, основным показателем для окончания данной пробы считали достижения намеченной субмаксимальной ЧСС (85% от максимальной аэробной ЧСС). Пробу считали отрицательной при отсутствии патологических изменений на ЭКГ и клинических признаков стенокардии при субмаксимальной нагрузке. Результаты пробы расценивали как «сомнительные» или «неопределенные» при появлении депрессии сегмента ST < 2 мм от изоэлектрической линии, инверсии зубца Т в отдельных отведениях, появлении двухфазных ($\pm$) зубцов Т, появлении экстрасистол (1 экстрасистола на 10 нормальных не экстрасистолических комплексов).

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). Исследование начинали с частоты 100 импульсов в минуту, ступенеобразно увеличивая ее каждую минуту на 15 импульсов до частоты 160 имп/минуту (продолжительность стимуляции на последней ступени составляла 2 минуты) или появления критериев прекращения пробы. При этом получали параметры времени восстановления функции синусового узла, скорректированное время восстановления функции синусового узла, время синоатриальной проводимости, точку Венкебаха, определяли наличие, длительность и количество ишемических эпизодов и пароксизмальных нарушений ритма сердца.

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 мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом (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). Пробу оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции ЧСС – отношению величины ЧСС после окончания пробы к исходной. 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 ЧСС. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 с – результат неудовлетворительный; 39-49 с – результат удовлетворительный; свыше 50 сек – результат хороший / достаточный. Показатель реакции у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие его значения свидетельствовали 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_2 (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении стандартной интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, уровню показателя реакции более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали с 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) [7; 130; 158]. 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 «SonoscapeS22», фирмы «SonoscapeCo», (Китай) по стандартной методике из трансторакального доступа [6;8; 101; 199]. Для оценки диастолической функции левого желудочка измеряли пиковую скорость раннего (Е) и позднего (А) потоков, их соотношение (Е/А), время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка – DT и время его изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании полученных данных оценивали трансмитральный поток и классифицировали варианты диастолической дисфункции. При $E/A < 1,0$; $IVRT > 100$ мс и $DT > 230$ мс считали о наличии I типа диастолической дисфункции (нарушения релаксации) [158]. При значениях $E/A 1,0-2,0$, $IVRT 90-100$ мс; $DT > 160$ мс и

при проведении пробы Вальсальвы $E/A < 1,0$, $DT > 230$ мс – II типа (псевдонормального). При $E/A > 2,0$, $IVRT < 90$ мс и $DT < 60$ мс – констатировали наличие III типа диастолической дисфункции (рестриктивного).

Для верификации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ-исследования, пользовались индексами Корнела и Соколова [55].

Для выявления и оценки тяжести ГЛЖ в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индексировали его на площадь поверхности тела [33; 68; 79; 98]. При уровнях индекса миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) >125 г/м² для мужчин и >110 г/м² – для женщин констатировали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели ЛЖ 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 [32; 41; 69; 97]. В случаях наличия ГЛЖ при ОТС $\geq 0,45$ определяли концентрическую, а при ОТС $<0,45$ – эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

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; A – толщина доли; B – ширина доли; C – длина доли; 0,479 – коэффициент для определения объёма структур, имеющих форму эллипса.

В 8 часов утра, после 12-и часового голодания, проводили забор крови из поверхностных вен локтевой ямки, в объеме 10 мл, с использованием одноразовых стерильных инъекционных игл. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки, с последующим центрифугированием при частоте 3000 оборотов в минуту – 10 минут.

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 ХС ЛПНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2 - \text{ХС ЛПВП})$, (данная формула применима, при концентрации ТГ не более 4,4 ммоль/л). Далее проводили расчет ХС ЛПОНП по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПВП}$.

Эндотелиальную функцию артерий оценивали по уровням в крови эндотелина 1 (ЭТ1), тромбоксана А2 (ТхА2), простагландина I2 (Pgl2), гуанилатмонофосфата (GMP) и оксида азота (NO) [43; 47]. Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ–56» (Россия).

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) [250].

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 «B₁₂ / Folat-Gombostat II» компании «Micromedic» (США) для одновременного определения фолиевой кислоты и витамина B₁₂. Радиометрию проб проводили на автоматическом γ-счетчике «CliniGamma-1272» (LKB-Wallac, Швеция).

Для определения среднего диаметра эритроцитов, их толщины и индекса сферичности использовали окуляр-микрометр. При величине индекса сферичности $<3,4$ – эритроцит определяли, как сфероцит, а при $>3,9$ – планоцит.

Уровень гомоцистеина плазмы определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах. Упаковки с реагентами гомоцистеина и калибраторы гомоцистеина. Упаковка с гомоцистеиновым реагентом была в системе AxSYM суммарно не более 336 часов. Тестовый очистительный раствор AxSYM хранился при температуре 15–30 °С. Пробный файл гомоцистеина AxSYM был установлен в системе AxSYM, программном обеспечении диска, номер 7G53-01. Процедура получения гомоцистеина AxSYM: калибраторы и контроль гомоцистеина были перемешаны бережной инверсией 3-5 раз перед использованием. Распределяя образцы по лункам-образцам, убедились, что они не перемешиваются и не загрязняют друг друга. Использовали отдельную пипетку для каждого образца. Чтобы определить концентрацию в этих анализах, использовалось автоматическое разведение или протокол ручного разведения. Протокол автоматического разведения обеспечивал подсчет результатов теста в диапазоне от 50 мкмоль/л до 500 мкмоль/л. Система AxSYM обеспечивает разведение анализа 1:10 с использованием RV. Система AxSYM автоматически подсчитывала концентрацию разведенного анализа и выдавала результат. Референсный интервал гомоцистеина плазмы колебался от 5 до 15 мкмоль/л.

Величину ОПСС рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АД}_{\text{ср}} \cdot 79,92 / \text{МОК} (\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2),$$

где $\text{АД}_{\text{ср}}$ – среднее АД, МОК – минутный объем крови. $\text{АД}_{\text{ср}}$ получали после мониторингирования АД. МОК получали по формуле: $\text{МОК} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС}$, где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ОЦК и ОЦП изучены методом разведения синего красителя Эванса Т-1824. Исследования проводились при первом поступлении в клинику, утром натощак после предыдущего пребывания больного в горизонтальном

положении не менее 2:00. При этом за 4-5 дней отменяли (если позволял состояние больного) антигипертензивные и мочегонные препараты. 5 мл 0,5% раствора красителя вводили внутривенно, предварительно взяв 10 мл крови в сухую пробирку (контрольная проба). Пациент в течение 10 минут находился в горизонтальном положении, после чего из вены другой руки брали 10 мл крови (опытная проба). Обе пробирки крови центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 20 минут. Надосадочная жидкость перемещалась в сухие пробирки и повторно центрифугировалась при тех же условиях. До 3,6 мл контрольной пробы добавляли 0,4 мл стандартного раствора (синий Эванс Т 1824 в разведении 1:50). Плазма переносилась для фотометрии в кюветы с длиной оптического пути 3 мм и емкостью 1,4 мл. Фотометрия контрольной пробы и опытной плазмы проводилась с помощью аппарата «КФК-2МП» с красным светофильтром при длине волны 670 нм. На основании полученных данных вычисляли ОЦП по формуле:

$$\text{ОЦП} = 0,5 \cdot X \cdot A/B,$$

где X – количество введенного красителя синего Эванса Т 1824 (5 мл), A – оптическая плотность контрольной пробы; B – оптическая плотность опытной пробы.

На основании полученного ОЦП и венозного гематокрита определяли объем циркулирующих эритроцитов, ОЦК равен сумме ОЦП и объема циркулирующих эритроцитов [29]. Полученные показатели стандартизировались на 1 кг без отежной массы тела.

Исследование концентрации гормонов щитовидной железы (св. Т3, св. Т4, ТТГ) в сыворотке крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа. Анализ AxSYM 3 генерации ТТГ основан на технологии иммуноферментного анализа на микрочастицах (МИФА). Реагенты AxSYM 3 генерации ТТГ и образец с помощью пипетки прибавляли в следующей последовательности. Образец и все реагенты, необходимые для проведения одного теста, с помощью пробоотборного зонда вносили в разные лунки реакционной ячейки. Образец и микрочастицы, покрытые анти-ТТГ

помещали в лунку реакционной ячейки для образования комплекса антитело-антиген. Во вторую лунку пипеткой вносили биотинилированный конъюгат анти-ТТГ. В третью лунку – промывочный буферный раствор. В четвертую – конъюгат антибиотин: щелочная фосфатаза. Последующее прибавление пипеткой проводили в блоке обработки с помощью обрабатывающего зонда. Аликвоту смеси образец / микрочастицы, содержащую комплекс антиген-антитело, связанный с микрочастицами, переносили в ячейку с матриксом. Микрочастицы необратимо связывались со стекловолокнистым матриксом, а несвязанное вещество удаляли промывочным буферным раствором. Затем в ячейку с матриксом дозировали конъюгат 1 и давали связаться с ТТГ комплекса антитело-антиген с образованием комплекса антитело-антиген-антитело. Ячейку с матриксом промывали для удаления несвязанного конъюгата. Затем в ячейку с матриксом дозировали конъюгат 2, и он связывался с конъюгатом 1 с образованием комплекса биотин-антибиотин. Ячейку с матриксом промывали для удаления несвязанного конъюгата. В ячейку с матриксом прибавляли субстрат, 4-метилбеллиферилфосфат, и содержание образовавшегося флуоресцирующего продукта измеряли с помощью оптического блока МИФА. За нормальный уровень принимали значение 0,47-4,64 мМЕ/л. Интерпретация уровня ТТГ производилась следующим образом. Анализ AxSYM T4 основан на технологии иммуноферментного анализа на микрочастицах (МИФА). Реагенты AxSYM 3 генерации T4 и образец с помощью пипетки прибавляли в следующей последовательности. Образец и все реагенты AxSYM свободного T4, необходимые для одного теста, с помощью пробоотборного зонда вносили в разные лунки реакционной ячейки. Реакционные ячейки немедленно переносили в блок обработки. Аликвоту смеси образец / микрочастицы, содержащую комплекс антиген / антител, связанный с микрочастицами, переносили в ячейку с матриксом. Далее в ячейку с матриксом дозировали и давали связаться с T4 комплексом антитело-антиген с образованием комплекса антитело-антиген-антитело. Ячейку с матриксом промывали для

удаления несвязанного конъюгата. В ячейку с матриксом прибавляли субстрат, 4-метилбеллиферилфосфат, и содержание образовавшегося флуоресцирующего продукта измеряли с помощью оптического блока МИФА. За нормальное значение свободного Т4 принимали 9,14–23,81 пмоль/л.

Анализ AxSYM T3 основан на технологии иммуноферментного анализа на микрочастицах (МИФА). Реагенты AxSYM 3 генерации T3 и образец с помощью пипетки прибавляли в следующей последовательности. Образец и все реагенты AxSYM свободного T3, необходимые для одного теста, с помощью пробоотборного зонда вносили в разные лунки реакционной ячейки. Реакционные ячейки немедленно переносили в блок обработки. Последующее прибавление пипеткой проводят в блоке обработки с помощью обрабатывающего зонда. Аликвоту смеси образец / микрочастицы, содержащую комплекс антиген / антитело, связанный с микрочастицами, переносили в ячейку с матриксом. Далее в ячейку с матриксом дозировали и давали связаться с T3 комплексом антитело-антиген с образованием комплекса антитело-антиген-антитело. Ячейку с матриксом промывали для удаления несвязанного конъюгата. В ячейку с матриксом прибавляли субстрат, 4-метилбеллиферилфосфат, и содержание образовавшегося флуоресцирующего продукта измеряли с помощью оптического блока МИФА. За нормальное значение свободного T3 принимали 2,23–5,35 пмоль/л.

Для оценки параметров качества жизни пользовались общим русскоязычным опросником SF-36 [14].

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 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» [92]. 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 равнения качественных показателей определяли величину χ^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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРТЕНЗИВНОГО И ТИРЕОИДНОГО СИНДРОМОВ

3.1 Характеристика гипертензивного синдрома

При анализе ретроспективных (анамнестических) обстоятельств первичного выявления гипертензивного синдрома у больных первичным гипотиреозом, оказалось, что основными проявлениями явились: кардиалгия / цефалгия (41,0 %), отечный синдром (84,2 %), наличие перикардального выпота (65,3 %), что представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Анамнестические (ретроспективные) обстоятельства первичной диагностики (выявления) гипертензивного синдрома у больных первичным гипотиреозом

Обстоятельства первичной диагностики кардиального синдрома	Абс (%)
Кардиалгия/цефалгия	39 (41,0%)
Брадикардия	28 (29,5%)
Кардиомегалия	5 (5,3%)
Признаки ХСН	7 (7,4%)
Отеки ног/орбитальные отеки	80 (84,2%)
Плевральный выпот	18 (18,9%)
Перикардальный выпот	62 (65,3%)

Главными жалобами на момент включения их 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 (см. табл. 3.2).

**Таблица 3.2 – Частота жалоб гипертензивных больных
первичным гипотиреозом**

Жалобы	Абс. (%)
Головная боль	84 (88,4%)
Боли в прекардиальной области	53 (55,8%)
Ощущение перебоев в работе сердца	39 (41,0%)
Отсутствие жалоб	28 (29,5%)
Одышка при физической нагрузке и/или утомляемость	24 (25,3%)

По результатам ЭКГ-исследования (см. табл.3.3) , у 70,5 % пациентов была зарегистрирована экстрасистолическая аритмия, у 30,9% – синдром удлинения интервала Q-T, у 58,9% – ГЛЖ, у 92,6% – брадикардия, у 41,0% низковольтная ЭКГ и у 41,0% – ФП.

**Таблица 3.3 – ЭКГ-признаки поражения сердца
у больных первичным гипотиреозом**

ЭКГ-признаки	Абс (%)
Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия	10 (10,5%)
Вентрикулярная экстрасистолическая аритмия	22 (23,1%)
Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия	67 (70,5%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	13 (13,7%)
Синдром удлинения интервала Q-T	29 (30,9%)
Внутрижелудочковая блокада	18 (18,9%)
Блокада правой ножки пучка Гиса	4 (4,2%)
ГЛЖ	56 (58,9%)
Брадикардия	88 (92,6%)
Низковольтная ЭКГ	39 (41,0%)
Гипертрофия/дилатация/перегрузка левого предсердия	36 (37,9%)
Патологические зубцы Q	27 (28,4%)
Синусовая аритмия	17 (17,9%)
Фибрилляция предсердий	39 (41,0%)

Негативные зубцы Т	16(16,8%)
Депрессия сегмента ST	6(6,3%)

По всей вероятности, такие проявления, как нарушения сердечного ритма, удлинение интервала Q-T, брадикардия, низковольтная (низкоамплитудная) ЭКГ являются слагаемыми единого процесса нарушения миокардиального метаболизма. Признаки же ГЛЖ на ЭКГ и дилатации/перегрузки левого предсердия, по нашему мнению, являются отражением перегрузки сердца давлением.

Изменение сегмента ST и зубца Т по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ проявлялось преимущественной горизонтальной депрессией ST $\geq 1,0$ мм (25,3%) и слабонегативным зубцом Т (41,0%), что является следствием процессов тяжелого диффузного миокардиального поражения, свойственного именно гипотиреозу (табл. 3.4).

Таблица 3.4 – Изменения сегмента ST и зубца Т у гипертензивных больных первичным гипотиреозом по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ

Изменения сегмента ST и зубца Т	Абс(%)
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	24(25,3%)
Косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	3(3,1%)
Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	16(16,8%)
Инверсия зубца Т	39(41,0%)

По результатам Холтеровского 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 Т не более 2,0 мм. Такие изменения в большей степени укладываются в клиническую картину

диффузного дистрофического процесса миокарда и в меньшей степени патогномоничны для проявлений ИБС (табл. 3.5).

**Таблица 3.5 – Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т
у гипертензивных больных первичным гипотиреозом по данным
Холтеровского мониторирования ЭКГ**

Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т	Абс(%)
Среднесуточная ЧСС, уд/минуту	56,0±3,19
Максимальная ЧСС за сутки, уд/минуту	70,1±2,15
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	28,4±1,18
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, минуты	2,90±0,08
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	81,7±1,13
Глубина снижения сегмента ST, мм	2,0±0,03

Другим довольно часто встречающимся признаком гипотиреоза является гидроперикард. Наиболее часто у таких пациентов обнаруживают умеренное или минимальное количество жидкости. Как известно, идеальной позицией для диагностики трансудата в полости перикарда является субкостальная четырехкамерная позиция [166]. В норме в полости перикарда может находиться 20-30 мл жидкости. Наличие эхо-негативного пространства в положении больного на левом боку в парастернальной позиции лоцируется за задней стенкой левого желудочка, над правым предсердием и в области верхушки (при небольшом количестве жидкости). При увеличении объема жидкости она выявляется и за передней стенкой правого желудочка в этой же позиции [76].

Как оказалось, частота определения / визуализации ликвора в перикарде равнялась 49,5 % (т.е. трансудат присутствовал в каждом 2-м случае гипотиреоза), из них подавляющее число пациентов имело минимальный выпот (37,9 %), 9,5 % – умеренный и 2,1 % – минимальный.

По данным ЭхоКГ-исследования у гипертензивных больных первичным гипотиреозом имела место «смешанная» ЭхоКГ-картина поражения сердца. С одной стороны, такие признаки, как левосторонняя атриодилатация, признаки гипертрофии задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), увеличение ОТС и ИММЛЖ, указывали на процессы, инициированные АГ (см. табл. 3.6) [6; 89; 101]. С другой стороны, увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО соответственно) левого желудочка, наличие в полости перикарда жидкости в объеме, отличной от здоровых при еще сохранных параметрах глобальной систолической функции левого желудочка, указывают на ранние признаки ХСН [199; 200; 211].

Таблица 3.6 – Структурно-функциональные показатели сердца у гипертензивных больных первичным гипотиреозом и у здоровых

Показатели	Больные (n=95)	Здоровые (n=30)
Левое предсердие (см)	4,9±0,04 *	4,0±0,10
КДР ЛЖ (см)	5,0±0,07 *	4,7±0,06
КСР ЛЖ (см)	3,3±0,04	3,2±0,03
КДО ЛЖ (мл)	118,7±3,5 *	111,1±2,1
КСО ЛЖ (мл)	47,0±1,0 *	41,8±1,0
Толщина МЖП (см)	1,20±0,03 *	0,97±0,05
Толщина ЗСЛЖ (см)	1,19±0,07	0,88±0,04
ОТС	0,44±0,04 *	0,34±0,01
ИММЛЖ (г/м ²)	118,1±1,2 *	99,3±0,59
Фракция выброса, %	65,1±0,08	65,4±0,66
Сократимость (ΔS) ЛЖ, %	36,5±0,20	36,1±0,13
Объем жидкости в перикарде	70,8±1,28 *	15,2±1,36

Примечания: 1. КДР ЛЖ и КСР ЛЖ – конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка; * – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

При более детальном анализе частоты морфофункциональных изменений сердца у обследуемой категории больных (см. табл. 3.7), оказалось, что одним из доминирующих проявлений была относительная митральная недостаточность. Следует отметить, что минимальная митральная регургитация в своем большинстве является функциональной, а шумовая мелодия не улавливается человеческим ухом при аускультации. Умеренная митральная регургитация как правило хорошо выслушивается. Причиной последней могут быть как кардиосклеротические процессы (наряду с процессами утолщения и фиброзирования створок) [190] у обследованной категории больных, так и относительная недостаточность клапана за счет дилатации левого желудочка.

Таблица 3.7 – Частота отдельных параметров ЭхоКГ у гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Параметры ЭхоКГ	Абс. (%)
Утолщение /фиброз митрального клапана	39 (41,0%)
Митральная регургитация:	
- минимальная	60 (63,1%)
- умеренная	18 (18,9%)
- выраженная	5 (5,3%)
Дилатация левого предсердия	61 (64,2%)
Гипертрофия МЖП	69 (72,6%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	79 (83,1%)
Дилатация левого желудочка	6 (6,3%)
Диастолическая дисфункция	80 (84,2%)
Систолическая дисфункция	17 (17,8%)

При использовании цветного доплеровского сканирования мы использовали следующие критерии оценки степени регургитации [268-269]: минимальная – поток регургитации имеет небольшой диаметр на уровне створок митрального клапана и не достигает боковых стенок левого

предсердия. Его объем до 20% объема левого предсердия. Умеренная – поток на уровне створок шире и может достигать боковых стенок левого предсердия, занимая около 50-60 % объема предсердия. Тяжелая – характеризуется значительным потоком регургитации на уровне створок, который занимает практически весь объем предсердия и иногда заходит в устья легочных вен.

Считается, что основной причиной увеличения полости левого желудочка является тяжелый миокардиальный дистрофический процесс обусловленный гипотиреозом. В этом контексте глобальная систолическая дисфункция зарегистрирована только у 17,8 % больных. Выраженная митральная регургитация была зафиксирована в 5,3 % случаев.

Следует отметить, что среди данной категории пациентов преобладали признаки ГЛЖ (МЖП 72,6 % и ЗСЛЖ 83,1 %). Концентрическая ГЛЖ установлена у 45,3 % пациентов (см. табл. 3.8).

Таблица 3.8 – Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка	Абс (%)
Концентрическая гипертрофия	43 (45,3%)
Эксцентрическая гипертрофия	2 (2,1%)
Концентрическое ремоделирование	17 (17,9%)
Нормальная геометрия левого желудочка	15 (15,8%)

Вместе с тем, у 15,8 % имела место и нормальная геометрия, более свойственная больным с небольшим анамнезом болезни или компенсированном течении гипертензивного и тиреоидного синдромов. У 84,1 % пациентов имела место диастолическая дисфункция, которая при таком сочетании патологий (АГ + гипотиреоз) может быть обусловлена как процессами интерстициального фиброза [190] в результате глобального кардиосклероза, так и явлениями отека / набухания миокарда и гидроперикарда как следствие гипотиреоза.

Среди 80 (84,2 %) больных с выявленной диастолической дисфункцией, преобладающим вариантом явился I её тип – 77,5 % (см. табл. 3.9). Нарушение диастолической функции зачастую наблюдается раньше, чем снижение сократительной способности миокарда и может приводить к появлению клинических признаков ХСН даже в тех случаях, когда показатели фракции выброса, ударного объема, минутного объема крови и сердечный индекс еще не изменены.

Таблица 3.9 – Варианты диастолической дисфункции у гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Варианты диастолической дисфункции	Абс. (%)
Релаксационный	62 (77,5%)
Псевдонормальный	15 (18,7%)
Рестриктивный	3 (3,7%)

Примечание. В таблице представлен % по отношению к общему числу больных с диастолической дисфункцией по результатам ЭхоКГ-исследования (n=80).

При анализе нарушений ритма сердца у исследуемой категории больных оказалось, что присутствовали как суправентрикулярные, так и желудочковые нарушения ритма приблизительно в равной степени (см. табл. 3.10). Прогностически важной является выявленная 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 [3; 44], так и невозможности назначения именно в такой клинической ситуации β -адреноблокаторов и, особенно, амиодарона, усугубляющего и без того существующее угнетение продукции тиреоидных гормонов.

**Таблица 3.10 – Нарушения ритма у гипертензивных больных
первичным гипотиреозом**

Нарушения ритма	Абс. (%)
Частая наджелудочковая экстрасистолия (>30 в час)	36 (37,9%)
Пароксизмальная / персистирующая фибрилляция предсердий	29 (30,5%)
Частая мономорфная желудочковая экстрасистолия (>30 в час)	40 (42,1%)
Полиморфная желудочковая экстрасистолия	11 (11,6%)
Групповая желудочковая экстрасистолия	13 (13,7%)
Ранняя желудочковая экстрасистолия (R на T)	24 (25,3%)

Анализ параметров суточной вариабельности АД продемонстрировал увеличение не только среднесуточных значений систолического, но и диастолического давления при интенсивно низком пульсовом (табл. 3.11).

**Таблица 3.11 – Показатели суточной вариабельности АД у
обследованных лиц по результатам
суточного мониторингирования АД ($M \pm m$, мм рт. ст.)**

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Среднедневное систолическое АД	130,6 $\pm$ 2,4	169,0 $\pm$ 3,3*
Среднедневное диастолическое АД	85,2 $\pm$ 1,2	123,3 $\pm$ 1,7*
Среднедневное пульсовое АД	45,4 $\pm$ 1,3	37,2 $\pm$ 1,5*
Средне ночное систолическое АД	108,7 $\pm$ 3,0	179,7 $\pm$ 3,3*
Средненочное диастолическое АД	70,5 $\pm$ 1,2	133,3 $\pm$ 2,8*
Средненочное пульсовое АД	38,8 $\pm$ 1,1	40,7 $\pm$ 1,7*

Примечание. * – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

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 (табл. 3.12).

**Таблица 3.12 – Типы суточной вариабельности АД
у обследованных лиц (абс., %)**

Типы суточной вариабельности АД	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Dipper	28 (93,3%)	2 (2,1%) *
Non-dipper	2 (6,7%)	58 (61,0%) *
Over (hyper)-dipper	-	-
Night-peaker	-	35 (36,8%)

Примечание. * – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Патогенез АГ при гипотиреозе во многом остается неясным [35; 110; 117; 155]. Предполагается, что выраженное повышение сосудистого тонуса у больных гипотиреозом является неадекватной гемодинамической реакцией на уменьшение минутного объема кровообращения. Кроме того, важная роль в увеличении сосудистого сопротивления отводится мукоидному отеку и снижению эластичности сосудистой стенки артериол.

Установлено, что АГ, развившаяся вследствие гипотиреоза, характеризуется преимущественным повышением диастолического АД в связи с выраженным увеличением ОПСС, величина которого статистически достоверно превосходила величину показателя у здоровых людей ($1233,9 \pm 3,40$ против $913,8 \pm 3,29$ $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ соответственно, $p < 0,05$).

Учитывая особенности рассматриваемой патологии, следует понимать, что поражение артерий носит сложный и разносторонний характер. Мы провели сонографическое и доплерографическое исследование кровотока по магистральным артериям шеи, что представлено в таблице 3.13.

Оказалось, что 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 по сравнению со здоровыми лицами также имеет достоверное утолщение (все $p < 0,05$).

**Таблица 3.13 – Степень стеноза брахиоцефальных артерий
у обследованных лиц**

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Степень стеноза общей сонной артерии, %	8,3±0,1	26,3±0,5*
Толщина интима-медиа общей сонной артерии, мм	0,12±0,01	0,99±0,02*
Степень стеноза внутренней сонной артерии, %	6,2±0,1	29,8±0,5*
Толщина интима-медиа внутренней сонной артерии, мм	0,09±0,01	0,81±0,02*

Примечание. * – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Оценить 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 неинвазивные методы исследования, базирующиеся на морфологическом исследовании интимы и определении содержания маркеров сосудистого ремоделирования [15].

В нашем исследовании у больных установлен повышенный уровень ОХ, и ХС ЛПНП статистически достоверно отличающийся от здоровых (см. табл. 3.14).

**Таблица 3.14 – Сывороточный уровень общего холестерина и
триглицеридов крови у обследованных лиц**

Уровни	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
ОХ (ммоль/л)	4,35 ± 1,40	6,8 ± 0,07 *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,40±0,28	2,87 ± 0,40 *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,19 ± 0,24	1,18±0,15
Триглицериды (ммоль/л)	0,8±0,02	1,1±0,05*

Примечание. * – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

При этом сывороточная концентрация ТГ была увеличена не существенно, хотя также статистически достоверно, как и ОХ. 94,7% больных имели ПА тип гиперлипидемии.

В ряде сообщений, у больных гипотиреозом и АГ отмечается сниженное содержание в крови альдостерона и ренина, что свидетельствует о гипорениновом характере АГ [74; 110; 117; 138]. Согласно нашим данным, активность ренина плазмы и ангиотензина у больных была статистически достоверно ниже, чем у здоровых. Кроме того, у больных определялся достоверно более высокий уровень адреналина и норадреналина, возможно, являющиеся компенсаторно более высокими за счет торможения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (табл. 3.15). Уровень альдостерона при этом не изменялся по сравнению с группой контроля. Изучение сывороточных концентраций натрия и калия выявило признаки гипернатриемии

Таблица 3.15 – Сравнительная характеристика уровня ряда изученных гормонов и электролитов у обследованных лиц

Параметры	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Ренин плазмы, МЕ/мл	4,6 ± 0,1	2,5 ± 0,2 *
Ангиотензин-2 плазмы, пмоль/л	70,4 ± 0,3	64,0 ± 0,7 *
Альдостерон плазмы, пмоль/л	169,0 ± 1,8	171,0 ± 1,9
Адреналин мочи, мкг/сутки	11,4 ± 0,5	16,0 ± 0,3 *
Норадреналин мочи, мкг/сутки	30,7 ± 0,6	37,1 ± 0,2 *
Натрий, ммоль/л	130,6 ± 0,1	142,5 ± 0,2 *
Калий, ммоль/л	4,2 ± 0,02	4,5 ± 0,08

Примечание. * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Эндотелиальная дисфункция играет главенствующую роль в процессах формирования гипертензивного синдрома при гипотиреозе, а показатели, характеризующие спастические реакции и являющиеся маркерами сосудистого повреждения (тромбоксан А2 и эндотелин-1) у больных

достоверно превышают референтные значения у здоровых. При этом концентрация маркера сосудистой вазодилатации – оксида азота достоверно снижена (табл. 3.16).

Таблица 3.16 – Сравнительная характеристика маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных лиц

Маркеры эндотелиальной дисфункции	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Эндотелин-1, пг/мл	3,9±0,03	6,8±0,02*
Тромбоксан А2, нг/мл	9,2±0,07	12,4±0,06*
Оксид азота, мкмоль/л	12,0±0,01	4,9±0,03*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

3.2 Характеристика тиреоидного синдрома

Клиническая картина гипотиреоза многолика (отдельно взятые симптомы неспецифичны) и определяется сниженным уровнем тиреоидных гормонов в крови в сочетании с компенсаторными реакциями со стороны других органов и систем. У пожилых больных клиническая картина часто стёртая и, поэтому, в таких случаях, диагностика гипотиреоза может быть основана только на лабораторных критериях [102].

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 %) (см. табл. 3.17).

Таблица 3.17 – Клинические проявления тиреоидного синдрома у гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Клинические проявления	Абс(%)
Утомляемость	60(63,1%)
Рассеянность	29(30,5%)

Продолж.табл.3.17

Отечность языка/увеличение губ и языка	16(16,8%)
Параорбитальные отеки	28(29,4%)
Отсутствие жалоб	7(7,4%)
Запоры	22(23,1%)
Депрессия	59(62,1%)
Снижение памяти	48(50,5%)
Зябкость	34(35,8%)
Увеличение массы тела	69(72,6%)
Сухость кожи	23(24,2%)
Гипотермия	10(10,5%)

Пальпаторно у 75,8% определялась мягкая консистенция щитовидной железы, у 94,7 % она была легко подвижной, у 40,0 % – уменьшенной в размерах, у 30,5 % – увеличена, у 29,5 % – нормальных размеров (см. табл. 3.18).

Таблица 3.18 – Пальпаторные сведения у гипертензивных больных первичным гипотиреозом (абс., %)

Пальпаторные сведения	Больные (n=95)
Расположение железы атипичное	7 (7,4%)
Консистенция мягкая	72 (75,8%)
Консистенция плотная	23 (24,2%)
Железа подвижная	90 (94,7%)
Железа спаянная или неподвижная	5 (5,3%)
Железа уменьшена	38 (40,0%)
Железа увеличены	29 (30,5%)
Железа в норме	28 (29,5%)
Железа болезненная	6 (6,3%)
Узловые образования	18 (18,9%)

Уровень ТТГ крови в среднем у больных равнялся $7,51 \pm 0,09$ мЕд/л и соответствовал среднетяжелому течению болезни. При этом, уровень Т3 и Т4 были достоверно ниже группы здоровых (см. табл. 3.19).

Таблица 3.19 – Гормоны щитовидной железы у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
ТТГ, мЕд/л	$1,88 \pm 0,03$	$7,51 \pm 0,09^*$
Т3 св., нг/л	$4,50 \pm 0,07$	$2,46 \pm 0,02^*$
Т4 св., мкмоль/л	$15,05 \pm 0,11$	$9,3 \pm 0,08^*$
Антитела к тиреоглобулину, Ед/л	$12,2 \pm 1,16$	$206,1 \pm 2,44^*$
Антитела к тиреопероксидазе, Ед/л	$6,9 \pm 0,05$	$709,7 \pm 2,20^*$

Примечание. * - различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Разительное превосходство антител в сыворотке крови больных (антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) (см. табл. 3.19) указывает на активный аутоиммунный воспалительный процесс в щитовидной железе.

В настоящее время ультразвуковое исследование занимает одно из центральных мест среди других методов диагностики благодаря неинвазивности, высокой информативности, скорости выполнения, возможности неоднократного повторения без вреда для здоровья пациента. Данное исследование не несёт лучевой нагрузки, безопасно, не вызывает повреждения тканей. Его можно выполнять беременным и детям. Специальной подготовки для проведения ультразвукового исследования щитовидной железы не требуется. Эхографическое исследование щитовидной железы позволяют определить ее локализацию, объём, оценить структуру ткани, обнаружить и определить размеры и структуру узловых образований (солидный узел, киста).

В нашем исследовании суммарный объем щитовидной железы оказался сниженным по сравнению с группой контроля ($19,0 \pm 1,29$ против $22,7 \pm 1,33$, $p < 0,05$), что наряду с уменьшением органа в размерах при непосредственном

исследовании больных, указывает на превалирование в эту фазу болезни склеротических процессов с замещением активной паренхимы фиброзной тканью. Результатом такого диффузного фибротического процесса и является уменьшение размеров органа и сниженная его функция.

ГЛАВА 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛЛАТОВ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ С СОСТОЯНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

4.1 Взаимосвязь гомоцистеина и фоллатов с состоянием функции щитовидной железы

В подавляющем большинстве проспективных исследований была показана негативная взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [120; 220]. Уровень гомоцистеина является независимым предиктором риска острого инфаркта миокарда, причем величина его тем больше, чем выше его концентрация в крови [275]. При каждом увеличении концентрации гомоцистеина в крови на 5 мкмоль/л, риск ИБС возрастал у мужчин в 1,6 раза и у женщин – в 1,8 раз [191].

Пороговым уровнем гомоцистеина, отражающим повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний является концентрация его в крови, превышающая 12,5 мкмоль/л [120]. При превышении указанной концентрации относительный риск увеличивается в 2,6 раза. Толщина слоя интима-медия достоверно и независимо от других факторов риска коррелирует с уровнем гомоцистеина крови. Сегодня уровень С-реактивного белка и гомоцистеина рассматривают с позиции предикторов сердечно-сосудистой патологии и возникновения опасных для жизни осложнений. Высказывается предположение, что негативное влияние гомоцистеина на развитие сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено его воздействием на процессы тромбоагрегации [126].

В последние годы проблема реаклюзии коронарных шунтов приобрела новое значение с позиции гипергомоцистеинемии, поскольку рестеноз после ангиопластики, шунтирующих операций и стентирования протекает при

участии механизмов, связанных с дисфункцией эндотелия, усилением продукции провоспалительных медиаторов и факторов роста, усилением миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [136]. Поэтому гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве независимого фактора коронарного атеросклероза [276].

На рисунке 4.1 представлены основные факторы развития сердечно-сосудистой патологии, среди которых присутствует гипотиреоз и гомоцистеин.

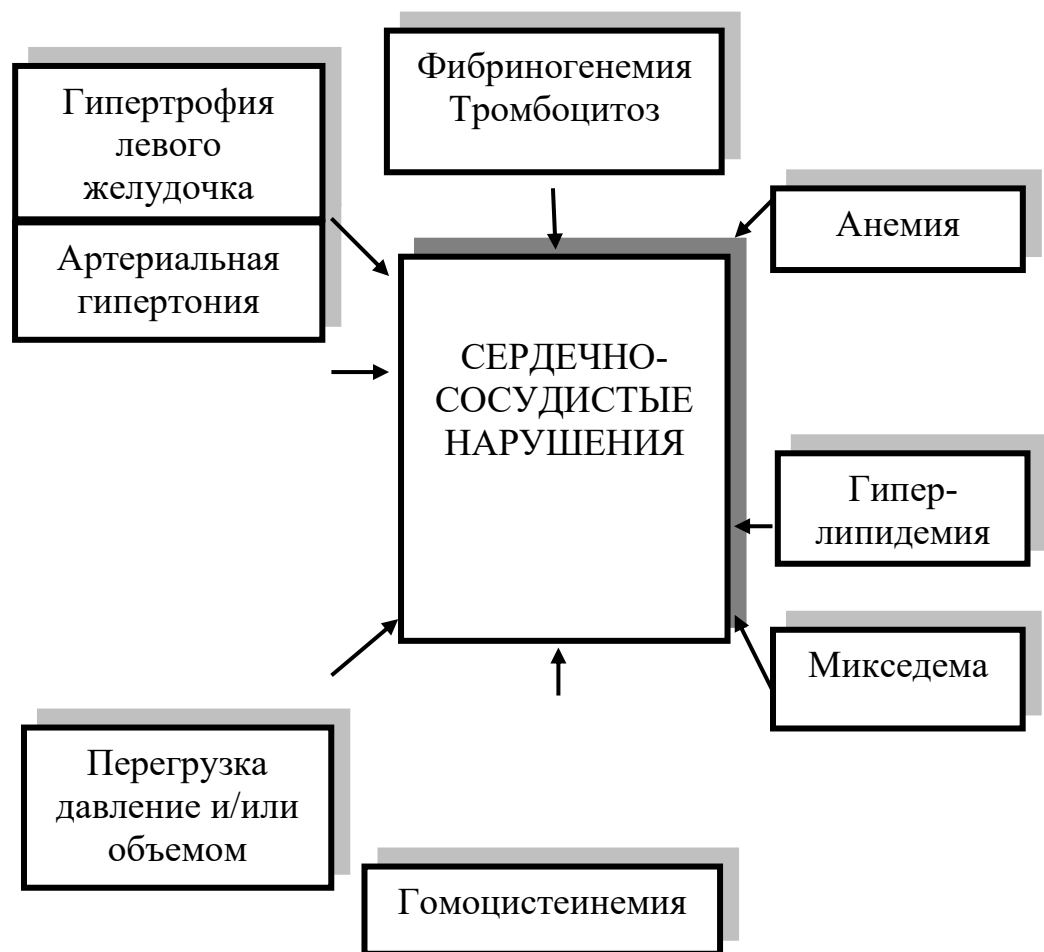


Рисунок 4.1– Факторы развития сердечно-сосудистых нарушений.

Заслуживает внимания тот факт, что гипергомоцистеинемия увеличивает риск тромбообразования не только при сочетании с другими потенциально тромбоопасными наследуемыми или приобретенными факторами, но и в их отсутствие. В развитии артериальных тромбозов при гипергомоцистеинемии

решающее значение, вероятно, имеют другие тромбоопасные факторы, активизируемые на фоне возрастания уровня гомоцистеина.

В нашем исследовании установлено, что уровень гомоцистеина у гипертензивных больных первичным гипотиреозом ($44,9 \pm 1,28$ мкмоль/л) статистически достоверно превосходил его концентрацию у здоровых лиц ($27,5 \pm 1,17$ мкмоль/л), $p < 0,05$.

Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и бессимптомным дефицитом витаминов группы В и развитием анемического синдрома при первичном гипотиреозе, побудил нас продолжить изучение данного направления.

Известно, что тиреоидные гормоны оказывают влияние и непосредственно на эритроциты. Они повышают образование 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, что смещает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, снижая сродство кислорода к эритроцитам, и, следовательно, улучшают оксигенацию тканей [91]. По приблизительным оценкам, около 25-50% пациентов с гипотиреозом страдают анемией. В последние годы имеется тенденция к снижению (?) этого показателя, что, вероятно, связано с уменьшением числа случаев тяжелого или длительно не компенсированного гипотиреоза [109]. С другой стороны, снижение объема циркулирующей плазмы у таких пациентов может скрывать снижение массы эритроцитов [40]. С третьей стороны, увеличение гомоцистеина в ответ на снижение тиреоидных гормонов, приводит к еще более выраженному дефициту кобаламина и витаминов группы В.

Анемия при гипотиреозе обусловлена угнетением эритропоэза, так как концентрация эритропоэтина в сыворотке крови больных снижена, а костный мозг — гипоцеллюлярный. Пролиферация эритробластов, измеряемая включением НЗ-тимидина в ДНК эритробласта, снижена, как и инкорпорация железа в клетки-предшественники эритроцитов [102]. У таких пациентов обычно имеются достаточный запас железа и уровень сывороточного железа, концентрация витамина В12 и фолиевой кислоты, нормальная продолжительность жизни эритроцитов. Анемия в таких случаях —

нормохромная, нормоцитарная или незначительно макроцитарная и регрессирует самостоятельно после лечения тиреоидными гормонами [114]. В проведенных ранее исследованиях у пациентов с гипотиреозом выявляли низкую концентрацию 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов, который влияет на транспорт кислорода в эритроцитах, изменяя кривую диссоциации оксигемоглобина влево, и, таким образом, уменьшает высвобождение кислорода из гемоглобина [116]. Такого рода изменения согласуются с уменьшением потребностей тканей в кислороде при гипотиреозе. Следовательно, анемия у пациентов с гипотиреозом в некоторой степени может носить физиологический характер как результат снижения потребности в кислороде периферических тканей при снижении активности метаболизма. У некоторых пациентов с гипотиреозом имеется железодефицитная анемия. Ее причиной может быть низкая всасываемость железа, обусловленная гипохлоргидрией. В экспериментах на тиреоидэктомизированных крысах было показано, что всасываемость железа в желудочно-кишечном тракте животных снижена, однако этот показатель увеличивался в ответ на лечение тиреоидными гормонами. Вероятно, поэтому у пациентов с гипотиреозом и низкой концентрацией железа в крови концентрация гемоглобина увеличивается в ответ на лечение тиреоидными гормонами, но более значимое увеличение отмечают в ответ на комбинированное лечение препаратами железа и тиреоидными гормонами [270]. Приблизительно у 10% пациентов с гипотиреозом при аутоиммунном тиреоидите выявляют пернициозную анемию и, наоборот, почти у 12% пациентов с пернициозной анемией имеется манифестный гипотиреоз, а у 15% – субклинический гипотиреоз, целесообразно проводить скрининг на гипотиреоз среди пациентов с пернициозной анемией. Такие пациенты должны получать лечение и тиреоидными гормонами, и витамином В12 [102].

Гипотиреоз может изменять функцию тромбоцитов, увеличивая аденозиндифосфат и коллагениндуцированную агрегацию. Это может быть связано с увеличением в тромбоцитах киназы легких цепей миозина, которая

увеличивает активность сокращающих протеинов тромбоцитов. С другой стороны, у пациентов с гипотиреозом агрегация тромбоцитов ослаблена, что, видимо, связано с низкой активностью в плазме фактора VIII [29].

У некоторых пациентов с гипотиреозом наблюдают такие проблемы гемостаза, как легкое появление синяков, увеличение времени кровотечения после стоматологических и других процедур или незначительных повреждений, меноррагии [24]. Наиболее стойким изменением свертывающей системы крови у пациентов с гипотиреозом является уменьшение в плазме концентрации фактора свертывания VIII и увеличение частичного тромбопластинового времени [27]. Геморрагический синдром полностью обратим при лечении тиреоидными гормонами, уровни факторов свертывания также восстанавливаются, что является главным диагностическим критерием приобретенного синдрома.

Развитие анемии у такой категории больных может явиться одним из важных механизмов формирования как диастолических нарушений миокарда, так и способствовать появлению суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца.

Мы проанализировали частоту явного и скрытого (латентного) дефицита железа и витаминов группы В (см. табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Основные причины анемии / скрытого дефицита железа витамина В9 / В12 у гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Причины анемического синдрома	Больные (n=95)
Дефицит железа	27 (28,4%)
В9/В12 дефицит	13 (13,6%)
Бессимптомный (скрытый) дефицит железа и/или витамина В9/В12	49 (51,6%)

Оказалось, что у 28,4 % больных имел место дефицит железа, наиболее вероятно, индуцированный нарушением процессов всасывания (хронический

атрофический гастрит, энтерит). У 13,6 % выявлен дефицит витамина В9 и/или В12. Однако гораздо больше пациентов имели скрытый и, поэтому, клинически не значимый дефицит этих веществ.

Практически половина (51,6%) обследованных имела 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 предположение подтверждено изучением абсолютного содержания сывороточного железа крови и витаминов группы В (см. табл. 4.2), которое продемонстрировало низкие концентрации всех перечисленных веществ относительно уровня у здоровых.

Таблица. 4.2 – Содержание фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови у обследованных лиц

Содержание	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Фолиевая кислота, мкг/л	5,58±1,35	4,22±0,03*
Витамин В12, пг/л	490,7±3,9	420,4±3,70*
Сывороточное железо, ммоль/л	12,70±1,81	7,5±1,60*

Примечание. * - различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

4.2 Взаимосвязь морфометрических параметров эритроцитов с состоянием функции щитовидной железы

Вклад анемии и субклинического дефицита факторов кроветворения с развитием гиперфибриногенемии, гипернатриемии, гипергомоцистеинемии и дислипидемий в формирование поражения миокарда (развитие диастолической и/или систолической дисфункции левого желудочка,

гипертрофических процессов, нарушения ритма сердца и проводимости)и артерий (мукозное набухание эндотелия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов, атеросклероз)представляется нам абсолютно патогенетически обоснованным. Низкий уровень гемоглобина, аномальные (чаще крупные) размеры эритроцитов (макроцитоз) ведет к нарушению не только микроциркуляторных процессов, но и непосредственных механизмов, принимающих участие в функционировании сердца, а также к дополнительному нарушению системных обменных процессов в миокарде. Гиперхолестеринемия при этом является полиэтиологическим синдромом, связанным с множеством других факторов (двигательная активность, питание, ожирение, объем эпикардального жира и т.д). Некоторые из перечисленных факторов и описанных ранее механизмов уже рассматриваются в качестве новых маркеров сердечно-сосудистого риска при гипотиреозе.

Нами изучены морфометрические показатели эритроцитов. Оказалось, что у пациентов с первичным гипотиреозом формируется макроцитарный тип кроветворения, характеризующийся крупными размера клеток (см. табл. 4.3).

Таблица. 4.3 – Морфометрические показатели эритроцитов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Показатели эритроцитов	Здоровые (n=30)	Больные (n=95)
Средний объем эритроцитов, fL	94,0±1,23	111,7±1,41*
Распределение эритроцитов по ширине, %	20,8±1,49	27,5±1,50*

Примечание. * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

ГЛАВА 5

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО И ТИРЕОИДНОГО СИНДРОМОВ В ПРОЦЕССЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Сегодня является общепризнанным, что АГ при гипотиреозе может быть двух типов: непосредственно связанной с гипотиреозом или быть сопутствующим самостоятельным заболеванием – гипертонической болезнью (ГБ) [16; 64]. Различия этих состояний базируются на анамнестических указаниях – повышение АД до выявления гипотиреоза указывает на наличие ГБ. Кроме того, при высокой гипертензии, назначение только заместительной терапии тиреоидными гормонами невозможно без адекватной гипотензивной терапии. Поскольку течение сочетанной кардиоэндокринной патологии, коими являются ГБ и гипотиреоз, не представляет особого интереса, как в связи с достаточной изученностью проблемы, так и разработанными принципами терапии таких больных [78]. В этом контексте, целесообразно напомнить, что в данном исследовании принимали участие пациенты, у которых АГ развилась вторично, т.е. уже на фоне исходно существовавшего гипотиреоза.

Мы проанализировали динамику жалоб больных на фоне использования двух режимов терапии на этапах наблюдения (см. табл. 5.1). Оказалось, что частота головной боли в группах наблюдения между 1-м и 2-м этапами сократилась на 6,2 % и 14,9 % соответственно. Частота боли в прекардиальной области также уменьшилась, но на 4,2 % и 10,6 % соответственно. Частота ощущений перебоев в работе сердца в группах больных уменьшилась на 2,1 % и 6,4 % соответственно. Не изменилась частота одышки при нагрузке и бессимптомных пациентов.

**Таблица 5.1 – Динамика жалоб гипертензивных больных
первичным гипотиреозом на этапах обследования**

Жалобы	Этапы	Больные	
		группа 1 I – (n=48) II – (n=48) III – (n=38)	группа 2 I – (n=47) I – (n=47) III – (n=43)
Головная боль	I	42 (87,5%)	42 (89,4%)
	II	39 (81,3%) ³	35 (74,5%) ^{1 3}
	III	19 (50,0%) ^{2 4}	12 (27,9%) ^{1 2 4}
Прекардиальная боль	I	26 (54,2%)	27 (57,4%)
	II	24 (50,0%) ³	22 (46,8%) ³
	III	15 (39,5%) ^{2 4}	7 (16,3%) ^{1 2 4}
Перебои в работе сердца	I	19 (39,6%)	20 (42,6%)
	II	18 (37,5%)	17 (36,2%) ³
	III	11 (28,9%) ^{2 4}	6 (13,9%) ^{1 2 4}
Отсутствие жалоб	I	14 (29,2%)	14 (29,8%)
	II	14 (29,2%)	14 (29,8%)
	III	16 (42,1%)	20 (46,5%) ^{1 2 4}
Одышка при физической нагрузке и/или утомляемость	I	12 (25,0%)	12 (25,5%)
	II	12 (25,0%)	12 (25,5%)
	III	10 (26,3%)	7 (16,3%) ^{1 2 4}

Примечания:

1. В таблице представлен % от численности больных в каждой из групп на этапах обследования; 2. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 3. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны, для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

Различия симптомов между 1-м и 3-м этапом касались, прежде всего, головной боли, частота которой значительно редуцировала, причем это наблюдалось как на фоне традиционного только медикаментозного лечения в группе 1, так и при комбинированной терапии с ГГТ (группа 2). Вместе с тем, если в группе 1 редукция между 1-и 3-м этапом равнялась 37,5 %, то в группе 2 – 61,5 %, а разница на 2-м этапе между группами составила 22,1 %.

Редукция частоты прекардиальной боли составила в группах наблюдения 14,7 % и 41,4 % соответственно, а между группами на 2-м этапе наблюдения различия составили 23,2 %.

Разница между показателями ощущений перебоев в работе сердца в группах между 1-м и 3-м этапами равнялась 10,7 % и 28,7 % соответственно, а по результатам лечения на 3-м этапе обследования – 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 на 3-м этапе обследования различия между группами равнялись 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 анализе результатам влияния двух режимов лечения на частоту ЭКГ признаков в ходе 10-ти дневного лечения оказалось, что во 2-ой группе в отличие от 1-ой установлена тенденция снижения частоты суправентрикулярной экстрасистолии, а также суправентрикулярно-вентрикулярной, синдрома удлиненного интервала QT, гипертрофии / перегрузки левого предсердия, ФП, отрицательных зубцов Т и депрессии сегмента ST (см. табл. 5.2).

**Таблица 5.2 – Динамика ЭКГ-изменений у гипертензивных больных
первичным гипотиреозом на этапах обследования**

ЭКГ-изменения	Этапы	Больные	
		группа 1	группа 2
		(n=48)	(n=47)
		(n=48)	(n=47)
		(n=38)	(n=43)
Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия	I	5 (10,4%)	5 (10,6%)
	II	5 (10,4%)	4 (8,5%)
	III	3 (7,9%)	3 (6,9%)
Вентрикулярная экстрасистолическая аритмия	I	12 (25,0%)	12 (25,5%)
	II	11 (22,9%)	12 (25,5%)
	III	7 (18,4%) ²⁴	4 (9,3%) ^{1 2 4}
Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия	I	34 (70,8%)	33 (70,2%)
	II	33 (68,7%)	30 (63,8%) ^{1 3}
	III	25 (65,8%) ^{2 4}	20 (46,5%) ^{1 2 4}
Блокада левой ножки пучка Гиса	I	6 (12,5%)	7 (14,9%)
	II	6 (12,5%)	7 (14,9%)
	III	6 (15,8%)	7 (16,3%)
Синдром удлинения синдром интервала Q-T	I	15 (31,3%)	14 (29,8%)
	II	15 (31,3%)	13 (27,7%)
	III	10 (26,3%) ²⁴	6 (13,9%) ^{1 2 4}
Блокада правой ножки пучка Гиса	I	2 (4,2%)	2 (4,3%)
	II	2 (4,2%)	-
	III	1 (2,6%)	-
ГЛЖ	I	28 (58,3%)	28 (59,6%)
	II	28 (58,3%)	28 (59,6%)
	III	20 (52,6%) ^{2 4}	17 (39,5%) ¹²⁴

Продолж.табл.5.2

Брадикардия	I	44 (91,7%)	44(93,6%)
	II	40 (83,3%) ³	33(70,2%) ¹³
	III	12 (31,6%) ²⁴	8(18,6%) ¹²⁴
Низковольтная ЭКГ	I	19 (39,6%)	20 (42,5%)
	II	18 (37,5%) ³	16 (34,0%) ³
	III	8 (21,0%) ²⁴	5 (11,6%) ¹²⁴
Гипертрофия / дилатация / перегрузка левого предсердия	I	18 (37,5%)	18 (38,3%)
	II	18 (37,5%)	17 (36,2%)
	III	16 (42,1%)	12 (27,9%) ¹²⁴
Патологические зубцы Q	I	13 (27,1%)	14 (29,8%)
	II	13 (27,1%)	1 (29,8%)
	III	11 (28,9%) ⁴	11 (25,6%) ²⁴
Фибрилляция предсердий	I	20 (41,7%)	19 (40,4%)
	II	20 (41,7%)	18 (38,3%)
	III	15 (39,5%) ²⁴	12 (27,9%) ¹²⁴
Негативные зубцы Т	I	8 (16,7%)	8 (17,0%)
	II	8 (16,7%)	6 (12,8%) ³
	III	4 (10,5%) ²⁴	1 (2,3%) ¹²⁴
Депрессия сегмента ST	I	3 (6,3%)	3 (6,4%)
	II	3 (6,3%)	2 (4,3%)
	III	2 (5,3%)	1 (2,3%) ²

Примечания:

1. В таблице представлен % от численности больных в каждой из групп на этапах обследования; 2. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 3. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны, для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

Для таких показателей, как: брадикардия и низковольтная ЭКГ редукция в группе 2 была статистически достоверной ($p < 0,05$). Наибольший регресс при сравнении двух групп наблюдения был характерен для суправентрикулярно-вентрикулярной экстрасистолии, блокады правой ножки пучка Гиса, брадикардии.

При динамическом изучении нарушений сердечного ритма оказалось, что недостоверная редукция частоты суправентрикулярной экстрасистолии в группах больных между 1-м и 3-м этапами составила 2,5 % и 3,7 % соответственно, а различия между группами на 3-м этапе обследования равнялась 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% ($p < 0,05$). 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 % ($p < 0,05$). 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% ($p < 0,05$). 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 % ($p < 0,05$). 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% ($p < 0,05$).

Высоко достоверно ($p < 0,01$) 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 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 [236]. В группе 2, напротив, была достигнута обратная статистически значимая реверсия величины этого показателя на 10,4 %. Между группами по результатам 12 месячного лечения получены статистически достоверные различия (14,2%) ($p < 0,05$). Происхождение патологических зубцов Q на ЭКГ при гипотиреозе во многом обусловлено болевыми или безболевыми инфарктами миокарда. Вместе с тем, возможно развитие 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 межуточной ткани. Именно статистически не достоверное ($p > 0,05$) снижение частоты данного признака и происходило в группе 2 на 4,2 %. При этом в группе 1 частота данного признака не достоверно ($p > 0,05$) выросла на 1,8 %.

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 частоты ФП на 2,2 %, то в группе 2 редукция показателя была высоко достоверной – на 12,5 %, а по результатам исследования на 2-м этапе исследования достоверные различия между группами равнялись 11,6% ($p < 0,05$).

Негативные зубцы T на ЭКГ являются классическим проявлением вторичной гипотиреозной кардиомиопатии. Как правило, на фоне адекватного лечения и коррекции тиреоидного гомеостаза, происходит самопроизвольная редукции 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 %.

Важным моментом является оценка динамики состояния сегмента ST и зубца Т по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, что представлено в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Динамика изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т у гипертензивных больных первичным гипотиреозом по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ на этапах обследования

ЭКГ-изменения	Этапы	Больные	
		группа 1	группа 2
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	I	55,7±3,28	56,2±3,10
	II	54,2±2,88	50,2±2,54 ¹³
	III	41,3±3,85 ²⁴	33,2±3,25 ¹²⁴
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, минуты	I	70,0±2,06	70,3±2,24
	II	66,1±1,96 ³	53,2±2,05 ¹³
	III	50,6±2,90 ²⁴	23,3±2,48 ¹²⁴
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	I	28,0±1,20	28,6±1,16
	II	24,2±1,33 ³	20,1±1,80 ¹³
	III	12,6±1,09 ²⁴	7,7±1,33 ¹²⁴
Глубина снижения сегмента ST, мм	I	2,89±0,04	2,91±0,03
	II	2,66±0,02 ³	1,98±0,04 ¹³
	III	2,20±0,05 ²⁴	0,50±0,06 ¹²⁴

Примечания: 1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны, для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

При анализе и сравнении данных в течение первых 10-ти дней (этапы 1-2) лечения отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение всех показателей в группе 2, причем интенсивность их уменьшения значимо превосходила аналогичные значения в группе 1. Указанные достоверные различия между группами указывают на присутствие у ГГТ антиишемического эффекта. Это касается как выраженности атероматозного коронарного проявления, так и вторичной миокардиодистрофии, обусловленной декомпенсацией тиреоидного обмена.

При сопоставлении результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ между 1-м и 3-м этапами обследования, суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST в группах наблюдения статистически достоверно ($p < 0,05$) снизилось на 14,4 и 23,0 соответственно. При этом на финальном этапе обследования были получены также статистически достоверные различия между группами, составившие 8,1.

Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST статистически достоверно ($p < 0,05$) снизилась в группах больных – на 19,4 и 47,0 минут соответственно, а по результатам лечения статистически высоко достоверные различия между группами равнялись 27,3 минут. Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST уменьшилась на 15,4 и 20,9 минут соответственно, а по результатам лечения на этапе 2 получены высоко достоверные различия (4,9 минуты) в пользу представителей группы 2.

Глубина негативного зубца T статистически достоверно снизилась на 0,89 и 2,41 мм соответственно, а по результатам лечения между группами получены достоверные различия (1,7 мм).

Динамика объема перикардального выпота представлена в таблице 5.4. По результатам 10-ти дневного этапа лечения отмечена тенденция снижения минимального количества ликвора в полости перикарда, причем в равной степени в обеих группах.

Таблица 5.4 – Динамика частоты категорий пациентов в зависимости от объема перикардального выпота у гипертензивных больных первичным гипотиреозом на этапах обследования

Категории	Этапы	Больные	
		группа 1 (n=48) (n=48) (n=38)	группа 2 (n=47) (n=47) (n=43)
Минимальное (незначительное) количество	I	18 (37,5%)	18 (41,9%)
	II	17 (35,4%)	17 (36,2%)
	III	7 (18,4%) ^{2 4}	1 (2,3%) ^{1 2 4}
Умеренное	I	4 (8,3%)	5 (10,6%)
	II	4 (8,3%)	5 (10,6%)
	III	-	-
Большое	I	1 (2,1%)	1 (2,1%)
	II	1 (2,1%)	1 (2,1%)
	III	-	-

Примечания:

1. В таблице представлен % от численности больных в каждой из групп на этапах обследования;

2. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

3.¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны, для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

При сравнении полученных данных между 1-м и 3-м этапами обследования, частота минимального объема перикардальной жидкости в группе 1 снизилась с 37,5 % до 18,4 % (различия 19,1 % статистически достоверны, $p < 0,05$). В группе 2 редукция между этапами наблюдения была

высоко достоверной – с 41,9 % до 2,3 % (различия 39,6 %, $p < 0,01$). При этом, различия на финальном этапе исследования между группами были высоко достоверными и равнялись 16,1 % ($p < 0,01$). Представленные данные свидетельствуют о практически полном исчезновении жидкости из полости перикарда. При этом пациентов с умеренным и большим количеством жидкости на этапе 2 не было.

В таблице 5.5 представлены базовые параметры трансторакальной ЭхоКГ в динамике наблюдения.

Таблица 5.5 – Динамика структурно-функциональных показателей сердца у гипертензивных больных первичным гипотиреозом на этапах обследования и у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
ЛПр (см)	I	$5,0 \pm 0,03^5$	$4,9 \pm 0,02^5$	$4,0 \pm 0,10$
	II	$5,0 \pm 0,04^5$	$4,9 \pm 0,02^5$	
	III	$5,3 \pm 0,02^5$	$4,9 \pm 0,01^{15}$	
КДР ЛЖ (см)	I	$5,1 \pm 0,03^5$	$4,9 \pm 0,04$	$4,7 \pm 0,06$
	II	$5,1 \pm 0,05^5$	$4,9 \pm 0,06$	
	III	$5,4 \pm 0,04^{25}$	$5,0 \pm 0,08^5$	
КСР ЛЖ (см)	I	$3,2 \pm 0,03$	$3,3 \pm 0,05$	$3,2 \pm 0,03$
	II	$3,2 \pm 0,05$	$3,3 \pm 0,03$	
	III	$3,5 \pm 0,02$	$3,3 \pm 0,04$	
КДО ЛЖ (мл)	I	$118,0 \pm 3,1^5$	$118,9 \pm 3,6^5$	$111,1 \pm 2,1$
	II	$117,2 \pm 3,5^5$	$118,0 \pm 3,0^5$	
	III	$121,5 \pm 3,3^{245}$	$119,0 \pm 3,5^{15}$	
КСО ЛЖ (мл)	I	$46,6 \pm 0,9^5$	$47,2 \pm 1,2^5$	$41,8 \pm 1,0$
	II	$46,2 \pm 0,7^5$	$47,0 \pm 1,5^5$	
	III	$47,9 \pm 0,8^5$	$47,3 \pm 1,1^5$	

Продолж.табл.5.5

ТМЖПД (см)	I	$1,18 \pm 0,02^5$	$1,21 \pm 0,05^5$	$0,97 \pm 0,05$
	II	$1,18 \pm 0,01^5$	$1,20 \pm 0,03^5$	
	III	$1,35 \pm 0,03^{245}$	$1,24 \pm 0,08^{15}$	
ТЗСЛЖД (см)	I	$1,18 \pm 0,06^5$	$1,20 \pm 0,05^5$	$0,88 \pm 0,04$
	II	$1,19 \pm 0,05^5$	$1,20 \pm 0,02^5$	
	III	$1,33 \pm 0,07^{245}$	$1,24 \pm 0,04^{15}$	
ИММЛЖ (г/м ²)	I	$117,6 \pm 1,6^5$	$118,4 \pm 1,9^5$	$99,3 \pm 0,59$
	II	$117,2 \pm 1,2^5$	$118,1 \pm 1,8^5$	
	III	$122,5 \pm 0,5^{245}$	$120,0 \pm 1,1^{125}$	
ФВ, %	I	$65,0 \pm 0,16$	$65,6 \pm 0,13$	$65,4 \pm 0,66$
	II	$65,1 \pm 0,19$	$65,3 \pm 0,18$	
	III	$59,3 \pm 0,10^{245}$	$63,2 \pm 0,09^{125}$	
ΔS , %	I	$36,0 \pm 0,13$	$36,8 \pm 0,18$	$36,1 \pm 0,13$
	II	$36,1 \pm 0,10$	$36,2 \pm 0,08$	
	III	$33,1 \pm 0,15^{25}$	$35,5 \pm 0,24^1$	
Объем жидкости в перикарде	I	$70,2 \pm 1,11^5$	$70,9 \pm 1,20^5$	$15,2 \pm 1,36$
	II	$67,9 \pm 1,24^5$	$50,3 \pm 1,19^{135}$	
	III	$29,2 \pm 1,32^{245}$	$15,1 \pm 1,78^{124}$	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁵ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Размеры левого предсердия являются довольно тонким, а во многих случаях, ранним маркером процессов миокардиального ремоделирования у

больных АГ [160; 225]. Так, если в группе 1 размер левого предсердия за 12 месяцев увеличился в среднем на 0,3 см, то в группе 2 – динамики не было.

Эти данные свидетельствуют как о продолжающихся процессах фиброзирования ткани предсердий в результате гипертонических, ишемических и атеросклеротических процессов, приводящих к дилатации. 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 систоло-диастолических параметров. Однако при данной патологии и присоединении гипертензивного синдрома мы наблюдаем исходно нарушенные диастолические параметры с медленной постепенной трансформацией их в процессы нарушения сократительных процессов. Это касается таких параметров, как конечно-диастолических и конечно-систолических размеров (КДР и КСР соответственно), так и конечно-диастолических и конечно-систолических объемов (КДО и КСО соответственно) левого желудочка. Следствием процессов нарушения систолы и диастолы, дилатации левого желудочка, является достоверное понижение глобальных систолических параметров – сократимости (ΔS) и фракции выброса (ФВ). Однако величины данных важнейших показателей не снижены столь уж критично и поэтому можно утверждать о субклинических проявлениях ХСН у данных пациентов. Второй и одновременно прогрессирующий процесс, который мы наблюдаем в группе 1 – процесс прогрессирования гипертрофии. По нашему мнению, ГЛЖ следует рассматривать у данной категории больных с двух позиций – как следствие глобального ремоделирования желудочков в результате недостаточно компенсированной АГ и как следствие процесса диффузного кардиосклероза как результат атеросклеротических и дистрофических процессов [104; 149;

153; 175]. Динамика параметров ЭхоКГ в группе 2 демонстрирует стабилизацию или, по крайней мере, относительную стабилизацию имеющихся нарушений. Это касается многих параметров, за исключением КДО и ФВ левого желудочка. Кроме того, гипертрофические процессы выражены в данной группе в меньшей степени, что позволяет утверждать в наличии у ГГТ самостоятельного антигипертензивного эффекта, позволяющего опосредованно тормозить глобальные механизмы миокардиального ремоделирования[59; 60; 61; 65].

Кроме того, в группе 2 на II и III этапах обследования объем перикардиальной жидкости оказался меньше, чем в группе 1 (все $p < 0,05$).

Подтверждением процессов фиброза и преобладания жесткостных нарушений, является увеличение частоты утолщения/фиброза митрального клапана (см. табл. 5.6). Следующим не менее важным моментом является увеличение частоты минимальной митральной регургитации. По нашему мнению, это происходит в результате дилатации левого желудочка. Между группами по частоте выраженности митральной регургитации установлены принципиальные различия.

Таблица 5.6 – Динамика ЭхоКГ-изменений у гипертензивных больных первичным гипотиреозом на этапах обследования (абс., %)

ЭхоКГ-изменения	Этапы	Больные	
		группа 1 (n=48) (n=48) (n=38)	группа 2 (n=47) (n=47) (n=43)
Утолщение /фиброз митрального клапана	I	19 (39,6%)	20 (42,6%)
	II	19 (39,6%)	20 (42,6%)
	III	24 (63,2%) ²³	22 (51,1%)
Минимальная митральная регургитация	I	30 (62,5%)	30 (63,8%)
	II	30 (62,5%)	30 (63,8%)
	III	34 (89,5%) ²³	32 (74,4%)

Продолж.табл.5.6

Умеренная митральная регургитация	I	9 (18,7%)	9 (19,1%)
	II	9 (18,7%)	9 (19,1%)
	III	13 (34,2%) ²³	10 (23,3%) ¹
Выраженная митральная регургитация	I	2 (4,2%)	3 (6,4%)
	II	2 (4,2%)	3 (6,4%)
	III	4 (10,5%)	3 (6,9%)
Дилатация левого предсердия	I	31 (64,5%)	30 (63,8%)
	II	31 (64,5%)	30 (63,8%)
	III	36 (94,7%) ²³	32 (74,4%)
Гипертрофия МЖП	I	34 (70,8%)	35 (74,5%)
	II	34 (70,8%)	35 (74,5%)
	III	38 (100%) ²³	37 (86,0%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	40 (83,3%)	39 (82,9%)
	II	40 (83,3%)	39 (82,9%)
	III	38 (100%) ²³	42 (97,7%) ¹²³
Дилатация левого желудочка	I	3 (6,3%)	3 (6,4%)
	II	3 (6,3%)	3 (6,4%)
	III	8 (21,1%) ²³	5 (11,6%) ¹
Диастолическая дисфункция	I	40 (83,3%)	40 (85,1%)
	II	40 (83,3%)	40 (85,1%)
	III	38 (100%) ²³	43 (100%) ¹²³
Систолическая дисфункция	I	8(16,7%)	9 (19,1%)
	II	8(16,7%)	9 (19,1%)
	III	15(39,5%) ²³	11 (25,6%) ¹³

Примечания: 1.В таблице представлен % по отношению к численности больных в каждой из групп на 1-м, 2-м и 3-м этапах обследования; 2. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 3. ¹ - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны.

Так, если в группе 1 прирост минимальной регургитации составил 27,0 %, то 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 МЖП (14,0 %), и тенденционно ЗСЛЖ – 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 %, $p < 0,05$).

Для оценки динамики суточной вариабельности АД нами изучены систолические и диастолические дневные и ночные показатели (см. табл. 5.7). Как оказалось, в группе 1 среднедневное и, особенно, среднечасовое систолическое и диастолическое АД не достигли целевых значений, т.е. антигипертензивное лечение не было оптимальным. Это касается как этапов наблюдения 1-2, так и 2-3. Напротив, в группе 2 целевые уровни давления 140 мм рт.ст. и ниже были достигнуты светлой части дня. Если ночные

систолические значения и достигли отметки менее 140 мм рт.ст., то ночные – по-прежнему – нет.

Таблица 5.7 – Динамика показателей суточной вариабельности АД у гипертензивных больных первичным гипотиреозом и у здоровых по результатам суточного мониторинга АД ($M \pm m$, мм рт. ст.)

Показатели суточной вариабельности АД	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
Среднедневное систолическое АД	I	169,0 $\pm$ 3,0 ⁵	170,3 $\pm$ 3,2 ⁵	130,6 $\pm$ 2,4
	II	155,2 $\pm$ 2,6 ³⁵	143,2 $\pm$ 2,2 ³⁵	
	III	148,9 $\pm$ 4,2 ²⁴⁵	130,2 $\pm$ 3,8 ¹²⁴	
Среднедневное диастолическое АД	I	123,0 $\pm$ 1,0 ⁵	123,5 $\pm$ 1,5 ⁵	85,2 $\pm$ 1,2
	II	115,3 $\pm$ 1,4 ³⁵	100,4 $\pm$ 1,0 ³⁵	
	III	110,3 $\pm$ 2,9 ²⁴⁵	89,2 $\pm$ 2,0 ¹²⁴⁵	
Средненочное систолическое АД	I	172,0 $\pm$ 3,6 ⁵	171,9 $\pm$ 3,1 ⁵	108,7 $\pm$ 3,0
	II	160,2 $\pm$ 1,9 ³⁵	151,2 $\pm$ 2,4 ³⁵	
	III	151,2 $\pm$ 2,5 ²⁴⁵	137,1 $\pm$ 3,8 ¹²⁵⁴	
Средненочное диастолическое АД	I	133,0 $\pm$ 2,2 ⁵	133,5 $\pm$ 2,4 ⁵	70,5 $\pm$ 1,2
	II	127,5 $\pm$ 2,0 ³⁵	113,6 $\pm$ 1,8 ³⁵	
	III	120,2 $\pm$ 2,6 ²⁴⁵	94,7 $\pm$ 2,9 ¹²⁴⁵	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III - через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁵ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

При этом динамика суточных биоритмов колебания АД продемонстрировала достоверный прирост численности Dipper больных в

обеих группах при достоверно более высокой Dipper частоте (с разницей 7,5%) в группе 2 на финальном этапе наблюдения (см. табл. 5.8).

Таблица 5.8 – Динамика типов суточной вариабельности АД у гипертензивных больных первичным гипотиреозом и у здоровых

Типы суточной вариабельности АД	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1 (n=48) (n=48) (n=38)	группа 2 (n=47) (n=47) (n=43)	
Dipper	I	1 (2,1%) ⁵	1 (2,1%)	28 (93,3%)
	II	2 (4,2%) ⁵	4 (8,3%) ¹³	
	III	6 (15,8%) ²⁴⁵	10 (23,3%) ¹²⁴	
Non-dipper	I	29 (60,4%) ⁵	29 (61,7%)	2 (6,7%)
	II	30 (62,5%) ⁵	33 (68,7%) ¹³	
	III	20 (52,6%) ²⁴⁵	24 (55,8%) ¹²⁴	
Over (hyper)-dipper	I	-	-	-
	II	-	-	
	III	-	2 (4,6%)	
Night-peaker	I	18 (37,5%)	17 (36,2%)	-
	II	18 (37,5%)	11 (22,9%) ¹³	
	III	12 (31,6%) ²⁴	7 (16,7%) ¹²⁴	

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к численности больных в каждой из групп на 1-м, 2-м и 3-м этапах обследования; 2. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

3. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁵ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

На фоне лекарственной терапии с ГГТ происходила более быстрая перестройка типов суточной вариабельности давления по приближению их к физиологическим параметрам, причем эта тенденция прослеживается, начиная со 2-го этапа наблюдения.

Напротив, на 3-м этапе частота Non-dipper пациентов снижалась в группах $-7,8\%$ и $-5,9\%$ соответственно без достоверной разницы ($p > 0,05$) 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 / изменении антигипертензивной программы с уменьшением и/или 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. Важность этого момента заключается в уменьшении ночных рисков возникновения жизнеопасных нарушений сердечного ритма и острых коронарных и церебральных событий на фоне некомпенсированной ночной гипертензии.

Использование в комплексном лечении антагонистов кальция, обладающих периферической артериальной вазодилатацией, по нашему мнению, явилось важным компонентом терапии, позволяющим достоверно понизить ОПСС в группе 1, что представлено в таблице 5.9.

ГГТ как компонент лечебной программы, основанной на активации синтеза-высвобождения оксида азота сосудистым эндотелием позволило на финальном этапе исследования дополнительно снизить величину ОПСС на $192,7 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$. Это обстоятельство является важным, поскольку отличием АГ при гипотиреозе заключается как в низкорениновом варианте гипертензивного синдрома, когда базовые классы - ингибиторы АПФ и сартаны могут оказаться недостаточно эффективными, так и в объеме

зависимом варианте гипертензии, когда предпочтительными являются акваретики (ваптанов)/салуретики.

Таблица 5.9 – Динамика ОПСС у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

ОПСС	Этапы обследования	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
ОПСС, дин · с · см ⁻⁵ / м ²	I	1230,2±3,17 ⁵	1237,4±3,28 ⁵	913,8±3,29
	II	1204,3±4,05 ⁵	1114,5±3,20 ¹³⁵	
	III	1195,6±3,90 ²⁵	1002,9±4,12 ¹²⁴⁵	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁵ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Связь между гипотиреозом и дислипидемией общеизвестна, при этом она становится наиболее очевидной при уровне ТТГ более 10 МЕд/л [164]. Практически у всех больных с гипотиреозом (в том числе и субклиническим) встречаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень ОХ, ХС ЛПНП и ТГ и низкие значения ХС ЛПВП [107]. Между уровнем ТТГ и липидами крови обнаруживалась корреляция даже в пределах нормальных значений ТТГ: чем выше содержание ТТГ – тем выше уровень ОХ. Дислипопроteinемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда [232]. Обнаружена положительная связь между уровнем ТТГ и риском смерти от ИБС у женщин с субклиническим гипотиреозом [214].

Динамика выраженности нарушений кровотока по сосудам шеи представлена в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Динамика показателей кровотока по брахиоцефальным артериям у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Показатели кровотока по брахиоцефальным артериям	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
Степень стеноза общей сонной артерии, %	I	26,0±0,3 ⁴	26,7±0,7 ⁴	8,3±0,1
	II	26,0±0,2 ⁴	26,6±0,5 ⁴	
	III	30,2±0,1 ²³⁴	26,8±0,4 ¹⁴	
Толщина интима-медиа общей сонной артерии, мм	I	0,95±0,03 ⁴	0,99±0,04 ⁴	0,12±0,01
	II	0,95±0,04 ⁴	0,99±0,06 ⁴	
	III	0,98±0,02 ⁴	0,99±0,03 ⁴	
Степень стеноза внутренней сонной артерии, %	I	29,5±0,4 ⁴	29,9±0,2 ⁴	6,2±0,1
	II	29,5±0,1 ⁴	29,8±0,6 ⁴	
	III	33,5±0,3 ²³⁴	30,2±0,8 ¹⁴	
Толщина интима-медиа внутренней сонной артерии, мм	I	0,80±0,02 ⁴	0,82±0,04 ⁴	0,09±0,01
	II	0,80±0,01 ⁴	0,81±0,03 ⁴	
	III	0,98±0,03 ²⁴³	0,88±0,05 ¹²³⁴	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Результаты 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. Объяснением полученных результатов лечения является полная нормализация уровня ОХ в группе 2, при том, что в группе 1 его концентрация хотя и снизилась, но лишь до уровня практически здоровых людей (5,1 ммоль/л), а не больных (см. табл. 5.11). Триглицеридемия снизилась в обеих группах до соответствующего уровня у здоровых.

Таблица 5.11 – Динамика сывороточного уровня общего холестерина и триглицеридов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
ОХ (ммоль/л)	I	6,6±0,06 ⁴	6,9±0,09 ⁴	5,1±0,04
	II	6,5±0,04 ⁴	6,7±0,03 ⁴	
	III	5,1±0,05 ²³	4,8±0,07 ¹²³	
ТГ (ммоль/л)	I	1,2±0,02 ⁴	1,1±0,04 ⁴	0,8±0,02
	II	1,2±0,02 ⁴	1,1±0,02 ⁴	
	III	0,9±0,01 ²³	0,8±0,03 ²³	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

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 (см. табл. 5.12). Восстановление концентрации ангиотензина отмечено в обеих группах с тенденцией более высоких значений в группе 2. Гиперадреналовый характер гипертензии сменился в группе 2 нормальным уровнем адреналина мочи.

Таблица 5.12 – Динамика уровней ренина, ангиотензина-2, альдостерона, адреналина и норадреналина у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Уровни	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
Ренин плазмы, МЕ/мл	I	2,6±0,3 ⁴	2,4±0,2 ⁴	4,6±0,1
	II	2,5±0,3 ⁴	2,9±0,1 ⁴	
	III	3,0±0,1 ⁴	3,8±0,4 ²	
Ангиотензин-2 плазмы, пмоль/л	I	63,7±0,8 ⁴	64,3±0,7 ⁴	70,4±0,3
	II	63,9±0,4 ⁴	64,9±0,5 ⁴	
	III	66,8±0,9 ²³⁴	68,7±0,2 ²¹³	
Альдостерон плазмы, пмоль/л	I	170,4±2,0	171,3±2,1	169,0±1,8
	II	170,9±1,5	171,8±1,8	
	III	179,3±1,7 ²³⁴	172,6±2,0 ¹	
Адреналин мочи, мкг/сутки	I	15,8±0,5 ⁴	16,2±0,8 ⁴	11,4±0,5
	II	15,0±0,8 ⁴	13,5±0,3 ⁴	
	III	14,2±0,5 ⁴	12,3±0,6 ¹²	
Норадреналин мочи, мкг/сутки	I	37,0±0,8 ⁴	37,3±0,7 ⁴	30,7±0,6
	II	36,5±0,2 ⁴	35,1±0,6 ⁴	
	III	35,5±0,5 ²³⁴	33,2±0,8 ¹²³⁴	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

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 (см. табл. 5.13). В группе 2 уровень натрия максимально приблизился к нормативным значениям. Сывороточный уровень калия соответствовал группе здоровых.

Таблица 5.13 – Динамика сывороточного уровня натрия и калия у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Уровни	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
Натрий, ммоль/л	I	140,7±0,4 ⁴	141,8±0,7 ⁴	130,6±0,1
	II	139,5±1,1 ⁴	135,2±0,8 ¹⁴	
	III	138,2±1,5 ⁴	132,2±1,2 ¹²³	
Калий, ммоль/л	I	4,1±0,03	4,3±0,06	4,2±0,02
	II	4,1±0,04	4,2±0,09	
	III	4,3±0,07	4,4±0,05	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Эндотелиальные показатели в динамике наблюдения представлены в таблице 5.14. По нашим данным, лечение с ГГТ 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. NO признан одним из наиболее мощных вазодилататоров [187].

Таблица 5.14 – Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Маркеры	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
ЭТ-1, пг/мл	I	$6,7 \pm 0,03^4$	$6,9 \pm 0,04^4$	$3,9 \pm 0,03$
	II	$6,6 \pm 0,05^4$	$5,8 \pm 0,01^4$	
	III	$6,0 \pm 0,04^4$	$5,2 \pm 0,07^{14}$	
ТхА2, нг/мл	I	$12,2 \pm 0,05^4$	$12,5 \pm 0,09^4$	$9,2 \pm 0,07$
	II	$11,9 \pm 0,04^4$	$10,9 \pm 0,03$	
	III	$11,3 \pm 0,12^4$	$10,5 \pm 0,14^{12}$	
NO, мкмоль/л	I	$5,0 \pm 0,02^4$	$4,8 \pm 0,04^4$	$12,0 \pm 0,01$
	II	$5,3 \pm 0,04^4$	$6,9 \pm 0,01^{14}$	
	III	$5,9 \pm 0,03^4$	$7,8 \pm 0,05^{1234}$	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Проникая из эндотелиальных в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, он активирует растворимую гунилатциклазу, что ведет к повышению уровня цГМФ, активации цГМФзависимых протеинкиназ, снижению концентрации кальция и расслаблению сосудов. Кроме того, он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина и др.), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует

осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина, тромбоксана А₂) [184]. Благодаря этому NO принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока (в том числе базального), уровня АД, системной и региональной гемодинамики [152; 169; 222]. Функциональное состояние щитовидной железы оказывает влияние не только на эндотелиальный, но и на гладкомышечный слой сосудистой стенки. При исследовании активности и экспрессии белка eNOS и nNOS получены результаты, подтверждающие связь этих показателей с изменениями эндотелийзависимой вазодилатации при гипо- и гипертиреозе [91]. Также установлено, что активность eNOS ниже в большинстве тканей, связанных с контролем кровяного давления у крыс с гипотиреозом [102]. Механизм, ответственный за повышение активности NOS при гипотиреозе не известен и может включать один или более факторов. Полагают, что наблюдаемый эффект может быть связан со следующими факторами: компенсаторным ответом на высокое АД; повышенным выбросом ангиотензина-2 или эндотелина, которые увеличивают продукцию NO.

Динамика клинических проявлений гипотиреоидного синдрома представлена в таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Динамика клинических проявлений гипотиреоидного синдрома у гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Клинические проявления	Этапы	Больные	
		группа 1 (n=48) (n=48) (n=38)	группа 2 (n=47) (n=47) (n=43)
Утомляемость	I	30(62,5%)	30(63,8%)
	II	28(58,3%)	22(46,8%) ¹
	III	12(31,6%) ²³	6(13,9%) ¹²³

Продолж.табл.5.15

Рассеянность	I	14(29,2%)	15(31,9%)
	II	13(27,1%)	14(29,8%)
	III	10(26,3%) ²³	10(23,3%) ²³
Отечность языка/увеличение губ и языка	I	8(16,7%)	8(17,0%)
	II	7(14,6%)	7(14,9%)
	III	2(5,3%) ²³	-
Параорбитальные отеки	I	14(29,2%)	14(29,8%)
	II	13(27,1%)	13(27,6%)
	III	11(28,9%) ²	10(23,3%) ²³
Отсутствие жалоб	I	4(8,3%)	3(6,4%)
	II	7(14,6%)	12(25,5%) ¹
	III	19(50,0%) ²³	24(55,8%) ¹²³
Запоры	I	11(22,9%)	11(23,4%)
	II	11(22,9%)	11(23,4%)
	III	8(21,1%) ²³	8(18,6%) ²³
Депрессия	I	29(60,4%)	30(63,8%)
	II	24(50,0%)	19(40,4%) ¹
	III	20(21,1%) ²³	15(34,9%) ¹²³
Снижение памяти	I	24(50,0%)	24(51,5%)
	II	22(45,8%)	22(46,8%)
	III	19(50,0%) ²³	16(37,2%) ¹²³
Зябкость	I	17(35,4%)	17(36,2%)
	II	16(33,3%)	16(34,0%)
	III	8(21,0%) ²³	6(13,9%) ¹²³
Увеличение массы тела	I	35(72,9%)	34(72,3%)
	II	34(70,8%)	34(72,3%)
	III	31(81,6%) ²³	30(69,7%) ²³

Продолж.табл.5.15

Сухость кожи	I	12(25,0%)	11(23,4%)
	II	10(20,8%)	10(21,3%)
	III	6(15,8%) ²³	3(6,9%) ¹²³
Гипотермия	I	5(10,4%)	5(10,6%)
	II	5(10,4%)	5(10,6%)
	III	2(5,3%) ²³	2(4,6%) ²³

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к численности больных в каждой из групп на 1-м, 2-м и 3-м этапах обследования; 2. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев; 3. ¹ - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны.

Различия частоты клинических проявлений в группах больных между 1-м и 2-м этапами касались утомляемости (– 4,2 % и – 17 % соответственно), отсутствия жалоб (+ 6,4 % и + 19,1 % соответственно), депрессии (– 10,4 % и – 23,4 % соответственно).

При сравнении симптоматики в группах больных между 1-м и 3-м этапами наблюдения регресс утомляемости составил (– 30,9 % и – 49,9 % соответственно), отека языка (– 11,4 % и – 17,0 % соответственно), депрессии (– 39,3 % и – 28,9 % соответственно), ощущения зябкости (– 14,4 % и – 22,3 % соответственно), гиперкератоза (– 10,0 % и – 16,5 % соответственно), гипотермии (– 5,1 % и – 6,0 % соответственно). При этом статистически достоверно увеличилась частота отсутствия жалоб (+ 41,7 % и + 49,4 % соответственно). Среди представленных параметров, регресс симптомов доминировал в группе 2.

Анализ динамики лабораторных маркеров функциональной активности щитовидной железы и уровня гомоцистеина представлен в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Динамика некоторых лабораторных параметров у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Параметры	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
ТТГ, мЕд/л	I	$7,50 \pm 0,08^4$	$7,52 \pm 0,04^4$	$1,88 \pm 0,03$
	II	$7,41 \pm 0,02^4$	$5,82 \pm 0,05^{14}$	
	III	$4,91 \pm 0,03^{234}$	$2,05 \pm 0,09^{123}$	
Т3 св., нг/л	I	$2,44 \pm 0,01^4$	$2,45 \pm 0,03^4$	$4,50 \pm 0,07$
	II	$2,49 \pm 0,03^4$	$2,77 \pm 0,02^4$	
	III	$2,86 \pm 0,04^{24}$	$4,15 \pm 0,05^{123}$	
Т4 св., мкмоль/л	I	$9,5 \pm 0,09^4$	$9,4 \pm 0,10^4$	$15,05 \pm 0,11$
	II	$9,8 \pm 0,06^4$	$10,8 \pm 0,12^4$	
	III	$11,8 \pm 0,04^{243}$	$13,9 \pm 0,07^{123}$	
АТТГ, Ед/л	I	$207,0 \pm 2,11^4$	$205,8 \pm 2,45^4$	$12,2 \pm 1,16$
	II	$206,1 \pm 1,95^4$	$200,4 \pm 1,88^{14}$	
	III	$168,5 \pm 2,47^{234}$	$132,9 \pm 2,28^{1234}$	
АТПО, Ед/л	I	$708,5 \pm 2,08^4$	$709,3 \pm 2,14^4$	$6,9 \pm 0,05$
	II	$705,2 \pm 2,54^4$	$689,3 \pm 2,90^{14}$	
	III	$528,9 \pm 2,81^{234}$	$412,0 \pm 2,45^{1234}$	
Гомоцистеин, мкмоль/л	I	$45,3 \pm 1,13^4$	$44,6 \pm 1,09^4$	$27,5 \pm 1,17$
	II	$45,0 \pm 2,15^4$	$41,0 \pm 1,36^{14}$	
	III	$37,9 \pm 1,24^{234}$	$29,9 \pm 1,80^{123}$	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Как видно из таблицы, установлено выраженное достоверное понижение уровня ТТГ в группе 2 до концентрации вещества, соответствующего уровню здоровых людей ($p < 0,05$).

Прирост уровня Т3св. в группах больных между 1-м и 3-м этапами обследования равнялся 0,42 и 1,7 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. в группах больных возрос между 1-м и 3-м этапами на 2,3 и 4,5 мкмоль/л соответственно, вплотную приблизившись к нормативным параметрам в группе 2. Концентрация антител в крови снизилась, но в большей степени в группе 2. При этом различия между группами на 3-м этапе исследования по величине АТТГ и АТПО равнялись 35,6 и 116,9 Ед/л соответственно в пользу более низкого содержания в группе 2 ($p < 0,05$).

Последнее может косвенно указывать на то, что в группе 1 вследствие активного аутоиммунного процесса темпы гибели функционально активной тиреоидной ткани и замещения ее соединительной тканью были более высокие, чем в группе 2, где эти процессы происходили медленней. В этой связи, в группе 2 имеет место более интенсивное понижение уровня антител, чем в группе 1. В любом случае достижения уровня антител титру практически здоровых людей ни в одной из групп не произошло.

Исходный уровень гомоцистеина в сыворотке крови больных статистически достоверно превосходил уровень контрольной группы, что указывает на высокий кардиоваскулярный риск. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови на фоне лечения между 1-м и 3-м этапами обследования 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 этом, величина гомоцистеинемии на финальном этапе исследования вплотную приблизилась к величине показателя здоровых лиц.

В популяции больных гипотиреозом анемия выявляется с частотой от 15,7 % до 29,8 % [44; 109; 123; 133]. Нарушение процессов кроветворения следует считать одним из характерных проявлений гипотиреоза. В настоящее время известно, что дефицит гормонов щитовидной железы приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, то есть к так называемой тиреопривной анемии. При гипотиреозе нередко наблюдается В12-дефицитная и железодефицитная анемия, а иммунным формам может сопутствовать гемолитическая анемия [3]. Помимо изменений красного ростка, гипотиреозу свойственно снижение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов при сохранении их количества в нормальных пределах, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также повышенной «ломкостью капилляров» может приводить к избыточной кровоточивости.

Тиреоидные гормоны в физиологических дозах обладают стимулирующим действием на Т-клеточное звено иммунитета. В супрафизиологических дозах левотироксин проявляет иммунодепрессивные свойства и вызывает существенный дефицит Т-клеточного звена иммунитета [105]. Удаление щитовидной железы приводит к деградации лимфоидной ткани, уменьшению количества лейкоцитов и титра IgE, снижению функциональной способности лимфоцитов и нарушениям в системе комплемента. Неблагоприятные иммунные сдвиги у больных гипотиреозом проявляются склонностью к частым респираторным вирусным инфекциям и пневмонии, рецидивам простого герпеса [231].

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 (см. табл. 5.17).

Таблица 5.17 – Динамика сывороточного уровня фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке крови у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Показатели	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
Фолиевая кислота, мкг/л	I	4,23±0,04 ⁴	4,21±0,05 ⁴	5,58±1,35
	II	4,30±0,06 ⁴	4,78±0,02 ¹⁴	
	III	4,80±0,02 ²³⁴	5,15±0,06 ¹²³⁴	
Витамин В12, пг/л	I	419,0±3,23 ⁴	421,5±3,10 ⁴	490,7±3,9
	II	421,3±3,46 ⁴	425,5±4,70 ⁴	
	III	430,6±3,40 ²³⁴	457,2±3,24 ¹²³⁴	
Сывороточное железо, ммоль/л	I	7,6±1,15 ⁴	7,4±1,36 ⁴	12,70±1,81
	II	7,7±1,25 ⁴	7,6±1,39 ⁴	
	III	9,0±1,50 ²³⁴	11,8±1,11 ¹²³	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 лет;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Различия между 1-м и 3-м этапами обследования в группах больных составили 0,57 и 0,94 мкг/л соответственно, а по результатам лечения достоверные различия ($p < 0,05$) 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. Представленные данные

свидетельствуют о медленном восстановлении параметров обмена железа и фоллатов в группе 1. При этом, метаболические процессы на фоне ГГТ в группе 2 протекали более интенсивно, значимо превосходя аналогичные показатели при использовании традиционного лечения.

Весьма интересным является изменение формы и размеров эритроцитов под влиянием лечения (см. табл. 5.18).

Таблица 5.18 – Динамика морфометрических показателей эритроцитов у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Морфометрические показатели эритроцитов	Этапы	Больные		Здоровые
		группа 1	группа 2	
Средний объем эритроцитов, fL	I	111,9±1,22 ⁴	111,6±1,15 ⁴	94,0±1,23
	II	111,2±1,35 ⁴	111,0±2,03 ⁴	
	III	102,3±1,45 ²³⁴	96,5±1,06 ¹²³	
Распределение эритроцитов по ширине, %	I	27,3±1,25 ⁴	27,7±1,17 ⁴	20,8±1,49
	II	26,9±1,70 ⁴	25,3±1,92 ⁴	
	III	24,6±1,18 ²⁴	21,2±1,35 ¹²³	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Исходный макроцитоз у больных 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 ($p < 0,05$). Уменьшение размеров эритроцитов, по всей вероятности, может позитивно сказываться как на

суммарной продолжительности жизни эритроцитов, так и на оптимизации микроциркуляции, что является весьма важным с позиции профилактики острых коронарных и церебральных событий. Вместе с тем, процессы восстановления размеров и формы эритроцитов происходят довольно медленно, что обусловлено, прежде всего, физиологией их созревания.

При исходном определении ОЦК, величина данного показателя достоверно превосходила группу здоровых людей (табл. 5.19).

Таблица 5.19 – Динамика ОЦК и ОЦП у гипертензивных больных первичным гипотиреозом, а также у здоровых

Показатели	Этапы	Группы больных		Здоровые
		группа 1	группа 2	
ОЦК, мл/кг	I	73,3±1,9 ⁴	73,8±1,7 ⁴	68,1±1,0
	II	73,0±0,9 ⁴	72,1±1,3 ⁴	
	III	70,1±1,2 ²	68,2±1,0 ¹²³	
ОЦП, мл/кг	I	50,8±1,9 ⁴	49,7±1,2 ⁴	41,8±1,9
	II	50,0±1,1 ⁴	49,1±1,3 ⁴	
	III	48,5±1,6 ⁴	44,5±1,5 ¹²³⁴	

Примечания:

1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 10 дней, III – через 12 месяцев;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапах статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапах статистически достоверны; ⁴ – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

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 с преобладанием в группе 2. В обеих группах была лишь тенденция снижения ОЦП ($p > 0,05$).

Почти у 30 % больных гипотиреозом повышено диастолическое АД, которое встречается в 3 раза чаще, чем у лиц без микседемы [1]. При этом АГ носит натрий зависимый характер [66; 110; 117; 138]. В этой связи, одним из первостепенных компонентов антигипертензивной программы рассматриваются диуретики [44].

Гемодинамические эффекты тироксина изучены довольно подробно. Он снижает ОПСС, что вызывает рефлекторный положительный хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота происходит снижение посленагрузки на левый желудочек. Это, в свою очередь, приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды в почках и повышению ОЦК и уровня преднагрузки на левый желудочек [80]. Таким образом, тироксин, за счет значимого снижения ОПСС (до 50% от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, – повышает сердечный выброс. При декомпенсированном гипотиреозе сердечный выброс может быть снижен на 30–40%. Для гипотиреоза характерно существенное повышение ОПСС (до 30% от нормального уровня), что приводит к повышению преимущественно диастолического АД.

ГЛАВА 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ГИПЕРТЕНЗИННЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

6.1 Эффективность лечения

Гипотиреоз сам по себе и тиреозамещающая терапия, а точнее передозировка или чрезмерная скорость наращивания дозы тироксина часто позволяет рассматривать эти ситуации с позиции факторов, ведущих к дестабилизации АД и ухудшающие прогноз у больных с АГ. Как известно, ведущая роль в развитии АГ при гипотиреозе принадлежит гемодинамическим и нейрогуморальным нарушениям [38; 48; 119; 160].

В ряде исследований установлено, что тиреоидные гормоны в случае избыточной дозы или хронической передозировки тироксина потенцируют действие адренергических и холинергических импульсов на сердце, влияют на активность аденилатциклазы, Са/К – АТФ-азы, клеточный транспорт кальция и модулируют состав изоферментов АТФ-азы в миоцитах сердечной мышцы [228; 233; 247].

Снижение уровня тиреоидных гормонов способствует развитию атеросклероза, задержке натрия и воды в организме, накоплению протеогликанов и гликопротеидов, нарушению функции эндотелия, что приводит к повышению АД [126].

Установлено, что у пациентов с АГ и гипотиреозом на фоне заместительной терапии L-тироксином (т.е. в стадии медикаментозной компенсации) в сравнительном аспекте со значениями у больных с АГ и гипотиреозом в стадии декомпенсации выявлены статистически значимо более низкие значения большинства показателей суточного профиля АД [158; 197]. Очевидно, восстановление гормонального спектра крови способствовало снижению показателей АД, которые в сравнении с соответствующими параметрами у больных с АГ без патологии щитовидной железы достоверно

не отличались. В настоящее время недостаточно изучена эффективность антигипертензивных препаратов у больных с первичным гипотиреозом. Сохраняются спорные суждения о целесообразности применения антагонистов кальция, диуретиков, бета-адреноблокаторов у больных с АГ и первичным гипотиреозом на фоне заместительной терапии L- тироксином [124; 127; 210].

В одном из исследований была проведена сравнительная оценка эффективности применения трех комбинаций антигипертензивных препаратов: ингибитора АПФ рамиприла + бета-адреноблокатора метопролола, ингибитора АПФ рамиприла + антагониста кальция амлодипина, бета-адреноблокатора метопролола + антагониста кальция амлодипина [117]. При этом оценивали влияние различных схем терапии как на параметры суточного мониторингирования АД, так и вариабельность сердечного ритма (BCP), структурно-функционального состояния левого желудочка. Полученные результаты показали, что терапия, включавшая ингибитор АПФ и антагонист кальция, способствовала регрессу ремоделирования левого желудочка, значительному снижению как систолического, так и диастолического АД, однако сопровождалась повышением активности симпатической нервной системы, что у больных с АГ и гипотиреозом на фоне гормонозаместительной терапии может увеличивать риск осложнений, в т.ч. приводить к возникновению гипертензивного криза. Применение комбинации ингибитора АПФ и бета-адреноблокатора у больных с АГ и первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации сопровождалось не только стойким антигипертензивным эффектом и положительным влиянием на структурно-функциональные показатели левого желудочка, но и улучшением вариабельности сердечного ритма, что позволяет считать данную терапию наиболее патогенетически обоснованной.

При анализе эффективности лечения через 12 месяцев 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) (см. табл. 6.1). При сравнении результатов лечения установлены статистически достоверные различия ($\chi^2=5,1$, $p=0,03$).

Таблица 6.1 – Эффективность 12-ти месячного лечения гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Критерии эффективности	Больные	
	группа 1 (n=38)	группа 2 (n=43)
Ухудшение	6 (15,8%)	2 (4,6%) *
Без перемен	7 (18,4%)	7 (15,2%)
Незначительное улучшение	20 (52,6%)	26 (60,5%) *
Значительное улучшение	5 (13,2%)	8 (18,6%) *
Критерий и уровень достоверности отличий	$\chi^2=5,1$, $p=0,03$	

Примечание. В таблице представлен % по отношению к численности групп наблюдения к концу исследования.

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 (табл. 6.2). Следует отметить, что всей вероятности ГГТ потенцировала основные как антигипертензивные, так и тиреотропные эффекты базовой медикаментозной терапии. Об этом свидетельствуют более низкие значения достоверности влияния в группе 2. Сказанное касается преимущественно антагонистов кальция за счет их периферической системной вазодилатации, диуретиков за счет уменьшения отека/набухания стенки артерий, ГГТ за счет системной артериальной и артериолярной вазодилатации.

Таблица 6.2 – Степень и достоверность влияния медикаментозных / немедикаментозных компонентов комплексной антигипертензивной и заместительной тиреоидной терапии на эффективность лечения гипертензивных больных первичным гипотиреозом (D, p)

Классы/группы	1	2	3	4	5	6	7	8
1-я группа	3,20	3,07	3,28	3,16	0,16	2,13		3,58
	0,04	0,05	0,04	0,04	0,30	0,18	-	0,03
2-я группа	3,39	3,35	3,80	3,50	0,05	2,80	3,21	3,82
	0,03	0,04	0,02	0,01	0,88	0,20	0,02	0,01

Примечания:

1. В верхней части ячеек представлен критерий влияния, а в нижней – уровень достоверности влияния;

2. 1 – ингибиторы АПФ, 2 – сартаны, 3 – блокаторы кальциевых каналов, 4 – диуретики, 5 – статины, 6 – антиагреганты, 7 – ГГТ; 8 – гормоны щитовидной железы.

Вместе с тем, как следует из таблицы 6.3, высокая степень титрации установлена у 10,5 % пациентов группы 1 и 9,3 % – группы 2 (различия статистически не достоверны, $p > 0,05$).

Скорость титрации тироксина определялась больше клиническими проявлениями, такими, как величиной АД, частотой пульса, появлением тахикардического синдрома. Учитывая, что в первые 5-6 дней ГГТ у больных наблюдается тахикардия, в том числе и у тех, у кого ее не было изначально, то в этом контексте появляются такие проявления, как ощущение сердцебиения, возбудимость, тремор. Данные явления вовсе не являются признаками передозировки тироксина как такового, а лишь являются реакцией кардиоваскулярной системы на гипоксию. Именно тахикардия вследствие воздействия прерывистой гипоксии при проведении сеанса ГГТ и может явиться одной из ошибочных причин псевдогипертиреоидного состояния, якобы обусловленного неадекватной титрацией тироксина[39; 46; 56; 57].

Таблица 6.3 – Ошибки назначения заместительной терапии по результатам 12-ти месячного лечения гипертензивных больных первичным гипотиреозом

Ошибки назначения заместительной терапии	Больные	
	группа 1 (n=38)	группа 2 (n=43)
Чрезмерная скорость титрации тироксина	4 (10,5%)	4 (9,3%)
Не адекватный лабораторный контроль ТТГ	4 (10,5%)	4 (9,3%)
Не верная трактовка лабораторных показателей ТТГ	3 (7,9%)	3 (6,9%)
Передозировка тироксина	5 (13,2%)	5 (11,6%)
Прием тироксина в день забора крови для определения гормонального статуса	2 (5,3%)	2 (4,6%)

Примечания:

1. В таблице представлен % по отношению к численности групп наблюдения к концу исследования;
2. Различия аналогичных показателей в группах больных статистически не достоверны.

Таким образом, речь идет скорее не о передозировке тироксина как такового, а о «псевдотоксическом» влиянии гипоксии. Указанные явления самопроизвольно исчезают после формирования устойчивой адаптации к состоянию гипоксии, наступающей к 10-11 сеансу гипоксии-гиперокситерапии и не требуют экстренного снижения суточной дозы гормонов.

Хорошо известно, что в случаях передозировки тиреоидных гормонов обычно возникает тахикардия, нарушения ритма, повышается АД. В описанном случае напротив, присутствовала тахикардия без повышения АД и без критических изменений уровня ТТГ.

В случае же передозировки тироксина возможно развитие субклинического или манифестного тиреотоксикоза, который у лиц с ишемической болезнью сердца может привести к развитию фибрилляции предсердий, усилению симптомов стенокардии или нарастанию признаков

сердечной недостаточности. При длительном приеме неадекватно высоких доз тиреоидных гормонов возможно развитие остеопении. В этом аспекте, в первый год лечения контроль уровня ТТГ следует проводить не реже 1 раза в 3-6 месяца, так как на фоне компенсации гипотиреоза может возрасти метаболический клиренс левотироксина, а также снизиться остаточная секреция щитовидной железы (например, у больных аутоиммунным тиреоидитом), что потребует увеличения дозы препарата. Если для оценки адекватности терапии помимо этого используется определение уровня Т4 св, перед забором крови препарат принимать не следует, поскольку несколько часов после приема левотироксина уровень Т4 крови достоверно повышается (на 15-20%).

6.2 Качество жизни

В литературных источниках последних лет появились сообщения, посвященные проблеме качества жизни больных первичным гипотиреозом [1; 44; 50; 112; 133]. Так изучение качества жизни у 962 пациентов на протяжении 4-х месяцев на фоне терапии левотироксином по поводу первичного гипотиреоза показало, что таким пациентам целесообразно проводить социологический опрос при помощи небольших опросников, например, представляющие собой укороченную форму «Анкеты общего состояния здоровья» (General Health Questionnaire — GHQ-12) или специальную «Тиреоидологическую анкету» (Thyroid symptom questionnaire — TSQ). У 397 ответивших на вопросы анкеты на протяжении последних 12 месяцев определялся нормальный уровень ТТГ. В результате оказалось, что по 36-балльной шкале GHQ средний балл у пациентов, получающих левотироксин, составил 12,1; в группе пациентов с компенсированным гипотиреозом — также 12,1; тогда как в контрольной группе — 11,4; что свидетельствовало о худших результатах тестирования у пациентов, получающих левотироксин. Аналогичным образом, по данным тестирования TSQ, у пациентов,

получающих левотироксин, были выявлены худшие показатели (12,6; 12,8 и 11,5 балла соответственно; $p < 0,001$). На основании результатов проведенных исследований авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином, даже в ситуации, когда достигается компенсация первичного гипотиреоза, показатели общего самочувствия ниже, чем в контрольной группе пациентов без признаков тиреоидной недостаточности.

В нашем исследовании использовался общий русскоязычный опросник SF-36, адаптированный для кардиологических больных, т.е. опросник, затрагивающий большой спектр самых разных вопросов. Согласно полученным данным, показатель ролевого физического функционирования (ПРФФ) 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 (ПФФ) являлся преобладающим во 2-ой группе, где он достиг соответствующих значений контроля и статистически уже не отличался от группы здоровых. Показатель боли (ПБ) 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. Показатель жизнеспособности (ПЖ) статистически достоверно был доминирующим в группе 2, однако сам не имел достоверного отличия от здоровых. Показатель социального функционирования (ПСФ) в группе 2 хотя и достоверно преобладал над аналогичным показателем в группе 1, однако не отличался от группы здоровых. Показатель ролевого эмоционального функционирования (ПРЭФ) 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 (ППЗ) в группах больных не имел достоверной разницы по величине

показателей, хотя значения и в группе 1 и в группе 2 статистически отличались от контрольной группы (табл. 6.4).

Таблица 6.4 – Показатели качества жизни в зависимости от проводимого лечения через 12 месяцев, шкала SF-36

Шкалы	Больные		Здоровые
	группа 1	группа 2	
ПРФФ	82,0±1,11 ²	87,1±1,30 ¹²	91,0±2,20
ПФФ	76,6±2,19 ²	79,3±1,15 ¹	80,4±1,18
ПБ	34,2±1,17 ²	34,4±1,17	31,7±1,10
ПОЗ	67,4±2,50 ²	77,2±1,21 ¹²	81,1±2,23
ПЖ	65,7±1,60 ²	68,4±2,24 ¹	71,6±2,02
ПСФ	75,1±1,66 ²	78,5±1,39 ¹	79,1±1,13
ПРЭФ	66,0±1,25 ²	75,5±1,10 ¹	78,1±1,17
ППЗ	76,6±1,30 ²	77,4±1,05 ²	81,7±1,22

Примечания:

1. Аббревиатуры: показатели качества жизни: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья;

2. ¹ – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

У 36,1 % пациентов с первичным гипотиреозом было отмечено значительное снижение показателей качества жизни, у 53,0 % — умеренное и у 10,8 % — незначительное. Особенно ухудшалось качество жизни у пациентов с послеоперационным гипотиреозом (в нашем исследовании эти пациенты не принимали участие), перенесших тотальную и субтотальную тиреоидэктомию: показатели физической мобильности были снижены до (44,8±6,8)%; сексуальной функции и эмоционального состояния — до

(52,4±9,9)%; социальной функции — до (47,2±6,7)% и познавательной — до (51,2±11,3)%.

Даже у больных, имеющих эутиреоидный гормональный статус (т.е. находящихся в состоянии медикаментозной компенсации гипотиреоза), имеется умеренное снижение интегрального показателя качества жизни до (59,4±5,6) %.

Все представленное указывает на то, что первичный гипотиреоз как хроническое эндокринное заболевание снижает качество жизни больных, при этом изменения показателей качества жизни не всегда параллельны клиническому улучшению, т.е. клиническое и/или лабораторное улучшение/стабилизация не всегда соотносится параллельно с улучшением параметров качества жизни. Вероятно, само по себе увеличение содержания гормонов щитовидной железы для пациентов с первичным гипотиреозом не столь важно, как изменение уровня гормонов в соответствии с потребностями организма в каждый конкретный период времени. Вместе с тем именно качество жизни определяет успех лечения и во многом - прогноз заболевания.

По данным литературы выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем ТТГ имеется значительное снижение интегрального показателя качества жизни до (53,1±3,5)%, что дополнительно указывает на сложности в подборе адекватных доз левотироксина в коррекции первичного гипотиреоза [102; 114; 116]. Вместе с тем, проведенные ультразвукографические исследования резецированной щитовидной железы не выявили прямого влияния ее остаточного объема на показатели качества жизни, что косвенно указывает на существенную роль экзогенной гормонотерапии в компенсации тиреоидной недостаточности. Данные анкетирования показали, что, несмотря на активную патогенетическую и симптоматическую терапию, были выявлены следующие симптомы первичного гипотиреоза: у 27,7 % пациентов – постоянная сонливость, у 50,5 % – утомляемость, у 32,5 % – запоры, у 23,7 % – отеки лица, голеней и прибавка в весе, у 28,8 % – сухость кожных

покровов; хроническое бесплодие и нарушение менструального цикла – у 4,8 % и 14,5 % соответственно.

Головной мозг очень чувствителен к недостатку тиреоидных гормонов. Почти у 50% больных субклиническим гипотиреозом наблюдаются психологические нарушения, иногда достигающие выраженной депрессии [40]. В одном из исследований было показано, что в половине случаев у больных с рефрактерной депрессией встречался субклинический гипотиреоз [44]. К настоящему времени не изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов на психологический статус. Считается, что субклинический гипотиреоз не столько является самостоятельной причиной развития депрессии, сколько способен снижать порог развития депрессивных состояний [91].

Последние годы исследователи уделяют большое внимание показателям качества жизни при различных нарушениях в работе щитовидной железы. Показано, что у пациентов с первичным гипотиреозом наблюдалось существенное снижение показателей, оценивающих качество жизни. При этом достижение больными эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином сопровождалось улучшением не только качества жизни, но уменьшением количества баллов в вопросниках по тревоге и депрессии [135]. Однако при проведении метаанализа исследований, направленных на изучение необходимости и целесообразности заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе, не было показано улучшения качества жизни у таких больных при нормализации у них тиреоидного статуса [145].

У больных АГ и первичным гипотиреозом даже при достижении оптимальных значений функции щитовидной железы и величины АД на фоне общепринятой терапии отмечается снижение большинства параметров качества жизни (ПРФФ, ПОЗ, ПРЭФ) по сравнению с группой здоровых.

ГГТ как немедикаментозный компонент длительной комплексной лечебной программы позволяет повысить некоторые показатели,

характеризующие качество жизни (ПФФ, ПЖ, ПСФ, ПРЭФ) до уровня здоровых людей.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием у лиц с первичным гипотиреозом была АГ (29,1 %), на 2-м месте фибрилляция предсердий (13,8 %), на 3-м – постинфарктный кардиосклероз (11,3%). Главными жалобами на момент включения их 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 и у 41,0 % – фибрилляция предсердий.

Изменение сегмента ST и зубца T по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ проявлялось преимущественной горизонтальной депрессией ST $\geq 1,0$ мм (25,3 %) и слабонегативным зубцом T (41,0 %), что является следствием процессов тяжелого диффузного миокардиального поражения, свойственного именно гипотиреозу.

По результатам Холтеровского 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.

Частота определения / визуализации ликвора в перикарде равнялась 49,5 % (т.е. транссудат присутствовал в каждом 2-м случае гипотиреоза), из них подавляющее число пациентов имело минимальный выпот (37,9 %), 9,5% – умеренное и 2,1% – минимальное.

Одним из доминирующих проявлений была относительная митральная недостаточность. Следует отметить, что минимальная митральная регургитация в своем большинстве является функциональной, а шумовая

мелодия не улавливается человеческим ухом при аускультации. 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 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 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 таком сочетании патологий (АГ + гипотиреоз) может быть обусловлена как процессами интерстициального фиброза как результат глобального кардиосклероза, так и явлениями отека/набухания миокарда и гидроперикарда как следствие гипотиреоза.

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

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. Вместе с тем, прогностически важным является довольно высокая частота мономорфных желудочковых экстрасистол (42,1 %) и ранней желудочковой экстрасистолы 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 variability 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.

Эндотелиальная дисфункция играет главенствующую роль в процессах формирования гипертензивного синдрома при гипотиреозе, а показатели, характеризующие спастические реакции и являющиеся маркерами сосудистого повреждения (тромбоксан А₂ и эндотелин-1) у больных достоверно превышают референтные значения у здоровых. При этом концентрация маркера сосудистой вазодилатации – оксида азота достоверно снижена.

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 легко подвижной, у 40,0 % – уменьшенной в размерах, у 30,5 % – увеличена, у 29,5 % – нормальных размеров.

Средний уровень ТТГ крови у обследованных нами пациентов 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.

Оказалось, что у 28,4 % больных имел место дефицит железа, наиболее вероятно, индуцированный нарушением процессов всасывания (хронический атрофический гастрит, энтерит). У 13,6 % выявлен дефицит витамина В₉ и / или В₁₂. Однако гораздо больше пациентов имели скрытый и, поэтому, клинически не значимый дефицит этих веществ.

Практически 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 предположение подтверждено изучением абсолютного содержания сывороточного железа крови и витаминов группы В, которое продемонстрировало низкие концентрации всех перечисленных веществ относительно уровня у здоровых.

Нами изучены морфометрические показатели эритроцитов. Оказалось, что у пациентов с первичным гипотиреозом формируется макроцитарный тип кроветворения, характеризующийся крупным размером клеток.

Мы проанализировали динамику жалоб больных на фоне использования двух режимов терапии при длительном периоде наблюдения. Как оказалось, частота головной боли значительно редуцировала, причем это наблюдалось как на фоне традиционного только медикаментозного лечения в группе 1, так и при комбинированной терапии с ГГТ (группа 2). Вместе с тем, если в группе 1 редукция равнялась 37,5 %, то в группе 2 – 61,5 %, а разница на 2-м этапе между группами составила 22,1 % ($p < 0,05$). Редукция частоты прекардиальной боли составила в группах наблюдения 14,7 % и 41,4 % соответственно, а между группами на 2-м этапе наблюдения различия составили 23,2% ($p < 0,05$). Разница между показателями ощущений перебоев в работе сердца в группах между 1-м и 2-м этапами равнялась 10,7 % и 28,7 % соответственно, а по результатам лечения на 2-м этапе обследования – 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 % ($p < 0,05$). При этом на 2-м этапе обследования различия между группами равнялись 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 % ($p > 0,05$).

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 % ($p < 0,05$). 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 % ($p < 0,05$). Снизилась частота исходно удлинённого интервала QT – на 5,0 % и 15,9 % соответственно, при достоверных различиях между группами на 2-м этапе обследования 12,4 % ($p < 0,05$). 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 % ($p < 0,05$). Высоко достоверно снизилась и частота исходной брадикардии – на 60,1 и 75,0% соответственно ($p < 0,01$), а различия между группами больных на 2-м этапе обследования составили 13,0 % ($p < 0,05$).

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 % ($p < 0,05$). 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 12-ти месячного 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 межуточной ткани. Именно статистически не достоверное снижение частоты данного признака и происходило в группе 2 на 4,2 % ($p > 0,05$). При этом, в группе 1 частота данного признака не достоверно выросла на 1,8 % ($p > 0,05$).

Следует отметить, что ФП является довольно редким признаков поражения сердца при гипотиреозе по данным литературы, однако в нашем исследовании частота ФП при исходном определении равнялась 41,7 % и 40,4 % соответственно. Если в группе 1 на фоне лечения имела место тенденция снижения на 2,2 % ($p > 0,05$), то в группе 2 редукция показателя была высоко достоверной – на 12,5 % ($p < 0,05$), а по результатам исследования на 2-м этапе исследования достоверные различия между равнялись 11,6 % ($p < 0,05$).

Негативные зубцы T на ЭКГ являются классическим проявлением вторичной гипотиреозной кардиомиопатии. Как правило, на фоне адекватного лечения и коррекции тиреоидного гомеостаза, происходи самопроизвольная редукции 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 % ($p < 0,05$).

Как оказалось, частота минимального объема перикардиальной жидкости в группе 1 снизилась с 37,5 % до 18,4 % (различия 19,1 % статистически достоверны, $p < 0,05$). В группе 2 редукция между этапами наблюдения была высоко достоверной – с 41,9% до 2,3% (различия 39,6 %, $p < 0,01$). При этом различия на финальном этапе исследования между группами были высоко достоверными и равнялись 16,1% ($p < 0,05$). 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 12 месяцев увеличился на 0,3 см, то в группе 2 – динамики не было. Эти данные свидетельствуют как о продолжающихся процессах фиброзировании ткани предсердий в результате гипертонических, ишемических и атеросклеротических процессов, приводящих к дилатации. 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. Однако при данной патологии и присоединении гипертензивного синдрома мы наблюдаем исходно нарушенные диастолические параметры с медленной постепенной трансформацией их в процессы нарушения сократительных процессов.

Подтверждением процессов фиброза и преобладания жесткостных нарушений, является увеличение частоты утолщения/фиброза митрального

клапана. Следующим не менее важным моментом является увеличение частоты минимальной митральной регургитации. По нашему мнению, это происходит в результате дилатации левого желудочка. Между группами по частоте выраженности митральной регургитации установлены принципиальные различия.

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 МЖП – 14,0 %, и тенденционно ЗСЛЖ – 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 ночные 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 интимамедиа, 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. Отмечена полная нормализация уровня ОХ в группе 2, при том, что в группе 1 его концентрация хотя и снизилась, но лишь до уровня практически здоровых людей (5,1 ммоль/л), а не больных. Триглицеридемия снизилась в обеих группах до соответствующего уровня 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 высоких значений 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 ГГТ в отличие от традиционной медикаментозной терапии, приводит к подавлению образования ЭТ-1, а ТхА2 практически до уровня 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 АТТГ и АТПО 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 ($p < 0,05$). 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 лиц 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. Уменьшение размеров эритроцитов, по всей вероятности, может позитивно сказываться как на суммарной продолжительности жизни эритроцитов, так и на оптимизации микроциркуляции, что является весьма важным с позиции профилактики острых коронарных и церебральных событий.

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 12 месяцев 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 оценки 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, ПРФФ у представителей 1-ой группы был достоверно ниже, чем во 2-ой, при этом оба показателя имели статистические различия с группой здоровых. Показатель ПФФ являлся преобладающим во 2-ой группе, где он достиг соответствующих значений контроля и статистически уже не отличался от группы здоровых. ПБ не различался ни между группами, ни между больными и здоровыми. 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. ПСФ в группе 2 хотя и достоверно преобладал над аналогичным показателем в группе 1, однако не отличался от группы здоровых. ПРЭФ 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. ППЗ в группах больных не имел достоверной разницы по величине показателей, хотя значения и в группе 1 и в группе 2 статистически отличались от контрольной группы.

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 кардиоваскулярными 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 экстрасистолой (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 $192,7 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$), 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 гоомоцистеинемии 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, объем зависимая, 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 плеiotропных 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 О₂. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГГТ	гипокси-гиперокситерапия
ОХ	общий холестерин
ОПСС	общее периферической сосудистое сопротивление
ОЦП	объем циркулирующей плазмы
ОЦК	объем циркулирующей крови
ТГ	триглицериды
ТТГ	тиреотропный гормон
ТхА2	тромбоксан А2
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
Эт-1	эндотелин 1
ЭхоКГ	эхокардиография
М	среднее значение
m	ошибка среднего значения
NO	оксид азота
t	критерий достоверности
χ^2	критерий хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдулхабирова, Ф. М. Терапевтические маски гипотиреоза / Ф. М. Абдулхабирова // Фарматека. – 2008. – №20. – С. 58–63.
2. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии улучшает когнитивные функции и физическую выносливость у пожилых / У. Байер, О. С. Глазачев, Р. Ликар, М. Бурчер и др. // Успехи геронтологии. – 2017. - №2. – С. 255-261.
3. Балаболкин, М. И. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача / М. И. Балаболкин, М. Э. Тельнова, К. В. Антонова // Рус. мед. журн. – 2008. – Т.16, №15. – С. 988–993.
4. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Сердечная недостаточность. - 2010. - № 11. - С. 5-8.
5. Актуальные вопросы эндокринологии в терапевтической практике : рук.для врачей / М. Н. Калинин, Л. В. Шпак, Ю. А. Волкова и др. // Тверь : Фактор и К, 2014 . – 69810 с.
6. Алехин, М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М. Н. Алехин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №2. – С. 40–45.
7. Андреева, Г. Ф. Сезонная динамика амбулаторных и клинических показателей артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией (обзор литературы) [Текст] / Г. Ф. Андреева // Профилактическая медицина. - 2014. - № 4. - С. 33-38.
8. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / Под ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.
9. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А.

Шальнова, А. Д. Деев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - №4. – С.4-14.

10. Артериальное давление в условиях внутривизитного измерения у нормотензивных добровольцев / Гришин О. В., Зинченко М. И., Гульяева В. В., Урюмцев Д. Ю., Гришин В. Г. // Физиология человека. – 2017. – Т. 43, № 6. – С. 71–79

11. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни [Текст] / С. Н. Пузин [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2014. - № 1. - С. 10-15.

12. Ахадов, Ш. В. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии / Ш. В. Ахадов, Т. Г. Талалаева, С. Н. Хорева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 10-15.

13. Бабий, Л. Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Л. Н. Бабий, Н. П. Строганова, Ю. О. Хоменко // Український кардіологічний журнал. – 2017. - №3. – С. 20-26.

14. Балицкая, О. П. Методика определения оценки качества жизни больных артериальной гипертензией / О. П. Балицкая, М. А. Артемчук, А. И. Коваль // Национальная Ассоциация Ученых. – 2016. – № 9 (25). – С. 49–51.

15. Беленков, Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 4. – С. 162–164.

16. Беленков, Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.

17. Благосклонная, Я. В. Эндокринология /Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, А. Ю. Бабенко. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 421 с.

18. Бойцов, С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии / С. А. Бойцов // Consilium medicum. – 2011. - №6(5). – С. 315-319.

19. Бова, А. А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении

сердечно-сосудистой патологии? / А. А. Бова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №1 (20). – С. 113-125.

20. Борисов, Л. А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / Л. А. Борисов // Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. - 2014. - № 11. - С. 65-70.

21. Братик, А. В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С. 12-18.

22. Вандерпамп, М. Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза / М. Вандерпамп // Thyroid International. – 2009. – №2. – С. 3–12.

23. Вахитова, З. Р. Сравнительная оценка факторов риска при артериальной гипертензии в сочетании с гипотиреозом / З. Р. Вахитова, Г. А. Мухетдинова, Р. М. Фазыева // Практическая медицина. – 2013. - №6(75). – С. 163-166.

24. Винникова, М. А. История использования гипоксическо-гипероксической тренировки в медицине / М. А. Винникова, М. С. Титков // Вопросы наркологии. - 2014. - № 5. - С. 128–146.

25. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и др. // Кардиология в Беларуси. - 2013, № 5 (30). - С. 19-38.

26. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии / В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, Е. Б. Филиппова и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. - 2014. - №4(48). – С. 158-163.

27. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста / Е. А. Ключникова, Л. В. Аббазова, М. А.

Лоханникова и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2017. - № 4. - С. 155–163.

28. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертонической болезни / А. А. Феськова, Е. С. Дробышева, Е. С. Овсянников, А. В. Чернов // Прикладные информационные аспекты медицины. –2015. –Т.18, №6. – С. 35-43.

29. Влияние однократного и многократного воздействия гипоксической гипоксии сильной интенсивности на состояние системы гемостаза у крыс / С. В. Москаленко, И. И. Шахматов, Ю. А. Бондарчук и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Том 38, № 1. – С. 32-37.

30. Вернигородский, В. С. Провоспалительные цитокины и их роль в развитии сердечно–сосудистых осложнений у больных гипотиреозом / В. С. Вернигородский, Н. М. Фетисова, М. В. Вернигородская // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2013. – №2. – С. 93–96.

31. Вербовой, А. Ф. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаранова, О. В. Косарева, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долги // Клиническая медицина. – 2016. – 94 (7). – С. 497–500.

32. Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - № 4. - С. 96-98.

33. Гипертрофия миокарда левого желудочка и другие факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозе развития артериальной гипертензии у женщин. Результаты исследования АФИНА // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, №1. - С. 5-12.

34. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Университетская Клиника. – 2019. - №1(30). – С. 5-10.

35. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / Ф. Т. Агеев, О.

Н. Свирида, З. Н. Бланкова и и др. // Рос. мед. Журнал. - 2014. - №20(13). – С. 980-982.

36. Гипотиреоз в практике терапевта / С. А. Ахмедов [и др.] // Терапевт. – 2017. – № 12. – С. 29–33.

37. Гипотиреоз: клиника, диагностика, подходы к терапии / Е. В. Бирюкова, М. В. Шинкин // Терапия. – 2017. – № 7. – С. 110–115.

38. Гемодинамические показатели сердца у больных гипотиреозом / С. А. Атантаева, А. Б. Атантаев, Л. Б. Нургалиева, Л. Б.Абишева // Вестник КазНМУ. – 2017. - №3. - С. 192-194.

39. Глазачев, О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике / О. С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. - №3(279). – С. 21-24.

40. Гельцер, Б. И. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии / Б. И. Гельцер, В. В. Здор, В. Н. Котельников // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 524–534.

41. Генетические предикторы ремоделирования миокарда и работоспособности сердца при гипертензии / Кривошеков С. Г., Суворова И. Ю., Баранов В. И., Шевченко И. В. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – №3. – С. 130-143.

42. Горбунов, В. М. Современные представления о вариабельности артериального давления / В. М. Горбунов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. –№ 8. – С. 810—818.

43. Григоричева, Е. А. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Е. А. Григоричева, И. Ю. Мельников // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 2. - С. 178-183.

44. Губанова, Г. В. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему / Г. В. Губанова, Ю. Н. Беляева, Г. Н. Шеметова // Земский врач. – 2015. – № 3 (27). – С. 12–15.

45. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации / Рабочая группа под руководством И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 3-30.

46. Диверт, В. Э. Кардиореспираторные реакции при нарастающей нормобарической ингаляционной гипоксии у здорового человека / В. Э. Диверт, С. Г. Кривошеков // Физиология человека. - 2013. - Т. 39, №4. - С. 82-92.

47. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты [Текст] / В. В. Киреева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №10. – С.64-68.

48. Демидова, Т. Ю. Гипотиреоз, ожирение и ишемическая болезнь сердца / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева // Ожирение и метаболизм. – 2007. – №2. – С. 9–13.

49. Демидова, Т. Ю. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева // Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 69–73.

50. Долгих, Ю. А. Субклинический гипотиреоз / Ю. А. Долгих, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 118–122.

51. Захарова, С. М. Ожирение и гипотиреоз / С. М. Захарова, Л. В. Савельева, М. И. Фадеева // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 2. – С. 54–58.

52. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной

гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией / А. Л. Хохлов, Е. Г. Елилеева, Ю. В. Рыбачкова и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. – №3–4. – С. 41–44.

53. Журавлева, Л. В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Укр. медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 80-82.

54. Ибрагимова, Х. И. Роль эндотелина-1 в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений / Х. И. Ибрагимова, С. Н. Мамаев // Клиническая геронтология. – 2017. – Vol.1–2. – Р. 57–63.

55. Иванов, Г. Г. Новые методы электрокардиографии / Г. Г. Иванов, С. В. Грачев, А. Л. Сыркин – М.: Техносфера, 2007. – 552 с.

56. Игнатенко Г. А. Гипокситерапия в практике врача – интерниста / Г. А. Игнатенко // Донецк: Світ книги. – 2012. – С. 57–76.

57. Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів / Т. В. Серебровська, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило та ін. // Фізіологічний журнал. - 2007. - №2. - С. 16-24.

58. Ионов, М. В. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд / М. В. Ионов, Н. Э. Звартау, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2018. – №24(3). – С. 351–358.

59. Ишеков, А. Н. Динамика адаптационного процесса кардиореспираторной системы к нормобарической гипоксической гипоксии / А. Н. Ишеков, И. Г. Мосягин // Успехи соврем. естествознания. - 2008. - №5. - С. 45-49.

60. Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксигиперокситерапии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.

61. Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця / В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 49–53.
62. Кадыров, Р. В. Опросник «Уровень комплаентности» [Текст] : монография / Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук. – Владивосток : Мор.гос. ун-т, 2014. – 74 с.
63. Капелько, В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 78–90.
64. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 800 с.
65. Кардиореспираторные реакции на гипоксию и гиперкапнию у пловцов / Диверт В. Э., Комлягина Т. Г., Красникова Н. В., и др. // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 207-224.
66. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом / Е. С. Мазур, Д. В. Килейников, Ю. А. Орлов и др. // Артериальная гипертензия. – 2012. - №18(1). – С. 58-61.
67. Киношенко, К. Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К. Ю. Киношенко, Н. Е. Мищук // Лики Украины. – 2017. - №8(214). – С. 50-58.
68. Клинико–генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Д. А. Чистяков и др. // Кардиология. – 2001. - №41(7). – С. 39-43.
69. Клинико-физиологические аспекты ремоделирования миокарда левого желудочка при гипертонической болезни / Кривошеков С. Г., Суворова И. Ю., Шевченко И. В., Баранов В. И. // Вестник Тюменского государственного университета // Экология и природопользование. – 2015. – Т.1, № 3(3). – С. 176-192.
70. Кобалава, Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по

артериальной гипертонии: долгожданные ответы и новые вопросы [Текст] / Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. - 2014. - № 1. - С. 19-26.

71. Кобалава, Ж. Д. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности – место торасемида пролонгированного высвобождения / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев // Кардиология. - 2014. – №54 (4). – С.69-77.

72. Коркушко, О. В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, В. Б. Шатило // Проблемы старения и долголетия. - 2004. - № 2. - С. 155–161.

73. Конради, А. О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. – Том 20. - № 5. – С. 406-414.

74. Кононенко, О. А. Фактори ризику та особливості системної гемодинаміки і функціонального стану серця у літніх людей з артеріальною гіпертензією при субклінічному гіпотиреозі та різному рівні тиреотропного гормону / О. А. Кононенко // Проблемы старения и долголетия. – 2015, Т.24. - № 1. – С. 32-44.

75. Королева, Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - №3. – С. 20-25.

76. Кравец, Е. Б. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита / Е. Б. Кравец, Е. М. Идрисова, Д. Дамдиндорж // Клинич. и эксперим. тиреоидология. – 2009. – Т.5, №2. – С. 45–50.

77. Кратнов, А. Е. Связь диастолической дисфункции левого желудочка с развитием нейропатии у больных сахарным диабетом II типа / А. Е. Кратнов, О. Е. Сергеева // Клиническая медицина. - 2011. - № 5. - С.41-43.

78. Крутиков, Е. С. Коморбидность патологии щитовидной железы и сахарного диабета 2-го типа в развитии атеросклеротического поражения артерий. / Е. С. Крутиков, А. С. Глушко, В. А. Цветков // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 42-46.

79. Лазуткина, А. Ю. Факторы риска и прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка / А. Ю. Лазуткина, В. В. Горбунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – №11 (2). – С. 141–145.

80. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой хронической сердечной недостаточности (2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 37–48.

81. Машина, Т. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т. В. Машина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – №4. – С. 43–52.

82. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. - 2015, Т. 96. - №4. - С. 95-104.

83. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 131-142.

84. Моргунова, Т. Б. Клинико–лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью компенсации гипотиреоза / Т. Б. Моргунова, Ю. А. Мануйлова, В. В. Фадеев // Клинич. и эксперим. тиреоидология. –2010. – №1. – 54 с.

85. Мрикаев, Д. В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сердечной недостаточностью / Д. В. Мрикаев // Креативная

кардиология. – 2017. - № 11 (2). – С. 145-158.

86. Налетов, С. В. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбасса: решение проблемы в тандеме врача и провизора / С. В. Налетов, М. М. Лесинский, Е. Н. Налетова // Донецк. – 2017. – 54 с.

87. Напалков, Д. А. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском [Текст] / Д. А. Напалков, А. В. Жилenko // Российские медицинские вести. - 2014. - №2. - С. 4-11.

88. Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. - Витебск: ВГМУ, 2015. - 150 с.

89. Новиков, В. И. Методика эхокардиографии: методическое пособие /
В. И. Новиков, Т. Н. Новикова. – Санкт-Петербург: МАПО, 2012. – 96 с.

90. Оганов, Р. Г. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ / Р. Г. Оганов, Г. Я. Маслаенникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - №16(1). – С. 2-11.

91. О методах экспресс–диагностики заболеваний щитовидной железы / Р. М. Захохов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1622–1625.

92. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

93. Особенности межсистемной интеграции и хемореактивности кардиореспираторной системы спортсменов в зависимости от уровня спортивной квалификации / Н. В. Балиоз, В. И. Баранов, Ю. В. Боброва, В. Э. Диверт, С. Г. Кривошеков // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 133-144

94. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления / И. А. Велижанина, Л. И. Гапон, О. В. И др. // Клиническая практика. – 2017. - №4. – С. 51–54.

95. Петрунина, Н. А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению / Н. А. Петрунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян // Терапия. – 2017. – № 3. – С. 84–88.

96. Подзолков, А. В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона / А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клинич. и эксперим. тиреоидология. – 2010. – Т.6, №3. – С. 54–59.

97. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией / С. В. Иванова, Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник и др. // Русский кардиологический журнал. – 2016. - №12(140). – С. 39–44.

98. Ранняя диагностика, профилактика и немедикаментозное лечение доклинических стадий атеросклероза и артериальной гипертензии / А. Т. Быков, А. В. Чернышов, М. Л. Вартазян и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии лечебной физической культуры. – 2015. - №92(5). – С. 18-21.

99. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт [Текст] / О. А. Кисляк [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 6. - С. 81-85.

100. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ "Статистика" / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 80 с.

101. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков // Москва: издательский дом Видар-М, 2008. - 512 с.

102. Рубинштейн, А. М. Морфометрический анализ адренокортикоцитов крыс в условиях стойкого некомпенсированного гипотиреоза / А. М. Рубинштейн, Т. П. Куфтырева, Р. С. Довгань // Вестник проблем биологии и медицины. – 2011. – Т. 2, №2. – С. 241-244.
103. Самитин, В. В. Факторы сердечно–сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия при субклиническом гипотиреозе / В. В. Самитин, Т. Н. Родионова // Клинич. и эксперим. тиреологическая. – 2009. – №1. – С. 26–29.
104. Сигитова, О. Н. Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией / О. Н. Сигитова, Э. И. Саубанова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - №4. – С. 33-37.
105. Серебровская, Т. В. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Серебровская, В. Б. Шатило // Кровообращение и гемостаз. – 2014. - №1-2. – С. 13-33.
106. Стронгин, Л. Г. Состояние диастолической функции миокарда и упругоэластических свойств артерии при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Л. Г. Стронгин, Т. А. Некрасова, Л. В. Казакова // Клинич. и эксперим. тиреологическая. – 2009. – №2. – 41 с.
107. Субклинический гипотиреоз у пациентов с метаболическим синдромом: целесообразность заместительной гормональной терапии / А. А. Логвиненко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №82. – С. 218–219.
108. Суточный профиль артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от функции щитовидной железы / Е. Б. Кравец [и др.] // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – Т.7, №4. – С. 19–25.
109. Тишковец, С. В. Особенности лечения гипотиреоза / С. В. Тишковец, Д. Э. Нимаева // Вестник Бурятского государственного университета. Серия медицина и фармация. – 2016. – С. 23-29.
110. Терегулов, Ю. Э. Изучение и сравнительный анализ показателей

центральной гемодинамики и артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и гипотиреозом с артериальной гипертензией / Ю. Э. Терегулов, Е. Т. Терегулова // Актуал. пробл. медицины. – 2013. – Т.1, №69. – С. 111–116.

111. Терегулов, Ю. Э. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и гипотиреозом с артериальной гипертензией / Ю. Э. Терегулов, Е. Т. Терегулова // Практическая медицина. – 2013. -№1(2). – С. 1-3.

112. Третьяк, С. И. Современные методы лечения гипотиреоза : монография / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович. – Минск : БГМУ, 2011. – 150 с.

113. Ховаев, Ю. А. Ремоделирование сердца у лиц с предгипертонией / Ю. А. Ховаев, М. Д. Берг, Я. Б. Ховаева // Вестник аритмологии. - 2005. – Том 39, Приложение А- С. 104-105.

114. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых / В. В. Фадеев // Клинич. и эксперим. тиреологическая. – 2012. – Т.8, №3. – С. 1–8.

115. Федорова, О. А. Блокада ренин – ангиотензин – альдостероновой системы у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и коморбидными состояниями / О. А. Федорова // Укр. мед. часопис. – 2013. - №3(95). – С. 87–94.

116. Фадеев, В. В. Качество компенсации и самочувствие пациентов с первичным гипотиреозом и ожирением / В. В. Фадеев, Т. Б. Моргунова, Ю. А. Мануйлова, М. Ш. Мадиярова // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 28-32.

117. Феськова, А. А. Особенности клинического течения гипертонической болезни на фоне субклинической гипофункции щитовидной

железы / А.А. Феськова, А.Я. Кравченко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т.14, №3. – С. 473-476.

118. Феськова, А. А. Значение субклинического гипотиреоза в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы : обзор литературы // Молодой ученый.– 2014.–№17.– С. 207-210.

119. Харченко, Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения [Текст] / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.

120. Шевченко, О. П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О. П. Шевченко, Г. А. Олифриенко // Лаборатория. – 2002. – №1. – С. 3–7.

121. Штегман, О. А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? / О. А. Штегман, Ю. А. Терещенко // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 82–86.

122. Цыганова, Т. Н. Научные основы использования метода гипогиперокситерапии в практике митохондриальной медицины / Т. Н. Цыганова, А. Ф. Прокопов // Физиотерапевт. - 2016. - № 3. - С. 15–22.

123. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. - №16(1). – С. 6–31.

124. Чазова, И. Е. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. - №10. - С 4-12.

125. Чесникова, А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы /А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 5 (22).– С. 432–440.

126. Юрина, Т. М. Гипотиреоз у пожилых больных ишемической болезнью сердца / Т. М. Юрина // Мед. сестра. – 2008. – № 5. – 12 с.

127. 2018 EOK/ ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2018. - №23(12). – С. 143–228.
128. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism / S. H. Pearce [et. al.] // Eur. Thyroid. J. – 2013. – Vol.2, №4. – P. 215–228.
129. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / W. Wang, L. Li, Z. Zhou [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
130. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study / T. W. Hansen, J. Jeppesen, S. Rasmussen et al. // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol.19 (3). – P. 243–250.
131. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure / G. Savarese, P. Costanzo, J. G. F. Cleland et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.61. – P. 131–142.
132. Al-Hazzani, A. Renin–angiotensin system gene polymorphisms among Saudi patients with coronary artery disease / A. Al-Hazzani, M. Daoud, F. Ataya // Journal of Biol. Research-Thessaloniki. – 2014. – Vol. 21. – P. 8-9.
133. Almandoz, J. P. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management / J. P. Almandoz, H. Gharib // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol.96, №2. – P. 203–221.
134. Anatabine supplementation decreases thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis: a randomized controlled clinical trial / L. R. Schmeltz // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol.99, №1. – P.137–142.
135. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study / B. Delemer [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol.167, №6. – P. 817–823.

136. A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism / M. Thvilum [et. al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – Vol.8, №7. – P. 417–424.

137. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population [Text] / K. Mahmoodi [et al.] // *Vasc. Specialist Int.* – 2016. – Vol.32, №3. – P. 105-112.

138. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure – a meta-analysis of observational studies / Y. Ye [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2014. – Vol. 20, №2. – P. 150–158.

139. Association of visit-to-visit variability of systolic blood pressure with cardiovascular disease, chronic kidney disease and mortality in patients with hypertension / E. Y. Fai Wan, E. Y. Tak Yu, W. Y. Chin et al. // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol.1. – P. 13-18.

140. Association between subclinical hypothyroidism and metabolic disorders: A retrospective chart review study in an emerging university hospital / K. Aldossari, S. Al-Ghamdi, J. Al-Zahrani et al. // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 33(9). – e. 22983.

141. Atlas, S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition / S. A. Atlas // *J. Manag. Care. Pharm.* – 2007. – Vol.13(8). – P. 9-20.

142. Bensenor, I. M. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management / I. M. Bensenor, R. D. Olmos, P. A. Lotufo // *Clin. Interv. Aging.* – 2012. – №7. – P. 97–111.

143. Biondi, B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol.167, №5. – P. 609–618.

144. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967.

145. Bragg, S. Refining your approach to hypothyroidism treatment / S. Bragg, A. Ramsetty, C. Bunt // *J. Fam. Pract.* – 2020. – Vol. 69(2). – P. 84-89.

146. Carcía-Donaire, J. A. Recent advances in the management of hypertension / J. A. Carcía-Donaire, L. M. Ruilope // *F1000 Med. Rep.* – 2010. – Vol. 15, N2. – P. 19.

147. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function / F. A. Flachskampf, T. Biering-Sorensen, S. D. Solomon et al. // *JACC.* – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 1071–1093.

148. Cardiac changes with subclinical hypothyroidism in obese women / B. Kılıçaslan [et al.] // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2013. – Vol.41, №6. – P. 471–477.

149. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba et al. // *J. Hypertens.* - 2009. - Vol. 27. - P. 17061712.

150. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association / J. R. Garber [et. al.] // *Endocr. Pract.* – 2012. – Vol.18, №6. – P. 988–1028.

151. Clinical Significance of TSH Circadian Variability in Patients with Hypothyroidism / M. A. Sviridonova [et. al.] // *Endocr. Res.* – 2013. – Vol.38, №1. – P. 24–31

152. Consolim-Colombo. Endothelium and Arterial Hypertension [Text] / F. Marciano Consolim-Colombo, L. Aparecido Bortolotto // *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes* / eds.: Protásio L. da Luz [et al.]. – London : Academic Press, an imprint of Elsevier, 2018. – Chapter 28. – P. 429-437.

153. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 / M.Isaji, T. Mune, N. Takada et al. // *J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 23(6). – P. 1149–1157.

154. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine / T. Traub-Weidinger [et. al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol.22, №3. – P. 245–251.

155. Danzi, S. Thyroid disease and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol.43, №2. – P. 517–528.
156. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction / L. Ling, P. Kistler, A. Ellims [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. –P. 2402–2408.
157. De Keulenaer, G. W. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum / G. W. De Keulenaer, D. L. Brutsaert // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123(18). – P. 1996–2004.
158. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure / C. K. Wu, J. L. Luo, C. T. Tsai et al. // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – Vol. 10, №1. – P. 46-53.
159. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / P. Castiglioni, G. Parati, L. Brambilla [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 180-185.
160. Dey, A. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism / A. Dey, V. Kanneganti, D. Das // *J. Family. Med. Prim. Care.* – 2019. – Vol. 8(7). – P. 2439-2444.
161. Doaei S. The association of genetic variations with sensitivity of blood pressure to dietary salt: A narrative literature review / S. Doaei, M. Gholamalizadeh // *ARYA Atheroscler.* – 2014. - №10(3). – P.169–174.
162. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E. Baron, M. Leitman [et al.] // *Echocardiography.* – 2013.–Vol. 30. – P. 140–146.
163. Duntas, L. H. Environmental factors and thyroid autoimmunity / L. H. Duntas // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2011. – Vol.72, №2. – P.108–113.
164. Duntas, L. H. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism / L. H. Duntas, G. Brenta // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol.96, №2. – P. 269–281.
165. Dyslipidaemic changes in women with subclinical hypothyroidism / N. Karthick [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol.7, №10. – P. 2122–2125.

166. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography [Text] / R. M. Lang, L. P. Badano, W. Tsang [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol.13. – P. 1–46.

167. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al. // Circulation J. - 2009. - Vol. 3. - P. 411–415.

168. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis / N. Gong, C. Gao, X. Chen et al. // Horm. Metab. Res. – 2019. – Vol.51(11). – P. 691-702.

169. Endothelin-1 promotes hypertrophic remodelling of cardiac myocytes by activating sustained signalling and transcription downstream of endothelin type A receptors [Text] / C.R. Archer [et al.] // Cellular Signalling. – 2017. – Vol.36. – P.240–254.

170. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito et al. // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 2). – P. 381.

171. Effect of insulin resistance in assessing the clinical outcome of clinical and subclinical hypothyroid patients / B. Ujwal Upadya [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol.9, №2. – P. 1–4.

172. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism / M. Masaki [et al.] // Circ. J. – 2014. – Vol.78, №6. – P. 1494–1500.

173. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review / S. La Vignera [et. al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2012. – Vol.35, №1. – P. 96–103.

174. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

175. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / O. S. Andersen, O. A. Smiseth, H. Dokainish et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. –

Vol. 69, №15. – P. 1937–1048.

176. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: A meta-analysis / X. Chen [et al.] // J. Cardiol. – 2013. – Vol.61, №1. – P. 8–15.

177. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism / S. Ozturk [et. al.] // Cardiol. J. – 2012. – Vol.19, №4.– P. 374–380.

178. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients / M. Fornal, R. A. Korbut, J. Królczyk, T.Grodzicki // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2010. – Vol. 45(2–4). – P. 155–159.

179. Expression profiles of six circulating microRNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study / X. Zhang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol.99, №5. – P. 766–774.

180. Faber, J. Cardiovascular disease and thyroid function / J. Faber, C. Selmer // Front. Horm. Res. – 2014. – №43. – P. 45–56.

181. Garg, A. Subclinical thyroid disease / A. Garg, M. P. Vanderpump // Br. Med. Bull. – 2013. – Vol.107. – P. 101–116.

182. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: A systematic review and meta-analysis [Text] / Y.Y. Yandiswa [et al.] // J Clin Hypertens. – 2018. – Vol. 20. – P.485–495.

183. Gong, N. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis / N. Gong, C. Gao, X. Chen // Horm. Metab. Res. – 2019. – Vol. 51(11). – P. 691-702.

184. Grisk, O. Hypertension and the sympathetic nervous system – recent developments in research and treatment / O. Grisk // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2009. – Vol. 134, N45. – P. 2289-2293.

185. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the

American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, № 7. – 2160–2236.

186. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. A. Jaroudi, M. C. Alraies, C. Halley et al. // Circulation. - 2012. - Vol. 14(125(6)). - P. 782-788.

187. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth / H. Zhu, X. Wang, Y. Dong et al. // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol.15(9). – P. 669-675.

188. Hansen, T. W. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic value of reading to reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations / T. W. Hansen, L. Thijs, Y. Li // Hypertension. - 2010. - Vol. 55. - P. 1049-1057.

189. Hofstetter, L. Hypothyroidism and hypertension: fact or myth? / L. Hofstetter, F. H. Messerli // Lancet. – 2018. – Vol. 6, №391(10115). – P. 29-30.

190. Hypertensive myocardial fibrosis / C. Cuspidi, M. Ciulla, A. Zanchetti // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 20–23.

191. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study / C. McQuade [et. al.] // Thyroid. – 2011. – Vol.21, №8. – P. 837–843.

192. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) / G. Y. H. Lip, A. Coca, T. Kahan, et al. // Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. – 2017. – Vol.3. – P. 235–250.

193. Iwen, K. A. Thyroid hormones and the metabolic syndrome / K. A. Iwen, E. Schröder, G. Brabant // Eur. Thyroid. J. – 2013. – Vol.2, №2. – P. 83–92.

194. Kaliaperumal, R. Relationship between Lipoprotein(a) and Thyroid Hormones in Hypothyroid Patients / R. Kaliaperumal, E. William, T. Selvam // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol.8, №2. – P. 37–39.

195. Khandelwal, D. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how / D. Khandelwal, N. Tandon // Drugs. – 2012. – Vol.72, №1. – P.17–33.

196. Kim, Y. A. Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease / Y. A. Kim, Y. J. Park // Endocrinol. Metab. (Seoul). – 2014. – Vol.29, №1. – P. 20–29.

197. Kollias, A. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis / A. Kollias, A. Ntineri, G. S. Stergiou // Journal of hypertension. – 2017. – T. 35. – №. 3. – C. 442-452.

198. Konukoglu, D. Endothelial dysfunction and hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 511-540.

199. Lang, R.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux at al. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 3(95). - P. 1-28.

200. Lang, R. M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28 (1). - P. 1-39.

201. Lioudaki, E. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update / E. Lioudaki, N.G. Mavroeidi, D.P. Mikhailidis // Hormones. – 2013. – Vol.12, №4. – P. 495–506.

202. Lei, Xi. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications / Xi. Lei, T. V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, NY 11788, 2009. - 602 p.

203. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical

function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation / J. Lee, C. Shim, J. Wi [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77. – P. 697–704.

204. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial / S. Apostolakis, R. Sullivan, B. Olshansky, G. Lip // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 303–308.

205. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / S. Razvi [et. al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172, №10. – P. 811–817.

206. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study / A. C. Waring [et. al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, №11. – P. 3944–3950.

207. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders / L. J. N. van Tienhoven-Wind, R. P. F. Dullaart // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 45, №5. – P. 494–503.

208. Malpas, S. C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S. C. Malpas // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. 513–557.

209. Mancia, G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357.

210. Mansourian, A. R. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism / A. R. Mansourian // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 15, №2. – P. 58–67.

211. Marwick, T. H. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // *European Heart Journal. – Cardiovascular Imaging.* – 2015. – Vol. 16. – P. 577–605.

212. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications / S. Kim [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 506–512.

213. Mechanisms of Cardiovascular Protection Associated with Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure in a Rat Model: Role of Oxidative Stress / M. Aguilar, A. González-Candia, J. Rodríguez et al. // *Int. J. Mol. Sci.* - 2018. - Vol. 19, № 366. - P. 1–15.

214. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism / K. Ashizawa [et. al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 72, № 5. – P. 689–695.

215. Mooijaart, S. P. Treatment of Older Adults With subclinical Hypothyroidism-Reply / S. P. Mooijaart, R. S. Du Puy // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323(11). – P. 1097-1098.

216. Mortality and morbidity of non-systolic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a propensity-adjusted case-control study / F. M. Gomez-Soto, S. P. Romero, J. A. Bernal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 139, № 3. – P. 276-282.

217. Mozaffarian, D. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: a report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131 (4). – P. 29–322.

218. Nagueh, S. F. ASE/EACVI Guidelines and standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2016. – Vol. 29. – P. 277-314.

219. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risk, not levels of risk factor / J. Powels, A. Shroufi, C. Mathes et al. // *Eur. J. Publ. Health*. – 2010. – Vol. 20. – P. 103-106.

220. Novel clinical evidence of an association between homocysteine and insulin resistance in patients with hypothyroidism or subclinical hypothyroidism / N. Yang [et al.] // Plos One. – 2015. – Vol.10, №5. – P. 1–10.

221. Oliveira-Paula, G. H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms [Text] / G.H. Oliveira-Paula, R.Lacchini, J. E.Tanus-Santos // Gene. – 2016. – Vol.575, № 2. – P. 584-599.

222. Oliveira-Paula, G. H. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases [Text] / G.H. Oliveira-Paula, R.Lacchini, J. E.Tanus-Santos // Nitric Oxide. – 2017. – Vol.63. – P. 39-51.

223. Park, Y. J. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of transient atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / Y. J. Park, J. W. Yoon, K. I. Kim // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol.87, №6. – P. 1846–1852.

224. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials / Kelly J.P., Mentz R.J., Mebazaa A., Voors A.A., Butler J., Roessig L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol.65. – P. 1668–1682.

225. Patten, R. D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. D. Patten // Congestive heart failure / J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg. – [3rd Ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128-146.

226. Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome / P. Gyawali [et al.] // Diabetes Metab. J. – 2015. – Vol.39, №1. – P. 66–73.

227. Pinter, A. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / A. Pinter, T. Horvath, A. Sarkozi, and M. Kollai // Autonomic Neuroscience. – 2012. – Vol. 169(2). – P.107–112.

228. Persistent Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk in the Elderly: The Cardiovascular Health Study/K. A. Hyland [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. –2013. – Vol.98, №2. – P. 533–540.

229. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications / G. Viscor, J. R. Torrella, L. Corral et al. // *Front. Physiol.* - 2018. - Vol. 9, № 9. - P. 814.

230. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis [Text] / J. Sun [et al.] // *Blood Press.* - 2016. - Vol. 25, № 2. - P. 117-122.

231. Prats Julià, M. Effect of treatment with levothyroxine in the lipid profile of the patients with subclinical hypothyroidism / M. Prats Julià // *Endocrinol. Nutr.* 2009. - Vol. 56, № 1. - P. 13-17.

232. Predictors of poorly developed coronary collateral circulation in patients with subclinical hypothyroidism suffered from chronic stable angina / M. Khalfallah, E. Draz, K. Shalaby Y. M. Hafez // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* - 2019. - Vol. 7. - P. 133-137.

233. Prevalence of cardiovascular diseases in patients with hypothyroidism / F. Mitu [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* - 2012. - Vol. 116, № 2. - P. 413-418.

234. Prevalence of thyroid dysfunction and effect of contrast medium on thyroid metabolism in cardiac patients undergoing coronary angiography / P. Marraccini [et al.] // *Acta. Radiol.* - 2012. - Vol. 54, № 1. - P. 42-47.

235. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis / G. F. Salles, G. Reboldi, R. H. Fagard et al. // *Hypertension.* - 2016. - Vol. 67. - P. 693-700.

236. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure / A. Frey [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - Vol. 168, № 1. - P. 300-305.

237. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2010. - Vol. 10(2). - P. 165-193.

238. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.

239. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A MetaAnalysis of Randomized Comparative Studies / R. Fagard, H. Celis, L. Thijs, S. Wouters // Hypertension. - 2009. - Vol. 54. - P. 10-84.

240. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism / A. Hernández–Mijares [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2013. – Vol.78, №5. – P. 777–782.

241. Relation between thyroid–stimulating hormone and the occurrence of cardiovascular events and mortality in patients with manifest vascular diseases / J. Westerink [et. al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2011. – Vol.19, №4. – P. 864–873.

242. Relationship between the plasmatic level of thyrotropin and cardiovascular disease (the Camargo Cohort) / E. Pariente Rodrigo [et. al.] // Med. Clin. (Barc). – 2012. – Vol.140, №11. – P. 493–499.

243. Relationship between thyroid–stimulating hormone and blood pressure in the middle–aged and elderly population / W. X. Jian [et al.] // Singapore. Med. J. – 2013. – Vol.54, №7. – P. 401–405.

244. Relationship of low–density lipoprotein (LDL) particle size to thyroid function status in Koreans / C. S. Kim [et. al.] // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol.71, №1. – P.130–136.

245. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults / A. Solanki [et al.] // Indian. J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol.17, Suppl.1. – P. 167–169.

246. Reversible morbidity markers in subclinical hypothyroidism / J. V. Hennessey, R. Espallat // Postgrad. Med. – 2015. – Vol.127, №1. – P. 78–91.

247. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W. P. Elzen, D. C. Bauer // JAMA. – 2010. – Vol.304, №12. – P. 1365–1374.

248. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction / A. Mishra, A. Srivastava, S. Kumar et al. // Indian Heart Journal. – 2015. – Vol. 167. – P. 214 - 221.

249. Rosario, P. W. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? / P. W.Rosario, M. R. Calsolari // Thyroid. – 2013. – Vol.23, №5. – P. 562–565.

250. Ruilope, L. M. Aldosterone a relevant factor in the beginning and evolution of arterial hypertension / L. M. Ruilope, J. Tamargo // Am. J. Hypertens. – 2017. – Vol. 30(5). – P. 468–469.

251. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension / M. S. Yatabe, J. Yatabe, M. Yoneda // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92, N 1. – P. 77-82.

252. Sarzosa Terán, V. Relationship of thyroid-stimulating hormone levels to development of dyslipidemia and determination of an ideal cut-off point to start replacement therapy / V. Sarzosa Terán, M. A. Astudillo Calle // Endocrinol. Nutr. – 2012. – Vol.59, №10. – P. 575–582.

253. Shi, Y. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies / Y. Shi // Journal of hypertension. – 2018. – T. 36. – №. 5. – C. 995-1004.

254. Should we screen and treat subclinical hypothyroidism? / V. Virgini [et. al.] // Rev.Med. Suisse. – 2012. – Vol.8, № 331. – P. 501–502, 504–506.

255. Stamatouli, A. Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement/ A. Stamatouli, P. Bedoya, S. Yavuz // Front Endocrinol. – 2020. – Vol. 9, №10. – P. 888-889.

256. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores / N. Silva [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol.171, №3. – P. 327–334.

257. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence / J. V. Hennessey [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2015. – Vol. 69, №7. – P. 1–12.

258. Subclinical hypothyroidism: Comparison of adhesion molecule levels before and after levothyroxine therapy / F. Bilgir [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2014. – Vol.42, №3. – P. 806–814.

259. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese–Brazilian thyroid study / J. A. Sgarbi [et. al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol.162, №3. – P. 569–577.

260. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors /C. Frías López Mdel[et. al.] // Nutr. Hosp. – 2011. – Vol.26, №6. – P. 1355–1362.

261. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment/ I. A. Weiss [et. al.] // Cardiol. Rev. – 2011. – Vol.19, №6. – P. 291–299.

262. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors / R.Sharma [et. al.] // Clin. Lab. – 2011. – Vol.57, №9–10. – P.719–724.

263. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for the development of cardiovascular disease in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease / A. Sert [et. al.] //Pediatr. Cardiol. – 2013. – Vol.34, №5. – P. 1166–1174.

264. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults / F. Y. Tseng [et. al.] //J. Am. Coll. Cardiol. – 2012.– Vol.60, №8. – P. 730–737.

265. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts / B. Gencer [et. al.]// Circulation.– 2012. – Vol.126, №9. – P. 1040–1049.

266. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at highcardiovascular risk / D. Nanchen [et. al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol.97, №3. – P. 852–861.

267. Subclinical Hypothyroidism and Cardiac Risk: Lessons from a South Indian Population Study / S. N. Nair, H. Kumar, M. Raveendran, V. U. Menon // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 22(2). – P. 217-222.

268. Ting-Yan, X. Left Atrial Function as Assessed by Speckle-Tracking Echocardiography in Hypertension / X. Ting-Yan, P.S. Jing, A.L. Pui-Wai [et al.] // Medicine. - 2015. – Vol. 94 (6). - P. 1-7.

269. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation / M. Akkaya, N. Marrouche, K. Higuchi [et al.] // Arch Turk Soc. Cardiol. – 2014. – Vol. 42. – P. 11–19.

270. The influence of genetic polymorphisms on performance and cardiac and hemodynamic parameters among Brazilian soccer players [Text] / T. J. Dionisio [et al.] // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. – 2017. – Vol. 42, № 6. – P. 596-604.

271. The impact of subclinical hypothyroidism or thyroid autoimmunity on coronary vasospasm in patients without associated cardiovascular risk factors / S.-W. Lee [et al.] // Korean Circ. J. – 2015. – Vol.45, №2. – P. 125–130.

272. The influence of subclinical thyroid dysfunction on cardiac hemodynamic and electrophysiological parameters in patients with coronary heart disease and paroxysmal atrial fibrillation / F. K. Rakhmatullov [et. al.] // Klin. Med. (Mosk). – 2012. – Vol.90,№10. – P. 31–34.

273. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study / L. L. Somwaru [et. al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol.97,№6. – P. 1962–1969.

274. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study / H. E. Tamez-Pérez [et. al.] // Med. Clin. (Barc). – 2012. – Vol.138, №11. – P. 475–477.

275. The relationship between thyroid stimulating hormone within the reference range and coronary artery disease: impact of age / L. Yang [et al.] // *Endocr. J.* – 2013. – Vol.60, №6. – P. 773–779.

276. The Thyroid Registry: Clinical and Hormonal Characteristics of Adult Indian Patients with Hypothyroidism / B. Sethi, S. Barua, M. S. Raghavendra et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol.21(2). – P. 302-307.

277. Thyroid dysfunction and ischemic heart disease—clinical correlations, progressive implications and impact on the prognosis / D. M. Tănase [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc.Med. Nat. Iasi.* – 2014. – Vol.118, №1. – P. 63–70.

278. Thyroid function and mortality in older men: a prospective study / A. C. Waring [et. al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol.97, №3. – P. 862–870.

279. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway / B. O. Asvold [et. al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2012. – Vol.77, №6. – P. 911–917.

280. Thyroxine in acute myocardial infarction (ThyrAMI) - levothyroxine in subclinical hypothyroidism post-acute myocardial infarction: study protocol for a randomized controlled trial / A. Jabbar [et al.] // *Trials.* – 2015. – Vol.16, №115. – P. 1–13.

281. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. / N. Townsend, M. Nichols et al. // *European Heart Journal.* – 2015. – № 36 (40) – C. 2696–705.

282. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study / E. Donal, L. H. Lund, E. Oger et al. // *Eur. Heart J.* - 2016. – Vol. 17. – P. 106–113.

283. Wiersinga, W. M. Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction / W. M. Wiersinga // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2012. – Vol.156, №49. –P. A5477.

284. Willard, D. L. Thyroid function testing in patients with newly diagnosed hyperlipidemia / D. L. Willard, A. M. Leung, E. N. Pearce // JAMA Intern. Med. – 2014. – Vol. 174, №2. – P. 287–289.

285. William, J. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism / J. William, D. E. King, M. E. Geesey // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol. 63, №5. – P. 582–587.