

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТАРБЕЕВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ, доктор
медицинских наук, профессор А. В. ТУЕВ

доктор медицинских наук,
профессор Е. Н. СМЕРНОВА

Пермь – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА И НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Состояние сердечно-сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии	16
1.2. Влияние тиреотоксикоза на психоэмоциональную сферу	26
1.3. Современные аспекты течения и лечения диффузного токсического зоба как наиболее частого проявления тиреотоксикоза	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика больных	38
2.2. Методы исследования	40
2.2.1.Лабораторная диагностика	40
2.2.2.Исследование сердечно-сосудистой системы	41
2.2.3.Исследование сывороточных маркеров обмена коллагена	47
2.2.4.Исследование психоэмоционального статуса	49
2.2.5.Исследование качества жизни	52
2.3. Методики лечения	55
2.4. Статическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ.....	57
3.1. Состояние сердечно-сосудистой системы и метаболический статус у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.....	57
3.2.Структурные изменения миокарда при тиреотоксической кардиомиопатии.....	79
ГЛАВА 4. ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	92

4.1. Психоэмоциональный статус у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.....	92
4.2. Качество жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией ...	102
4.3. Взаимосвязь основных психоэмоциональных характеристик с параметрами тиреоидного статуса, кардиоваскулярной системы и метаболическими изменениями	107
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ.....	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	155
ВЫВОДЫ.....	171
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	173

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BDI - опросник депрессии Бека

BP – интенсивность боли

CITP - C-концевой телопептид коллагена 1 типа

ESC – Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology)

ESH - Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension)

GH – общее состояние здоровья

HADS - госпитальная шкала тревоги и депрессии

HARS - шкала Гамильтона для оценки тревоги

HF - высокочастотный компонент

LF - низкочастотный компонент

LF/HF - отношение симпатических и парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма (вагосимпатический баланс)

MH – психическое здоровье

MOS SF-36 - опросник для оценки качества жизни

MH итог - суммарный психический компонент

Nt-proBNP - мозговой натрийуретический пептид

PF – физическое функционирование

PICP – терминальный пропептид проколлагена I типа

pNN50 – процент разницы между очередными интервалами R-R

PH итог - суммарный физический компонент здоровья

RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RMSSD - квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами

RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SDANN - стандартное отклонение средних значение NN интервалов

SDNN - стандартное отклонение NN интервалов

SDNNi - среднее значение стандартных отклонений NN интервалов

SF – социальное функционирование

STAI - шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера –

Ханина

TIMP-1 - тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа

Total F - общая мощность спектра

VT – жизненная активность

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТ-рТТГ - антитела к рецептору ТТГ

БГ - болезнь Грейвса-Базедова

Вар - вариабельность

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность сердечного ритма

ДАД – диастолическое артериальное давление

дн - дневное время суток

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИА – индекс атерогенности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБ - индекс времени гипертензии

ИБ ДАД – индекс вариабельности диастолического артериального давления

ИБ САД - индекс вариабельности систолического артериального давления

ИЛ – интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО – конечно-систолический объем левого желудочка
КСР – конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛТ – личностная тревога
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
ММП – матриксные металлопротеиназы
МП - мерцание предсердий
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия
ноч - ночное время суток
НРС – нарушения ритма сердца
общ - общее
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТС - относительная толщина стенок
ОХ – общий холестерин
ПАД – пульсовое артериальное давление
РЙТ - радиойодтерапия
РТ – реактивная тревожность
рТТГ - рецептор ТТГ
САД – систолическое артериальное давление
СИ ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления
СИ САД - суточный индекс систолического артериального давления
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СН - сердечная недостаточность
ср - среднее
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система
Т3 св. - свободный трийодтиронин
Т4 св. – свободный тироксин
ТАГ, ТГ – триглицериды
ТИМП-1 - тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа
ТПО – тиреопероксидаза
ТС – тревожное состояние
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
УО - ударный объем левого желудочка
ФВ - фракция выброса левого желудочка
ФНО – фактор некроза опухоли
ФП – фибрилляция предсердий
ХМ ЭКГ - длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХС - холестерин
ХС-ЛПВП– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС-ЛПОНП- холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧССмакс. – максимальная частота сердечных сокращений
ЧССсред – средняя частота сердечных сокращений
ЩЖ - щитовидная железа
ЭКГ - электрокардиограмма
Эхо-КГ - эхокардиографическое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Общемировые статистические данные свидетельствуют о том, что поражение сердца неишемического генеза встречаются довольно часто и эндокринная патология среди причин специфических кардиомиопатий занимает одно из первых мест [22, 90]. Заболевания с изменением функции щитовидной железы - гипотиреоз и тиреотоксикоз – в обязательном порядке влияют на сердечно - сосудистую систему (ССС) [72].

Одними из наиболее ранних и грозных проявлений тиреотоксикоза являются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, ведущие при отсутствии своевременной диагностики и лечения к тяжелым нарушениям ритма сердца (НРС) и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая нередко приводит к утрате трудоспособности и значительно ухудшает прогноз заболевания [23]. «Тиреотоксическое сердце», как проявление наиболее тяжелого варианта кардиомиопатии описано впервые в 1899 г. R. Kraus и достаточно известно. Однако изменение ССС при нетяжелом, «благополучном», неосложненном тиреотоксикозе не стоит в фокусе врача-терапевта, кардиолога, эндокринолога и практически не описано. Также мало информации о влиянии терапии тиреотоксикоза на регресс имеющихся кардиоваскулярных изменений. В исследовании V. Marti и соавт. показаны ослабление насосной функции сердца при тиреотоксикозе в отсутствии предшествующей кардиальной патологии, а также обратимость этих изменений после достижения эутиреоза [23, 168].

Тиреотоксикоз остается одним из самых распространенных эндокринных заболеваний [16, 108, 143, 201, 202]. В Викгемском исследовании отмечено, что средний возраст установления диагноза составляет около 48 лет. Другие доступные одномоментные исследования взрослой популяции обнаружили схожие данные [16, 202]. Таким образом,

тиреотоксической кардиомиопатией чаще страдают лица трудоспособного возраста.

Изучено влияние тиреоидных гормонов на обменные процессы в организме, том числе и миокарде [49, 58, 66, 91, 156, 178]. Гиперфункция сердца постепенно приводит к развитию гипертрофии миокарда [49, 58, 136] и требуются новые маркеры улучшения диагностики, прогноза и терапии кардиологических заболеваний, которые приводят к сердечной недостаточности (СН). Исследования циркуляции биомаркеров метаболизма коллагена привлекли внимание медицинского сообщества, и некоторые биомаркеры (тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа - TIMP-1 и С-концевой телопептид коллагена 1 типа - С1ТР) были предложены в качестве потенциальных полезных инструментов для этой цели [75, 105]. Тем не менее концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена при тиреотоксической кардиомиопатии не были достаточно оценены до сих пор [159].

За последние два десятилетия были выявлены существенные взаимосвязи между вегетативной нервной системой (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая внезапную смерть [62, 114, 158, 165, 194]. Известно, состояние тиреотоксикоза сопровождается гиперсимпатикотонией и многие авторы отмечают связь между повышением активности симпатoadреналовой системы и кардиальными изменениями при тиреотоксикозе [66, 67]. Метод оценки variability ритма сердца (VРС) рассматривается как интегральный показатель состояния множества систем, обеспечивающих гомеостаз организма [19, 42, 64]. Имеются разработки, позволяющие определить диагностическую значимость исследования VРС и, в частности, спектрального анализа ритма сердца при гипертонической болезни, патологии щитовидной железы (ЩЖ), невротических расстройствах, опухолях головного мозга, рассеянном склерозе, паркинсонизме и ряде других заболеваний [62, 101, 131, 135, 159, 174].

Однако работ, посвященных изучению вегетативного статуса при развитии кардиомиопатии у больных тиреотоксикозом в литературе мало [63].

Стойкое избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает неблагоприятное влияние не только на сердечно-сосудистый модуль, но и на психоэмоциональную сферу, где эти изменения достаточно ярко выражены. [71]. Исследования последних лет приводят достоверные свидетельства того, что психологические факторы оказывают существенное влияние на возникновение, течение и прогноз ССЗ [11, 39, 41, 43, 113, 161, 189, 191]. Наиболее значимыми из них являются депрессия, тревога и прочее [127, 188]. Благодаря современным высокотехнологичным исследованиям, понимание механизмов влияния психологических факторов на возникновение и течение ССЗ стало шире, но, к сожалению, не всеобъемлюще [43, 113, 161, 189].

Таким образом, актуальность нашей темы определяется большой распространенностью тиреотоксикоза и структурно-функциональных изменений ССС, облигатно встречающихся при данной патологии, среди лиц трудоспособного возраста. Имеющиеся психоэмоциональные расстройства среди данной категории больных могут утяжелять расстройства кардиоваскулярного статуса, что значительно снижает качество жизни. Своевременная оценка состояния кардиоваскулярной системы при тиреотоксической кардиомиопатии сможет улучшить прогноз при данной патологии.

Цель исследования

Изучить особенности структурно-функциональных изменений ССС при тиреотоксической кардиомиопатии и оценить качество жизни больных.

Задачи исследования

1 Охарактеризовать функциональные изменения кардиоваскулярной системы у больных тиреотоксической кардиомиопатией.

2 Проанализировать структурные характеристики миокарда у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией с оценкой сывороточных маркеров обмена коллагена: тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа и С-концевого телопептида коллагена 1 типа.

3 Оценить качество жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.

4 Выявить связь структурно-функциональных нарушений кардиоваскулярной системы с психоэмоциональным статусом и качеством жизни у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.

Научная новизна

На основании комплексного исследования у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией детализирована взаимосвязь функциональных и структурных нарушений сердечно-сосудистой системы. Функциональные изменения характеризуются неблагоприятным суточным профилем АД, повышенным пульсовым АД, наличием наджелудочковых и желудочковых аритмий, а также вегетативным дисбалансом в регуляции сердечного ритма. Проведен сравнительный анализ основных кардиоваскулярных характеристик среди пациентов в зависимости от длительности заболевания. Установлена взаимосвязь выявленных отклонений сердечно-сосудистой системы с длительностью и выраженностью тиреотоксикоза.

Структурная перестройка миокарда характеризовалась наличием концентрической гипертрофии левого желудочка у 50% больных

тиреотоксической кардиомиопатией. Впервые получены данные о содержании маркера коллагенообразования (тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа) при относительном нормальном уровне С-концевого телопептида коллагена 1 типа.

В результате комплексного исследования уточнено состояние психоэмоциональной сферы и ее вклад в нарушения кардиоваскулярного статуса у больных тиреотоксической кардиомиопатией. Установлена взаимосвязь структурно-функциональных изменений у больных тиреотоксической кардиомиопатией с выраженностью тревожно-депрессивных расстройств, что сопровождается снижением качества жизни. Выявлена связь показателей качества жизни больных тиреотоксической кардиомиопатией с гемодинамическими и структурными нарушениями и с выраженностью психовегетативного синдрома.

Проведена оценка гемодинамических и структурных изменений среди больных после радикального лечения тиреотоксикоза, выявившая улучшение ряда функциональных характеристик с сохранением стойких структурных явлений в виде концентрической гипертрофии левого желудочка и повышенного уровня маркера коллагенообразования у пациентов после оперативного вмешательства.

Практическая значимость

Представленный комплекс обследования: показатели суточного мониторирования артериального давления, ЭКГ-мониторирования по Холтеру, вариабельность сердечного ритма, эхокардиография выявляет структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у большинства больных с неосложненной тиреотоксической кардиомиопатией, что может быть использовано в практическом здравоохранении.

Маркеры системы «синтез-деградация» коллагена (тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа, С-концевой телопептид коллагена 1 типа) при включении в комплекс диагностических мероприятий позволяют улучшить раннюю диагностику изменений миокарда и прогноз.

Своевременное выявление и определение функциональных или структурных нарушений в кардиоваскулярном статусе поможет определить необходимость проведения реабилитационных мероприятий пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией после радикального лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выраженность гемодинамических изменений и нарушений ритма сердца при тиреотоксической кардиомиопатии связана с возрастом больных, длительностью и гормональной тиреоидной активностью. Вегетативное обеспечение сердечного ритма коррелирует с изменением гемодинамики и улучшается после радикального лечения.

2. У большинства больных с тиреотоксической кардиомиопатией выявляются выраженные структурные изменения миокарда: формируется концентрическая гипертрофия левого желудочка на фоне дисбаланса в системе «синтез-деградация» коллагена, которые сопряжены с тиреоидным статусом и вариабельностью ритма сердца. Структурные изменения являются стойкими и не исчезают после радикального устранения тиреотоксикоза.

3. Гемодинамические и структурные изменения у больных тиреотоксической кардиомиопатией сочетаются с наличием тревожно-депрессивных расстройств и сопровождаются снижением качества жизни.

Личный вклад автора в исследование. Обследование больных лично проводилось в условиях ООО «Клиника эндокринологии и диабета» и отделении эндокринологии КМСЧ №1 г. Перми, равно как и анализ полученных данных, включая статистическую обработку.

Реализация результатов исследования. Работа выполнена на кафедрах госпитальной терапии, эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, в ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Пермь и отделении эндокринологии КМСЧ №1 г.Перми. Основные результаты работы внедрены в практику врачей ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, а также включены в учебный процесс со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами, врачами цикла усовершенствования на кафедрах госпитальной терапии, эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр терапевтического профиля с участием кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Основные положения работы доложены на седьмой международной научной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)» (Ярославль, 2009), Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологи, кардиологии и эндокринологии», посвященная 110-летию со дня рождения академика Н.С.Молчанова (Санкт-Петербург, 2009), XV Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2010), Тюменском кардиологическом конгрессе (Тюмень, 2010), XVIII Зимней школе по механике сплошных сред (Пермь, 2013), VII Международной научно-практической конференции (Краснодар, 2014), Краевой научно-практической эндокринологической конференции (Пермь, 2014), 5-ой Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального

Округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» (Екатеринбург, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 194 машинописных страниц и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 204 наименований работ, из которых 94 отечественный и 110 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 37 таблицами, 39 рисунками.

Глава 1. ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА И НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Состояние сердечно-сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии

Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе именуется как «тиреотоксическое сердце» и имеет многочисленные синонимы, наиболее распространенный из которых тиреотоксическая миокардиодистрофия. Миокардиодистрофия (myocardiodystrophia; греч. mys, mysos мышцы + kardia сердце + дистрофия, синоним дистрофия миокарда) – группа вторичных поражений сердца, основой которых являются не связанные с воспалением, опухолью или первичной дегенерацией (отложением продуктов патологического синтеза) нарушения обмена веществ и дефицит энергии в миокарде, приводящие к обратимой на ранних стадиях развития дистрофии кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца, что клинически проявляется различными расстройствами сердечной деятельности [66]. Г.Ф. Ланг впервые ввел данное понятие в перечень заболеваний миокарда (1936) в широком клинко-патологическом смысле, раскрывающем основную роль дистрофических процессов на молекулярном уровне в развитии ХСН (первоначально функционального характера, когда структурные изменения в миокарде не обнаруживаются или не соответствуют клиническим проявлениям) [14, 66]. В 1995 г. был издан консенсус ВОЗ и Международного общества и Федерации кардиологов (ВОЗ/МОФК), рекомендующий относить все некоронарогенные поражения миокарда к категории специфических кардиомиопатий (по определению ВОЗ, «кардиомиопатии — это болезни миокарда, ассоциированные с нарушением функции сердца») [22].

Нарушения сердечно-сосудистой системы при стойкой патологической гиперфункции щитовидной железы были описаны различными учеными два века назад [10, 66, 177]. Понятие «тиреотоксическое сердце» впервые введено в 1899г. R. Kraus и подразумевает изменения ССС в результате токсического воздействия повышенного уровня гормонов щитовидной железы с развитием первоначально гиперфункции, а в последующем ремоделирования миокарда в виде гипертрофии, дистрофии и кардиосклероза с исходом СН [1].

Согласно современным данным, неблагоприятное воздействие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему осуществляется посредством нескольких механизмов. Первым является прямое влияние гормонов щитовидной железы на ядерные, неядерные процессы в кардиомиоцитах, в результате чего меняется транспорт ряда веществ через мембрану клеток [49, 66, 91, 156, 178]. Данное воздействие приводит к увеличению темпов аэробного окисления, повышению проницаемости мембраны митохондрий и усилению активности натрий-калиевой-АТФазы эндоплазматической сети с уменьшением концентрации Na^+ в кардиомиоците [58, 66, 91]. Имеет место увеличение насосной и сократительной функции миокарда в результате разобщения процессов окислительного фосфорилирования и снижения тканевого обмена, в результате чего снижается тканевый обмен, усиливаются катаболические процессы, повышается скорость основного обмена, что сопровождается появлением тахикардии [49, 58]. Вторым механизмом действия избытка гормонов щитовидной железы является опосредованное влияние на кардиальные клетки через увеличение синтеза сократительных белков, повышение содержания кальция внутри клетки, что реализуется в виде положительного инотропного и хронотропного эффектов на сердечную мышцу с последующим развитием ее гипертрофии [12, 49, 58]. Известно, избыточное содержание тиреоидных гормонов приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) за счет прямого

релаксирующего действия трийодтиронина на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, повышенного синтеза молочной кислоты [78, 127], или в результате дистрофических процессов в стенке сосудов при тяжелом течении тиреотоксикоза [58]. Снижение диастолического артериального давления (ДАД) за счет снижения ОПСС повышает частоту сердечных сокращений, минутный и ударный объемы сердца. При нарастании тяжести тиреотоксикоза увеличивается степень снижения сосудистого сопротивления, вследствие чего увеличивается пульсовое артериальное давление (ПАД) [35, 91, 190]. При снижении ДАД уменьшается перфузия почек, что запускает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [91]. Транзиторное повышение альдостерона усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, вызывая задержку жидкости в организме и повышение объема циркулирующей крови. Согласно литературным данным имеется связь между активацией симпатoadренальной системы и изменениями миокарда при стойкой патологической гиперфункции щитовидной железы [49]. Усиление адренергической активности β -рецепторов при гипертиреозе обусловлено повышением чувствительности данного типа рецепторов в миокарде, увеличением стимуляторов и ингибиторов, которые связывают адренергические рецепторы с аденилатциклазой, а также наличием отдельных нейротрансмиттеров, имитирующих эффекты адреналина, норадреналина [1, 66, 140].

Таким образом, состояние тиреотоксикоза сопровождается развитием гиперкинетического типа кровообращения, характеризующегося увеличением насосной и сократительной функции сердца [58]. Основные клинические проявления «тиреотоксического сердца» представлены синусовой тахикардией, фибрилляцией предсердий (ФП), СН и метаболической формой стенокардии. По данным различных авторов, частота встречаемости синусовой тахикардии колеблется от 42% до 76%

больных [1, 148], для которой характерно отсутствие урежения частоты сердечных сокращений в период сна и ее усиление даже при незначительной физической нагрузке. Основными причинами появления синусовой тахикардии являются активация симпатoadренальной системы и положительный хронотропный эффект избытка гормонов щитовидной железы [38]. Отмечены редкие случаи синусовой брадикардии, что может быть обусловлено врожденными особенностями синусового узла или его истощением в виде появления синдрома слабости синусового узла. Второе место по частоте встречаемости среди НРС при тиреотоксикозе занимает ФП. По данным ряда авторов, мерцание предсердий регистрируется в 10-22% случаев с увеличением встречаемости до 25-75% при достижении возраста 60 лет и более [152, 204]. Наличие таких клинически значимых кардиальных заболеваний как ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, гипертоническая болезнь могут сами вызывать НРС. Присоединение тиреотоксикоза к ним лишь ускоряет этот процесс. Отмечена прямая зависимость ФП от длительности и степени тяжести тиреотоксикоза [73]. Первоначально мерцание предсердий носит пароксизмальный характер с последующим возможным переходом в постоянную форму при прогрессировании гипертиреоза [4, 40, 134]. Достоверен тот факт, что у больных молодого возраста при отсутствии сопутствующих ССЗ после радикального лечения тиреотоксикоза или успешной тиреостатической терапии происходит восстановление синусового ритма [195]. Среди патогенетических аспектов ФП отмечены электролитные нарушения в виде снижения уровня калия в кардиомиоцитах и истощение номотопной функции синусового узла с переходом на патологический ритм [195, 204]. Оценка мониторинга ЭКГ по Холтеру выявила, что для состояния тиреотоксикоза характерны в большей степени предсердные НРС, а появление желудочковых аритмий связано с тяжелой степенью гипертиреоза [204]. Это может быть связано с высокой плотностью β -адренергических рецепторов в ткани предсердий, следовательно, повышенной

чувствительностью предсердий к аритмогенному действию гормонов щитовидной железы по сравнению с желудочками. Наличие желудочковых аритмий отмечено при сочетании тиреотоксикоза с ССЗ. В данном случае, достижение состояния стойкого эутиреоза не устраняет аритмии [163, 184].

По данным многочисленных исследований, факторами, определяющими исход тиреотоксической кардиомиопатии, являются мужской пол и возраст больных старше 50 лет. Мерцание предсердий чаще регистрируется среди мужчин, однако женщины имеют больший процент встречаемости болезни Грейвса-Базедова [23, 88, 196, 203]. Однако ряд работ отмечает появление СН среди лиц молодого возраста. В исследовании V. Marti и соавт. показаны ослабление насосной функции сердца при отсутствии предшествующих ССЗ, а также регресс этих изменений после устранения состояния тиреотоксикоза [23, 168]. В связи с чем длительность тиреотоксикоза является важнейшим фактором в патогенезе ХСН у пациентов с БГ [23, 89]. В исследовании В.Ю. Шульгиной и соавт. прогностически неблагоприятными факторами исхода кардиомиопатии вследствие тиреотоксикоза являются возраст на момент манифестации заболевания, его рецидивы и НРС в виде ФП [78].

Известно, что длительная гиперфункция сердца приводит к ремоделированию сердечной мышцы с развитием гипертрофии миокарда [13, 49, 58, 111, 136]. Гипертрофия миокарда при тиреотоксикозе формируется в основном по изотоническому типу и сопровождается дилатацией полостей сердца. При присоединении гиперфункции по изометрическому типу гипертрофия становится более значимой и выраженной, снижая функциональную активность миокарда с формированием СН [66]. Наличие артериальной гипертензии (АГ) приводит к формированию структурных изменений миокарда, способствуя развитию фибротических процессов и формированию гипертрофии ЛЖ [32, 44, 197]. Миокард состоит из ряда клеток таких как кардиомиоциты, кардиофибробласты, эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры. Сердечные фибробласты имеют

самый высокий процент в популяции клеток в миокарде, что составляет около двух третей клеток, в то время как кардиомиоциты образуют около двух третей объема ткани миокарда [107, 125], хотя это соотношение может изменяться у различных видов [125, 198]. В ответ на соответствующие раздражители (повреждение миокарда) кардиофибробласты могут дифференцироваться в миофибробласты, которые более подвижны и имеют большую синтетическую способность продуцировать белки внеклеточного матрикса [125, 182]. Миофибробласты изначально определены и названы в 1971 году Габбиани [125, 135], они отсутствовали в здоровом миокарде и появлялись в нем только после его повреждения [101, 125]. Кроме того, сами по себе миофибробласты способны продуцировать и секретировать ряд цитокинов (например, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО), которые в свою очередь способствуют поддержанию воспалительного ответа на повреждение [101, 125]. Кардиальные фибробласты являются ключевым типом клеток, отвечающих за поддержание гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса в норме и его ремоделирования при ССЗ. Данный тип клеток способен синтезировать белки внеклеточного матрикса, а также производить ферменты, которые разрушают эти белки, и ингибиторы этих ферментов [125]. Изменение структуры, состава миокардиальных клеток и внеклеточного матрикса, по-видимому, играют центральную роль в патогенезе СН, ассоциированной с большим числом сердечных заболеваний [164]. Исследования циркуляции биомаркеров метаболизма коллагена привлекли внимание медицинского сообщества, и некоторые биомаркеры были предложены в качестве потенциальных полезных инструментов для улучшения диагностики, прогноза и терапии кардиологических заболеваний, которые приводят к СН [25, 105]. Внеклеточный матрикс содержит фибриллярный коллаген, базальную мембрану, протеогликаны, глюкозаминогликаны и биологически активные сигнальные молекулы. Сеть коллагена является метаболически активной структурой в том смысле, что баланс между синтезом и деградацией коллагена определяет ее оборот,

который, по оценкам, составляет от 80 до 120 дней. [153, 164]. Клинические испытания циркулирующих биомаркеров метаболизма коллагена предоставили ряд молекул-кандидатов, которые могут быть классифицированы на 2 категории: биомаркеров, связанных с синтезом молекул коллагена, и биомаркеров, связанных с деградацией коллагеновых молекул [164].

Развитию фиброза способствуют матриксные металлопротеиназы (ММП), представляющие группу цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, играющих одну из центральных ролей в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса [32, 37, 76]. Матриксные металлопротеиназы в условиях физиологии синтезируются как неактивные белки (пробелки) и вырабатываются под действием провоспалительных цитокинов как проферменты, основным источником которых являются активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты [32, 76, 160]. В норме активность матриксных металлопротеиназ регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) - белками, образующими высокочувствительные необратимые комплексы с активными формами матриксных металлопротеиназ, ингибируя их активность [32, 37, 142]. Из четырех представителей этого семейства наиболее изучен ТИМП-1 [32, 162]. В последние годы в литературе появились данные о том, что изменения активности ММП ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [32, 59, 76, 83, 129]. В исследовании AtheroGene выявлено, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. В немногочисленных исследованиях, результаты которых достаточно противоречивы, показано, что активация в системе ММП имеет место при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, при инфаркте миокарда и СН, а также при АГ [32, 37, 59, 83, 171]. Ряд исследований были проведены в отношении изучения оборота коллагена у больных гипертонической болезнью

[125]. Снижение сывороточного СІТР, маркера деградации коллагена типа I, свидетельствует об отложении коллагена и фиброзе у больных гипертонической болезнью [154]. Более позднее исследование показало, что увеличение СІТР, а также повышение С-концевого пропептида коллагена типа I (PІСР) (маркер синтеза коллагена) у больных гипертонической болезнью, сопровождается фиброзом ЛЖ и диастолической дисфункцией, свидетельствующих о повышении общего оборота коллагена среди этих пациентов [154, 162]. В литературе представлены лишь отдельные работы, касающиеся взаимосвязи маркеров фиброза миокарда с поражением органов-мишеней и выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных АГ [18, 32, 34]. Имеются сведения о том, что даже субклинический тиреотоксикоз может быть связан с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [131, 159, 174]. Тем не менее концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена при тиреотоксикозе не были достаточно оценены до сих пор [159].

В течение последних нескольких лет были выявлены значимые взаимосвязи между состоянием вегетативной нервной системы и смертностью от кардиальной патологии, включая внезапную смерть [62, 114, 133, 158, 165, 194]. Наличие экспериментальных подтверждений между развитием жизнеугрожающих аритмий и вегетативным дисбалансом в виде активации симпатического отдела ВНС или угнетением парасимпатических влияний способствовали исследованию и разработке количественных показателей вегетативной активности. Распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин – в возрастной группе от 70 до 89 лет [27]. В соответствии с современной моделью патогенеза ХСН данное клиническое состояние рассматривается, прежде всего, как патология нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения [27]. Одним из таких механизмов

является повышение активности симпатoadреналовой системы, что наблюдается и в состоянии тиреотоксикоза. В этой связи для изучения роли нарушений функции вегетативной нервной системы, участвующей в регуляторных механизмах, перспективным направлением представляется оценка ВРС. Метод оценки ВРС рассматривается как интегральный показатель состояния множества систем, обеспечивающих гомеостаз организма [19, 42, 64]. Клиническое значение ВРС впервые было оценено в 1965 г., а спустя 10 лет, после многоцентрового исследования MIPR, низкая ВРС была признана самостоятельным предиктором внезапной смерти у больных с инфарктом миокарда [29, 64]. Популярность метода оценки ВРС обусловлена его высокой достоверностью и информативностью при относительной простоте проведения исследования [5, 27, 62, 95, 138, 166, 170]. По мере появления все большего количества устройств, обеспечивающих автоматическое измерение ВРС, у кардиолога появляется достаточно простой инструмент для решения как исследовательских, так и клинических задач [51, 62, 122, 167]. Вариабельность сердечного ритма - совокупность всех ее свойств, от переменности мгновенного периода сердечных сокращений до ее причин, обусловленных и определяемых нелинейностью симпатической, парасимпатической и гуморальной регуляции, их разветвленными связями между собой, с подкорковыми и корковыми образованиями в открытости минут, а также реакциями на ментальный, физический и иные виды стресса.

Для оценки показателей ВРС предложено множество методов, наиболее популярные из которых методы временной (статистические и геометрические) и частотной областей [93]. Известно, что функция автоматизма характерна для различных пейсмекерных тканей, однако частота и ритмичность сердцебиений в большей степени находятся под влиянием вегетативной нервной системы [62, 147]. Парасимпатические воздействия на сердечный ритм реализуются за счет медиатора – ацетилхолина,

высвобождаемого ветвями *n.vagus*, в результате чего происходит увеличение проницаемости клеточной мембраны для калия, что является пусковым моментом медленной диастолической деполяризации [62, 82, 118, 119, 121, 145, 146, 173, 175, 192]. Влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердце осуществляется за счет высвобождения адреналина и норадреналина, которые, активируя β -адренергические рецепторы, приводят к ц-АМФ опосредованному фосфорилированию белков мембран, что способствует ускорению медленной диастолической реполяризации [62, 82, 106, 120, 200]. В состоянии покоя доминирует тонус вагуса [62, 157] и вариации сердечной периодики в значительной степени зависят от вагусной модуляции [62, 110]. Симпатическая и парасимпатическая активность находятся в постоянном взаимодействии. Следует отметить, что синусовый узел богат холинэстеразой и действие любого парасимпатического импульса кратковременно, т.к. ацетилхолин склонен к быстрому гидролизу. Превалирование вагусных влияний над симпатическими может быть объяснено двумя механизмами: при симпатической активации наблюдается холинергически индуцируемое снижение высвобождения норадреналина и холинергическое подавление ответа на симпатический стимул [62]. Среди пациентов с ХСН наблюдается снижение вариабельности сердечного ритма [62, 97, 109, 137, 149, 151, 169, 172, 195]. При этом состоянии данные о взаимоотношениях между изменениями параметров вариабельности сердечного ритма и степенью тяжести дисфункции ЛЖ неоднозначны [62, 109, 151]. Снижение характеристик временного анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) коррелирует с тяжестью заболевания, однако отношения между частотными компонентами ВРС и желудочковой дисфункцией более сложные. Так, у большинства больных при длительном и тяжелом течении заболевания с клиническими признаками активации симпатического звена ВНС, низкочастотный компонент вообще не выявляется. Данный факт находит свое объяснение в ряде работ, в которых отмечено, что в состояниях,

характеризующихся устойчивой и не встречающей сопротивления активацией симпатического звена, чувствительность синусового узла к нервным влияниям существенно снижается [62, 151]. На сегодняшний день исследование ВРС активно внедряется в клиническую практику. Установлена высокая информативность ВРС при диагностике ряда клинических состояний в том числе при прогнозировании выживаемости при инфаркте миокарда [46, 47, 53, 54, 98, 124, 128, 141, 176, 199]. Имеется большое количество работ, позволяющих оценить диагностическую значимость исследования ВРС при гипертонической болезни, патологии щитовидной железы других заболеваниях [55, 62, 101, 131, 135, 159, 174]. Однако работ, посвященных изучению вегетативного статуса при развитии кардиомиопатии у больных тиреотоксикозом в литературе практически нет [63].

1.2. Влияние тиреотоксикоза на психоэмоциональную сферу

Стойкое избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает неблагоприятное влияние не только на сердечно-сосудистый модуль, но и на состояние других органов и систем. Наиболее ярко эти изменения выражены в психоэмоциональной сфере [71]. Вовлечение центральной нервной системы в патологический процесс при стойкой гиперфункции щитовидной железы столь очевидно, что врачи на рубеже XIX-XX века называли это заболевание «нейротиреозом», «тиреоневрозом» [26, 85]. Токсическое действие гормонов щитовидной железы на центральную нервную систему характеризуется развитием энцефалопатии, проявлениями которой являются эмоциональная лабильность в виде возбудимости, раздражительность, беспокойства, плаксивости, частой смены настроений, а также в снижении способности концентрировать внимание, нарушении сна (инсомнии), реже - депрессии или психических реакций. Встречаемость истинных психозов отмечена лишь в единичных литературных [3, 6], где описаны случаи дебюта тиреотоксикоза как мании [3, 186]. Среди лиц пожилого возраста может встречаться «апатетическая» форма тиреотоксикоза, для которой характерно

психическая заторможенность, адинамия, апатия [3]. Психоэмоциональные расстройства выступают на первый план наряду с кардиоваскулярными изменениями при тиреотоксикозе. Наблюдается повышенная аффективная лабильность. Лабильность настроения сопровождается постоянной внутренней напряженностью, беспокойством, тревогой [28]. Больные могут совершать непоследовательные и немотивированные поступки. Следует подчеркнуть, что сами больные нередко не замечают изменений собственной личности и фиксируют внимание на изменениях во внешнем мире: все окружающее кажется им непостоянным, суетливым и необычайно изменчивым. Расстройство психики, обусловленное тиреотоксикозом, зависит от степени тяжести основного заболевания и эффективности проводимой терапии [3]. При длительном течении тиреотоксикоза с отсутствием успеха в лечении возможно развитие интеллектуально-мнестические расстройства [3, 45]. Есть данные о том, что при тиреотоксикозе существенно выше частота панических расстройств, простых фобий, обсессивно-компульсивных расстройств, депрессивных расстройств и циклотимии, чем в общей популяции [3, 183]. Изучение взаимодействия тиреотоксикоза с депрессивными расстройствами, их особенностями сопряжено с большими трудностями. Это связано со многими причинами и, прежде всего, с тем, что при эндокринных заболеваниях, в целом, и при тиреотоксикозе в частности, нет четкого соответствия между клинической картиной депрессии, ее глубиной и выраженностью гормональных сдвигов [26, 130]. Нарушение функции щитовидной железы не проходит изолировано. В процесс вовлекается весь гипоталамо-гипофизарно-тиреоидный комплекс, а также гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось. Однако до настоящего времени нет единого мнения, каким образом эти структуры взаимодействуют друг с другом, и как они вовлечены в патогенетические механизмы психических расстройств в целом и депрессий, в частности [26, 99, 116, 193]. Основным стимулятором секреции Т3 и Т4 является тиреотропный гормон гипофиза. Он регулируется нейропептидом

тиролиберином, образующимся в гипоталамусе и стимулирующим синтез и секрецию тиреотропного гормона в аденогипофизе. Кроме того, периферический тиреоидный гормон непосредственно ингибирует секрецию тиреотропного гормона по принципу обратной связи [24, 26]. Необходимо учитывать и тот факт, что на секрецию тиреотропного гормона влияют допамин и серотонин (ингибирующий эффект), норадреналин и эстрогены (стимулирующий эффект) [24, 26]. Они же оказывают эффект и на секрецию тиролиберина гипоталамусом. На значительные изменения в допаминовой системе при тиреотоксикозе указывали A.Randzur, C.Braestrup [26, 185]. В свою очередь, тиреоидные гормоны влияют на выработку серотонина и норадреналина [26, 69, 150, 188], стимулируют выработку некоторых белков (например, соматотропина) в гипофизе [26, 36]. Образуется своеобразный замкнутый круг, который может играть не последнюю роль в возникновении депрессий. Нарушается не только кортикальная серотонинергическая трансмиссия, регуляция центральных норадренэргических, допаминовых систем, но и ГАВА-функции нейропептидной системы (субстанции P, окситоцин, вагоинтестинальный пептид) [6, 24, 26, 69, 102, 139], которые также включаются и в патогенез тиреотоксикоза и депрессивных расстройств, способствуя их становлению и развитию. В свою очередь гипоталамо-гипофизарно-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная оси находятся под влиянием не только аутоиммунных расстройств, но и стресса [26, 112, 132]. Это значит, что состояния, связанные со значительными изменениями в активности стрессорных систем (не только острый или хронический стресс, тяжелая физическая нагрузка, но и тревога, депрессия) способствуют прогрессированию аутоиммунных заболеваний через системные или локальные изменения баланса про/противовоспалительных цитокинов [26, 123, 130]. Тиреоидный статус влияет на рецепторы захвата норэпинефрина в ЦНС, на изменения синаптических уровней норэпинефрина в различных областях мозга [27]. Кроме того, при тиреотоксикозе происходят изменения в ГАМК-бензодиазепиновой системе [26]. Тиреоидные гормоны

[26] модулируют активность клеточных мембран, что влияет на скорость выхода из клеток ионов натрия и поступление в них ионов калия, повышают активность ферментов, участвующих в расщеплении углеводов, стимулируют потребление кислорода тканями и клеточными органеллами.

Согласно данным [100], любое из указанных нарушений при гипертиреозе может сопровождаться депрессивными расстройствами. Вместе с тем, до настоящего времени нет устойчивых представлений об особенностях депрессивных расстройств при тиреотоксикозе. Однако многие авторы придерживаются мнения, что депрессии могут быть довольно тяжелыми [26, 45, 48, 68, 115, 155], достигающими до меланхолического ступора [26, 65]; другие, напротив, – легкими [26, 56, 78, 86]. Одни исследователи утверждали доминирование тревожного аффекта [26, 30, 31, 117], другие – меланхолического с витальной тоской [8, 27, 70], третьи допускали возможность возникновения (наряду с другими) апатического [7, 26] или дисфорического [9, 15, 26, 30] аффектов.

Исследования последних лет приводят достоверные свидетельства того, что психологические факторы оказывают существенное влияние на возникновение, течение и прогноз ССЗ [11, 39, 41, 43, 113, 161, 189, 191]. Наиболее значимыми из них являются: депрессия, тревога, индивидуально_личностные черты, социальная изоляция и стресс [43]. Известно, что не только большое депрессивное расстройство, но и субклинический уровень депрессии может увеличить риск нежелательных клинических событий, с двукратным увеличением ассоциированного риска. Тревоге уделяют гораздо меньше внимания, чем депрессии, что отражается в малом количестве обзоров и метаанализов, исследующих данные о связи тревоги с прогнозом. Однако большинство исследований все-таки подтверждают связь между тревогой и неблагоприятными клиническими исходами, а также удвоение ассоциированного риска в положительных исследованиях [70, 180].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе воздействия психологических факторов, могут быть разделены на прямой (физиологический) и косвенный (поведенческий). Первый выражается через изменения функционирования нейроэндокринной системы, вторые – через паттерны разрушительного поведения (нарушения питания, курение, алкоголизация) [43, 189]. Опыты на животных (*Macaca fascicularis*) показали, что хронический психологический стресс приводит (возможно, из-за чрезмерной активации автономной нервной системы) к усилению атеросклероза коронарной артерии и кратковременной дисфункции эндотелия[43]. Стресс может стать также пусковым механизмом развития ишемической болезни сердца, аритмии, он стимулирует функционирование тромбоцитов, повышает вязкость крови [43, 189]. Другим патофизиологическим механизмом может быть гиперчувствительность автономной нервной системы, которая проявляется в резком повышении частоты сердечных сокращений и артериального давления (АД) в ответ на психологический стимул. [43]. Таким образом, благодаря многочисленным современным высокотехнологичным исследованиям, понимание механизмов влияния психологических факторов на возникновение и течение ССЗ стало шире, но, к сожалению, не всеобъемлюще [43, 113, 161, 189].

1.3. Современные аспекты течения и лечения диффузного токсического зоба как наиболее частого проявления тиреотоксикоза

Распространенность тиреотоксикоза среди женщин в регионе с нормальным потреблением йода составляет 0,5 – 2%, а среди мужчин в 10 раз меньше. В Викгемском исследовании распространенность недиагностированного тиреотоксикоза составила 4,7 случаев на 1000 женщин [16, 201]. Диагностированный и/или леченный ранее тиреотоксикоз встречался у 20 на 1000 женщин или у 27 на 1000, если принять в расчет возможно неучтенные случаи; для мужчин эти показатели составили 1,6 – 2,3 на 1000, при этом ранее недиагностированных случаев тиреотоксикоза среди

мужчин Викгемской когорты выявлено не было. Средний возраст установления диагноза составил 48 лет. Другие доступные одномоментные исследования взрослой популяции обнаружили схожие данные [16, 202]. В исследовании NHANES III среди лиц не принимавших препараты, влияющие на функцию ЩЖ, и не имевших её заболеваний в анамнезе, распространенность манифестного тиреотоксикоза составила 2 на 1000 населения [16, 143]. Среди 25682 лиц старше 18 лет, включенных в Колорадское исследование [16, 108], не принимавших этих же лекарственных препаратов, тиреотоксикоз с подавлением уровня ТТГ ниже 0,1 мЕд/л встречался только у 1 на 1000 человек.

Тиреотоксикоз – это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Основной причиной тиреотоксикоза, как манифестного, так и субклинического, в районах с достаточным йодным обеспечением является болезнь Грейвса-Базедова (БГ). В регионах с йодным дефицитом частая причина тиреотоксикоза многоузловой или узловой токсической зоб [74, 179]. Частота новых случаев диффузного токсического зоба, как наиболее частой причины тиреотоксикоза, варьирует от 30 до 200 в год на 100 тысяч населения в экономически развитых странах. [92]. До сих пор ведение данной категории больных вызывает много трудностей, так как гиперфункция щитовидной железы требует точной дифференциальной диагностики, поскольку терапевтические подходы различны в зависимости от причины и особенностей течения тиреотоксикоза [60]. Одними из наиболее ранних и грозных проявлений тиреотоксикоза являются нарушения со стороны ССС, ведущие при отсутствии своевременной диагностики и лечения к тяжелым НРС и развитию ХСН, которая нередко приводит к утрате трудоспособности и значительно ухудшает прогноз заболевания. Поэтому актуальным является изучение прогностических факторов, приводящих к формированию ХСН при БГ, а также спектра сердечно-сосудистой патологии [23].

Клинические и диагностические критерии тиреотоксикоза неоднократно обсуждались и дополнялись [79]. В 2014 году группа экспертов Всероссийского научного общества эндокринологов предложила Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом [80]. За основополагающий признак тиреотоксикоза принято низкое содержание ТТГ и высокие уровни Т4своб., Т3своб. крови с наличием антител к рецептору ТТГ [80]. К настоящему времени известно, что последним этапом патогенеза болезни Грейвса является выработка антител, стимулирующих щитовидную железу, которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его [77], являясь таким образом патогномоничным признаком заболевания.

Клиническая диагностика тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление заболеваний, сопутствующих тиреоидной патологии (эндокринная офтальмопатия, акропатия, претибиальная микседема), выявление осложнений тиреотоксикоза. Классическая мерзбургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная еще Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. Примерно 2/3 случаев БГ развивается в возрасте после 30 лет, не менее чем в 5 раз чаще – у женщин. В отдельных популяциях (Япония, Швеция) диффузный токсический зоб почти в половине случаев манифестирует на протяжении первого года после родов. В отличие от многоузлового токсического зоба, который связан с функциональной автономией ЩЖ, при болезни Грейвса-Базедова, как правило, имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и в большинстве случаев приводят пациента к врачу в пределах 6–12 мес. У пожилых пациентов тиреотоксикоз любого генеза часто протекает олиго- или моносимптомно (вечерний субфебрилитет, аритмии) или даже атипично (анорексия, неврологическая

симптоматика). При пальпаторном исследовании примерно у 80% пациентов удается выявить увеличение ЩЖ, порой весьма значительное. В ряде случаев при болезни Грейвса-Базедова на первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в сторону или вверх, слезотечение, ощущение “песка в глазах”, отечность век). Здесь следует оговориться, что наличие у пациента выраженной эндокринной офтальмопатии позволяет практически безошибочно установить пациенту этиологический диагноз уже по клинической картине, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, эндокринная офтальмопатия сочетается только с болезнью Грейвса-Базедова [17].

Клиническая картина тиреотоксикоза достаточно многообразна, но в первую очередь обращают на себя внимание симптомы поражения сердечно-сосудистой и нервной систем.

Диагностика базируется на клинической картине тиреотоксикоза, наличие которого подтверждается при гормональном исследовании, после чего следует этиологическая диагностика, которая должна учитывать, что в регионах с нормальным потреблением йода, на долю болезни Грейвса приходится до 80% случаев тиреотоксикоза, а в йоддефицитных регионах несколько меньше [77].

Первым этапом в диагностике тиреотоксикоза является определение уровня ТТГ: если он в норме — тиреотоксикоз надежно исключен. Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой (< 0.1 мЕ/л), содержание в сыворотке свТ4 и свТ3 повышено (уровень А – рекомендация, основанная на высоком уровне доказательности). У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови (уровень А). Такое состояние расценивается как—субклинический тиреотоксикоз, если только оно не

обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов, тяжелыми нетиреоидными заболеваниями) [80].

В качестве маркера диффузного токсического зоба может использоваться такое относительно специфичное исследование как определение уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) [77]. Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом. Классические антитела к тиреоглобулину и ТПО выявляются у 40-60% больных аутоиммунным токсическим зобом (уровень В – рекомендация, основанная на среднем уровне доказательности). Рутинное определение уровня антител к ТПО и тиреоглобулину для диагностики ДТЗ не рекомендуется (уровень В). Определение антител к ТПО и тиреоглобулину проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза [80].

В помощь вышеперечисленным методам диагностики могут выступать следующие способы визуализации: УЗИ, цветное доплеровское картирование, сцинтиграфия ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография. УЗИ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом. Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба и показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба (уровень В) [80].

Таким образом, диагностика собственно тиреотоксикоза достаточно проста, но постановка этиологического диагноза, в частности диагноза болезни Грейвса, порой вызывает большие затруднения [77] и требует проведения тщательного дифференциально-диагностического алгоритма.

Выбор способа излечения диффузного токсического зоба должен быть индивидуален с учетом особенностей течения тиреотоксикоза у конкретного больного. Следует отметить, что при выявлении патологической

гиперфункции щитовидной железы, обусловленной болезнью Грейвса-Базедова, необходимо медикаментозно купировать состояние тиреотоксикоза и ввести пациента в эутиреоз, после чего определяться с тактикой ведения (консервативно или радикально). Исходя из Федеральных клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба, назначение длительной тиреостатической терапии осуществляется лицам с впервые выявленным заболеванием, небольшим объемом щитовидной железы, высокой комплаентности пациента и отсутствии осложнений тиреотоксикоза.

Выбор пожизненной консервативной терапии может быть оправдан только у лиц старческого возраста, и имеющих высокие анестезиологические риски, при отказе или невозможности проведения радикального метода. Терапия тиреостатическими препаратами осуществляется в двух режимах: «блокируй» и «блокируй и замещай». У схемы «блокируй и замещай» есть некоторые преимущества перед схемой «блокируй», а именно назначение к тиреостатику левотироксина натрия дает более стойкое поддержание эутиреоза и отсутствие необходимости в ежемесячном контроле гормональных показателей. Однако при применении малых доз тиреостатика и левотироксина натрия эти преимущества полностью нивелируются. Схема «блокируй и замещай» подразумевает назначение дозы тиреостатика, которая вызовет медикаментозный гипотиреоз. Соответственно, этот недостаток тироксина должен быть адекватно возмещен. Например, европейские и российские эксперты рекомендуют использовать 30 мг тиамазола и полную заместительную дозу тироксина (1,6 мкг/кг массы тела). Длительность консервативной терапии при лечении пациентов с тиреотоксикозом в среднем от 1,5 до 2 лет. Купирование состояния тиреотоксикоза при назначении тиреостатической терапии происходит через несколько недель и пациенты, испытывая улучшение общего самочувствия, порой самостоятельно отменяют назначенную терапию, что приводит к

возобновлению симптомов гиперфункции щитовидной железы. Таким образом, данный факт способствует длительной декомпенсации тиреотоксикоза у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова.

В разных странах и медицинских центрах приняты различные подходы к лечению болезни Грейвса. В Северной Америке в качестве лечения первой линии, как правило, рассматривается терапия радиоактивным йодом ^{131}I [77]. К очевидным преимуществам терапии относят: безопасность метода, «простота» проведения (в амбулаторных условиях) + возможность повторного проведения в случае недостаточной эффективности, отсутствие ограничений для лиц преклонного возраста и в отношении любой сопутствующей патологии. Единственные противопоказания – беременность и лактация. Цель терапии радиоактивным йодом – не допустить рецидива, пострadiационный гипотиреоз, который компенсируется назначением заместительной гормональной терапии в виде левотироксина натрия.

Действительно, радиойодтерапия (РЙТ) при болезни Грейвса (БГ) признана наиболее эффективным и безопасным методом лечения, однако до сих пор не существует единого подхода к дозированию радиойода [87].

Применение расчетных и фиксированных доз показывает сходную эффективность, зависящую в конечном итоге от диапазона применяемых доз [87, 96, 104, 187]. Общим мнением, основанным на многочисленных многолетних исследованиях, является отчетливая связь исходов терапии с объемом щитовидной железы (ЩЖ), что побуждает даже сторонников фиксированных доз применять несколько фиксированных активностей у пациентов с малым, умеренным и большим объемом ЩЖ [87, 126]. Другой подход – расчетный отражает стремление к индивидуальному подбору активности ^{131}I : наиболее известной является формула Quimby–Marinelli, учитывающая, помимо объема ЩЖ, поглощение йода. Однако и в данной формуле, и в многочисленных расчетных формулах других авторов [87, 144] присутствует эвристический коэффициент, который в значительной степени

определяет величину активности радиойода и результаты терапии. В целом стремление повысить процент положительных исходов РИТ сопровождается неизбежным увеличением применяемой активности для всех пациентов. Наиболее ярко данный подход демонстрирует аблационная стратегия, основанная на применении высоких активностей, обеспечивающих более чем у 90% пациентов быстрое наступление гипотиреоза [87, 187]. Таким образом, терапия радиоактивным йодом несмотря на ряд преимуществ не лишена недостатков, в силу которых эффективность данного способа излечения болезни Грейвса-Базедова может снижаться с возможным возникновением рецидивов заболевания.

По современным представлениям, целью оперативного лечения, равно как и обсуждаемой выше терапии радиоактивным йодом, является удаление щитовидной железы, с одной стороны, обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза, а с другой – что наиболее принципиально – исключаящее любую возможность рецидива тиреотоксикоза [17]. Тотальная тиреоидэктомия с последующей заместительной терапией тиреоидными препаратами является методом выбора хирургического лечения [80].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Проведено комплексное обследование пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Набор и наблюдение за больными осуществлялись в условиях ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г.Пермь (генеральный директор – Гуляева И.Л.) и отделения эндокринологии КМСЧ №1 (главный врач – Грачев А.Н.).

Критерии включения в основную группу: возраст от 20 до 60 лет; некомпенсированный манифестный тиреотоксикоз -ТТГ менее 0,1мМЕ/л, уровень свободного тироксина (Т₄св.) выше 1,7нг/дл, уровень свободного трийодтиронина (св.Т₃) выше 6,8пмоль/л; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: известные сердечно - сосудистые заболевания, осложнения тиреотоксической кардиомиопатии: НРС, СН, наличие заболеваний, способствующими увеличению маркеров фиброза в сыворотке крови: заболевания органов гепато-билиарной зоны, нарушения углеводного обмена, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и другие заболевания, провоцирующие развитие пневмофиброза, хроническая болезнь почек, диффузные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования; значимые психоневрологические расстройства.

На начальном этапе проводился скрининг пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом на фоне тиреостатической терапии. Исходя из критериев включения и исключения было отобрано 70 пациентов.

В исследование вошло 70 пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией в возрасте от 25 до 55 лет, находящихся на тиреостатической терапии, и 15 пациентов в состоянии медикаментозного

эутиреоза после струмэктомии по поводу диффузного токсического зоба. Дизайн представлен на рис.2.1.

Для уточнения средних значений показателей маркеров обмена коллагена: TIMP-1, CITP-1, основных компонентов спектрального анализа ВРС и основных шкал опросника SF-36 среди лиц без патологии эндокринной системы, кардиоваскулярного статуса и психоэмоциональной сферы дополнительно нами обследована группа контроля, сопоставимая по возрасту (n=15).

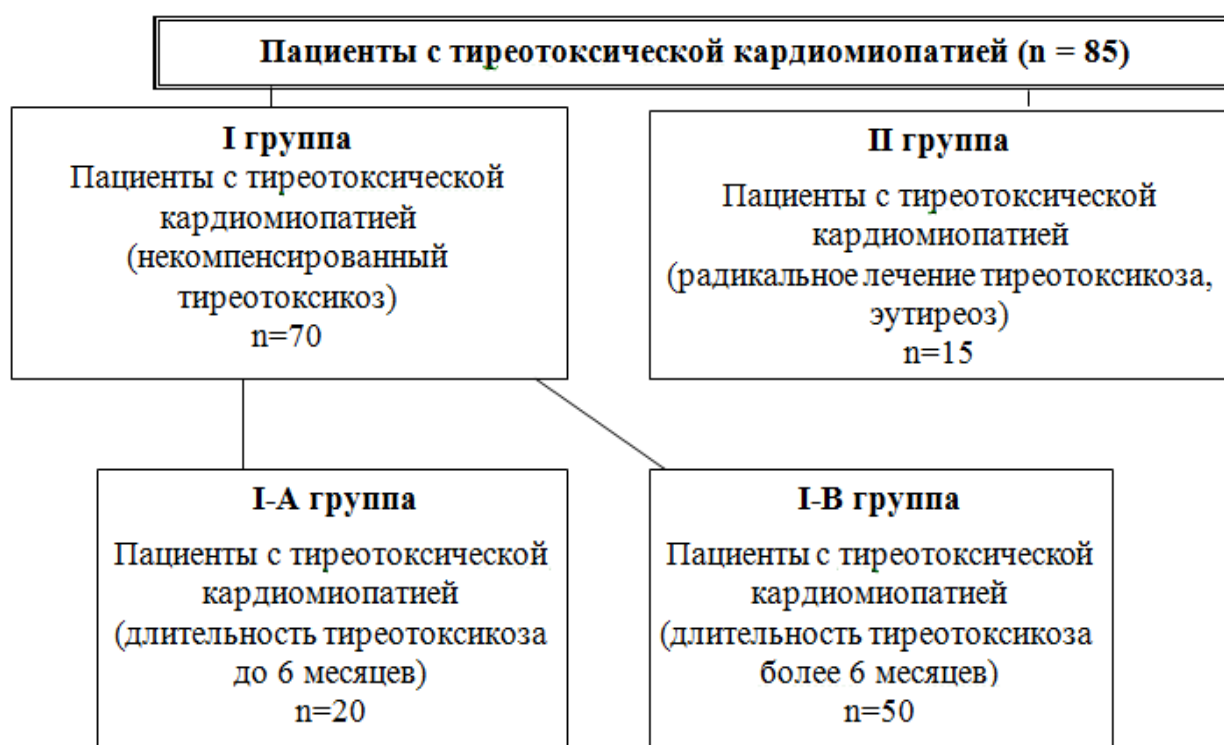


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

I группу составили 70 пациентов с уровнем ТТГ менее 0,1 мМЕ/л и Т4св. > 1,7нг/дл, Т3св. > 6,8пмоль/л на фоне тиреостатической терапии. Средний возраст 44,1±12,3 лет. Длительность течения тиреотоксикоза у обследованных данной группы составила 1,0 [0,6; 4,0] лет. Группа представлена 54 женщинами (77,1%) и 16 мужчинами (22,9%).

I-A группу составили 20 пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом, продолжающимся до полугода ($0,4 \pm 0,1$ лет). Средний возраст составлял $43,4 \pm 13,7$ лет. Из них было 15 женщин (75%) и 5 мужчин (25%).

I-B группа представлена 50 пациентами с некомпенсированным тиреотоксикозом длительностью более полугода ($3,8 \pm 3,2$ лет). Средний возраст составлял $45,9 \pm 11,6$ лет. Из них было 54 женщины (78%) и 16 мужчин (22%).

Во II группу были включены 15 пациентов после проведения струмэктомии, тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба более 1 года назад, в состоянии медикаментозного эутиреоза - ТТГ от 0,4 до 4,0 мМЕ/л, Т4св. соответствовал нормальным значениям ($0,93 - 1,7$ нг/дл). Средний возраст пациентов $45,3 \pm 3,0$ лет.

2.2. Методы исследования

Клиническое исследование пациентов включало анализ амбулаторной карты, анамнестических данных и полное клиническое обследование.

2.2.1. Лабораторная диагностика

Определение гормонов щитовидной железы осуществлялось с помощью системы «Elecsys 2010». За норму принимали значения: уровень ТТГ от 0,4 до 4,0 мМЕ/л, Т4св. $0,93 - 1,7$ нг/дл, Т3св. $3,1 - 6,8$ пмоль/л.

Проводилось исследование липидного спектра с определением общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью биохимического автоматического анализатора «Integra 400+» (Швейцария). Концентрацию ХС ЛПВП рассчитывали по формуле Friedwald: ХС ЛПВП (ммоль/л) = общий холестерин – ХС ЛПВП – ($0,45 \cdot \text{ТГ}$).

Индекс атерогенности (ИА) определяли по общепринятой формуле:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

За нормальный («целевой») уровень общего холестерина и ХС ЛПВП принимались значения <5,2 и <3,5 ммоль/л соответственно, триглицеридов <1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,4-1,7 ммоль/л, ХС ЛПОНП от 0,1 до 0,5 ммоль/л.

2.2.2. Исследование сердечно-сосудистой системы

Суточное мониторирование артериального давления проводили всем обследуемым. Были использованы портативные приборы МНСДП (фирма «BP-LAB», ЗАО «Петр Телегин» г. Нижний Новгород, Россия). Запись проводилась в автоматическом режиме с интервалами 15 минут в дневное время суток (во время бодрствования пациента) и с интервалом 30 минут ночное время (во время сна). При анализе данных, полученных в различное время суток, оценивались следующие показатели:

- Средние показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового и среднего АД (ПАД) за сутки, день, ночь в мм рт.ст.
- Суточный индекс САД (ДАД) по формуле: $(\text{САД}(\text{ДАД}) \text{ день} - \text{САД}(\text{ДАД}) \text{ ночь} / \text{САД}(\text{ДАД}) \text{ день}) \times 100\%$.

Варианты суточного индекса:

- Нормальная степень ночного снижения АД («dipper») 10-20%
- Недостаточная степень ночного снижения АД («non-dipper») менее 10%
- Повышенная степень ночного снижения АД («over-dipper») более 20%
- Устойчивое повышение ночного АД («night peaker») менее 0%
- Индекс времени гипертензии (ИВ; показатель «нагрузки давлением») –

процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень. По различным данным, ИВ у здоровых лиц не превышает 10-25% (норма – ИВ общий для САД и ДАД менее 25%, ИВ САД день менее 20%, ИВ ДАД день менее 15%, ИВ для САД и ДАД в ночное время суток менее 10%).

- Вариабельность САД, ДАД – среднеквадратическое отклонение значений АД от среднего за день и ночь. Предпочтительно анализировать дневную и ночную, но не среднесуточную вариабельность АД. Критические значение вариабельности для САД день и ночь 15 мм рт.ст., для ДАД день 14 мм рт.ст., ДАД ночь 12 мм рт.ст.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Hewlett-Packard, Sonos 4500» (США) в модальном и двухмерном режиме стандартные позиции. Изучались следующие показатели по методике Teicholz (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца, Российский кардиологический журнал 2012г., 3/95) (табл. 2.1).

- Ударный объем ЛЖ (УО) мл по формуле:

$$\text{КДО-КСО};$$

- Фракция выброса ЛЖ (ФВ) % по формуле:

$$(\text{КДО-КСО}) \times 100 / \text{КДО}$$

- Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) г по формуле R.V. Devereux, 1986:

$$1,04[(\text{КДР} + 3\text{СЛЖ} + \text{МЖП})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6;$$

- Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) г/м² по формуле:

$$\text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела, вычисленная по формуле Костеффа:

$$(4P+7)/P+90;$$

альтернативой является формула Дюбойс: $0,107^3 \sqrt{P^2}$, где P – масса тела, выраженная в кг.

Таблица 2.1

Нормативы эхокардиографических значений ($M \pm \delta$)

Показатель	Сокращен.	жен	муж
Левое предсердие, см	ЛП	2,7-3,8	3,0-4,0
Конечно-диастолический размер левого желудочка	КДР, мм	39-53	42-59
Конечно-систолический размер левого желудочка	КСР, мм	29-37	29-37
Конечно-диастолический объем левого желудочка	КДО, мл	56-104	67-155
Конечно-систолический объем левого желудочка	КСО, мл	19-49	22-58
Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу	ЗСЛЖ, см	0,6-0,9	0,6-1,0
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу	МЖП, см	0,6-0,9	0,6-1,0
Ударный объем левого желудочка	УО, мл	70-100	70-100
Фракция выброса левого желудочка	ФВ, %	≥ 55	≥ 55
Индекс массы миокарда левого желудочка	ИММЛЖ, г/м ²	<95	<115

Длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) проводили с помощью портативных кардиорегистраторов производства фирмы «Astrocard Holtersystem» ЗАО «Медитек», Россия, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом. Результаты анализа включали данные о наличии НРС и проводимости, частоте сердечных сокращений (минимальной, максимальной, средней), смещении сегмента S-T относительно изолинии. Оценивалось количество скрытых НРС. Выявленные аритмии классифицировались следующим образом: желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), наджелудочковая тахикардия, ФП, желудочковая тахикардия (Аксельрод А.С., 2007).

На основании результатов ХМ ЭКГ проводилась оценка временных параметров ВРС согласно рекомендациям ESC и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1999г.):

1. SDNN – стандартное отклонение NN интервалов для оценки общей ВРС, т.е. квадратный корень дисперсии. Так как дисперсия является математическим эквивалентом общей мощности спектра, то SDNN – суммарный показатель и отражает все периодические составляющие variability за время записи;

2. SDNN_i – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-ти минутным промежуткам в течение всей записи, для оценки variability с цикличностью менее 5 минут;

3. SDANN – стандартное отклонение средних значение NN интервалов, вычисленных по 5-ти минутным промежуткам в течение всей записи, для оценки низкочастотных компонентов variability;

4. RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами, для оценки мощности высоких частот;

5. pNN50 – процент NN50 от общего за весь период записи числа

последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50мс, для оценки коротковолновых колебаний.

Нормативные значения временных параметров ВРС приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Нормативы значений временных параметров ВРС (рекомендации ESC и Северо-Американского Общества Стимуляции и Электрофизиологии, 1999г.)

Величина	Нормальные значения ($M \pm \delta$)
SDNN	141±38мс
SDNNi	60±14 мс
SDANN	127±34 мс
RMSSD	27±11 мс
pNN50	10±9,5%

Известно, анализ временных характеристик предпочтительнее осуществлять по суточной записи ЭКГ (в силу высокой чувствительности), однако спектральные характеристики целесообразно оценивать за короткие временные промежутки (5 минут), что позволяет выявить не только исходный вегетативный фон, но и вегетативную реактивность при проведении соответствующих проб.

Оценка вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой системы осуществлялась при исследовании коротких записей ЭКГ (5 минут) с помощью аппаратно-диагностического комплекса ВНС-Микро (программа анализа 'Поли-Спектр'). Изучались основные компоненты спектральной мощности:

- Высокочастотный компонент (HF – high frequency) – мощность в

диапазоне высоких частот (0,15-0,4Гц) мс^2 , характеризующий парасимпатические влияния;

- Низкочастотный компонент (LF – low frequency) – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15Гц) мс^2 , маркер активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС);

- Общая мощность спектра (TP – total power spectrum) мс^2 , отражает вариацию RR интервалов ЭКГ. Увеличение тонуса симпатического отдела ВНС сопровождается снижением общей мощности спектра, активация парасимпатического звена ведет к увеличению полного спектра частот.

- Индекс LF/HF – отражает отношение симпатических и парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма.

Показатели HF, LF оценивались нами не в абсолютных единицах мощности, а в нормализованных единицах (п.у.) для исключения влияния очень низкочастотного компонента (гуморальный фактор) спектрограммы на взаимоотношения между симпатическим и парасимпатическим звеньями ВНС. Для получения абсолютных единиц использована формула: $\text{HF(LF)/(TP-очень низкие частоты)} \times 100$. Для уточнения нормативных значения спектрограммы обследована группа лиц без патологии ССС, сопоставимая по возрасту.

Для оценки вегетативной реактивности проводилась активная ортостатическая проба. Методика проведения следующая: после предварительного инструктажа обследуемый проводит 15 минут в горизонтальном положении. В это время регистрируется ЭКГ. Затем обследуемый быстро переходил в вертикальное положение с продолжением записи ЭКГ (5 минут). Наряду с оценкой вышеперечисленных характеристик спектрального анализа ВРС анализировался коэффициент 30:15 ($K_{30:15}$) – отношение минимального значения R-R-интервала, обычно в районе 15 удара от начала вставания к самому длинному R-R-интервалу, обычно около 30 удара. Отношение $K_{30:15}$ характеризует реактивность парасимпатического

отдела вегетативной нервной системы и не зависит от скорости вставания и возраста. Нормальным значением $K_{30:15}$ принято считать от 1,25 до 1,75 (В.М.Михайлов, 2002г.). Адекватной вегетативной реактивностью при проведении данной пробы считается снижение спектральной мощности всех компонентов, и, как следствие, уменьшение общей мощности спектра. Следует отметить, что в большей степени снижается мощность высокочастотных компонентов и в меньшей – низкочастотные влияния. В результате влияние симпатического отдела ВНС относительно возрастает.

2.2.3. Исследование сывороточных маркеров обмена коллагена

В качестве показателей маркеров кардиального фиброза использовали количественное определение СІТР, ТІМР-1 в сыворотке крови.

Забор крови проводили в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировались с последующим хранением образцов при температурном режиме $-20-70^{\circ}\text{C}$ не более установленного срока хранения. Для анализа не использовались гемолизированные или липемические пробы.

Для оценки уровня **С-концевого телопептида коллагена 1 типа** использована тест-система Serum CrossLaps Elisa. Данная система основана на использовании двух высоко специфических моноклональных антител к определенной аминокислотной последовательности. Стандарты, контроли и образцы вносятся в соответствующие ячейки, покрытые стрептавидином, после чего используется смесь биотинилированных антител и антител, конъюгированных с пероксидазой. Затем образовавшийся комплекс между антигеном (CrossLaps) и антителами сорбируется на поверхности, покрытой стрептавидином, через биотинилированные антитела. Последующая инкубация проводится при комнатной температуре, затем ячейки промываются. На следующем этапе после добавления субстрата и остановки

реакции серной кислотой измеряют оптические плотности в ячейках. Нормативные показатели = 0,112-0,738нг/мл.

Уровень **тканевого ингибитора металлопротеиназы – 1** определяли с помощью набора реагентов «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия) в несколько этапов. На 1 этапе антитела к ТИМП-1, адсорбированные в ячейках планшета, связываются с ТИМП-1, присутствующей в образцах. Добавляемые биотинилированные анти-ТИМП-1 антитела связываются с ТИМП-1, захваченным сорбированными в лунках антителами. После инкубации и промывки из ячеек удаляется не связавшийся биотинговый конъюгат анти-ТИМП-1, и добавляется конъюгант стрептавидин-пероксидаза. После инкубации удаляется не связавшийся конъюгат и добавляется субстратный раствор, образующий при взаимодействии с ферментным комплексом окрашивание. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации ТИМП-1. Нормативные показатели = 11-743нг/мл.

Использовалось количественное определение маркера СН – **мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP)** с помощью тест-системы Biomedica Nt-proBNP. Данный тест основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа и предназначен для количественного определения Nt-proBNP в образцах человеческой сыворотки. На первом этапе образец и конъюгат (овечьи антитела к человеческому Nt-proBNP – HRPO) вносят в лунки микропланшета, покрытые поликлональными овечьими анти- Nt-proBNP антителами. Nt-proBNP, присутствующий в образцах, связывается с антителами, сорбированными в лунках и образуют «сэндвич» комплекс с выявляющими антителами (конъюгатом). При последующей промывке из лунок удаляются все не связавшиеся компоненты. На втором этапе в ячейки вносится субстрат ГМБ. Интенсивность развившейся окраски пропорциональна количеству Nt-proBNP в стандарте или образце. Интенсивность развившейся цветной реакции измеряют с

помощью стандартного ИФА-ридера. Нормативные показатели = менее 4,8 фмоль/мл.

2.2.4. Исследование психоэмоционального статуса

Психоэмоциональное состояние определялось по наличию и степени выраженности тревоги и депрессии, определяемые по стандартным опросникам и шкалам [2, 8, 20, 33, 57, 84, 94].

Для оценки уровня тревожности использовались шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина (State Trait Anxiety Inventory - STAI), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS).

Для оценки депрессивного синдрома использовались такие психометрические шкалы, как опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory - BDI), HADS, шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression - HRDS) поскольку обладают высокой степенью чувствительности и специфичности.

BDI относится к субъективным и предназначен для скринингового выявления депрессии. Отличается простотой применения и обработки (заполнение опросника не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента). Несмотря на то, что утверждения теста очень прямые и позволяют испытуемому скрывать свое истинное состояние, использование BDI в клинической практике показало его высокую эффективность в предварительных обследованиях. Результаты опросника высоко коррелируют с личностной (ЛТ) и ситуационной (РТ) тревожностью. В нашем исследовании больным предлагалось ответить на 21 вопрос, выбрав одно из предложенных утверждений. Интерпретация суммарного показателя представлялась в баллах:

- до 11 – «отсутствие депрессии»;

- 12-19 - «легкая депрессия»;
- 20-26 - «умеренная депрессия»;
- 27-30 – «тяжелая депрессия»;

Результат менее 10 баллов свидетельствовал об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии испытуемого.

HADS (A.S.Zigmond, R.P.Snath) также относится к субъективным и предназначена для скринингового выявления депрессии и тревоги. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: «тревога» (нечетные пункты – 1-13) и «депрессия» (четные пункты – 2-14). Каждому утверждению соответствовали 4 варианта ответа по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3(максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, с выделением 3 областей его значений:

- 0-7 – «норма» (отсутствие достоверно выраженных тревоги и депрессии);
- 8-10 – «субклинически выраженная тревога/депрессия»;
- 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Характеристику уровня тревоги дополняли тестированием по шкале STAI (Spielberger C.D. и соавт.,1970), которая также представляет собой баллированный опросник. Шкала состоит из двух субшкал, одна из которых представляет 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (реактивная или ситуативная тревожность), а вторая – 20 высказываний, определяющих тревожность как личностную особенность, как устойчивую характеристику конкретного человека (свойство тревожности). Данный опросник предназначен для самооценки тревоги и является единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние. Пункты первой субшкалы ориентируют больного на описание своего состояния в данный момент, а

пункты второй – на описание привычного самоощущения. Ответы «вовсе нет», «пожалуй, так», «верно», «совершенно верно» кодируются соответственно как 1,2,3 и 4. По каждой из субшкал имеются «прямые» пункты (более высокий балл по этим пунктам отражает более высокий уровень тревожности) и «обратные» (более высокий балл по этим пунктам отражает более низкий уровень тревожности), а итоговый балл может варьироваться от 20 до 80. Нормативный показатель рассчитывается эмпирически. Предложены следующие подходы к интерпретации результатов по каждой из субшкал (Ханин Ю.Л., 1976) итоговый балл до 30 – низкая тревожность; 31-45 – умеренная тревожность; 46 и более – высокая тревожность. Опросник заполняли сами пациенты после краткого инструктажа, что занимало у них не более 20 минут. Подсчет баллов производился отдельно для оценки тревоги как состояния (ТС) и тревоги как черты личности (ЛТ). Показатели РТ и ЛТ рассчитывались по формуле:

$$PT = \sum 1 - \sum 2 + 50, \text{ где}$$

$\sum 1$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 3,4,6,7,9,12,13,14,17,18;

$\sum 2$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20

$$LT = \sum 1 - \sum 2 + 35, \text{ где}$$

$\sum 1$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

$\sum 2$ – сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Очень высокая (>46 баллов) тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и с психосоматическими заболеваниями. Низкая (<12 баллов) тревожность,

наоборот характеризует состояние как депрессивное, адекватное, с низким уровнем мотивации.

Для оценки тревоги и депрессии используется шкала Гамильтона Hamilton Anxiety/Depression Rating Scale (по М. Hamilton, 1959; И.А. Бевз, 1999). Больной выбирает вариант ответа на наиболее соответствующий его состоянию, значение баллов по каждому из пунктов ранжируется от 0 до 4, от 0 до 3, либо от 0 до 2. Суммарный балл от 0 до 6 обычно расценивается как отсутствие депрессивного эпизода, 7-15 баллов – как наличие «малого депрессивного эпизода», 16 баллов и выше – как «большой депрессивный эпизод». Для определения тревоги больной выбирает вариант ответа из 14 пунктов шкалы. Суммарный балл от 0 до 7 расценивается как отсутствие тревожного состояния, 8-19 баллов – наличие симптомов тревоги, 20 баллов и выше – тревожное состояние.

2.2.5. Исследование качества жизни

Исследование качества жизни определяют с помощью различных опросников [52]. Одним из наиболее распространенных опросников для оценки качества жизни является опросник MOS SF-36.

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. **Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)**, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает

выполнение физических нагрузок. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. **Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP)** – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. **Интенсивность боли (Bodily pain - BP)**. По шкале интенсивности боли оценивали ограничение активности пациента из-за боли, ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. **Общее состояние здоровья (General Health - GH)** - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. **Жизненная активность (Vitality - VT)** подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. **Социальное функционирование (Social Functioning - SF)**, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. **Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE)** предполагает оценку степени выполнения повседневной деятельности, которой мешает эмоциональное состояние.

Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. **Психическое здоровье (Mental Health - МН)**, характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. **Физический компонент здоровья (Physical health – PH)**

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование,
- Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием
- Интенсивность боли
- Общее состояние здоровья

2. **Психологический компонент здоровья (Mental Health – МН)**

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье
- Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Социальное функционирование
- Жизненная активность

После проведения шкалирования результаты исследования с помощью опросника MOS- SF-36 выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника MOS-SF-36, тем лучше показатель КЖ.

2.3. Методики лечения.

Все пациенты основной группы (70 наблюдений) находились на тиреостатической терапии препаратом тирозол от 20 до 30 мг в сутки. Прием препаратов группы бета-адреноблокаторов, седативных, анксиолитических, антидепрессивных средств до и во время проведения исследования был исключен.

В качестве радикального лечения диффузного токсического зоба пациентам II группы (15 наблюдений) проведена субтотальная струмэктомия щитовидной железы (13 наблюдений) и тиреоидэктомия (2 наблюдения) с последующим назначением заместительной гормональной терапии левотироксином натрия от 50 до 100мкг в сутки в зависимости от степени дефицита тиреоидных гормонов. На момент обследования все пациенты данной группы находились в состоянии медикаментозного эутиреоза.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка и графическое изображение результатов исследования проводилась с использованием программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel 7.0 для WindowsXP [20, 21, 50, 81]. Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ); при ненормальном распределении – медиана и 25,75 перцентили. Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами.

Сравнение двух несвязанных между собой групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U – критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney), связанных – с использованием теста согласованных пар Вилкоксона (Wilcoxon).

Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (Spearman), позволяющим уменьшить влияние случайных выбросов. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$) [21].

ГЛАВА 3. КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

3.1. Состояние сердечно-сосудистой системы и метаболический статус у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Особенности суточного мониторинга артериального давления и ЭКГ у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Изучение колебания АД в течение суток у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявило определенные особенности. Параметры суточного мониторинга АД (среднее САД, среднее ДАД в дневное и ночное время суток) находились в пределах нормальных значений (рекомендации ESH и ESC 2013г.) [61]. Пациенты I-A и I-B групп достоверно не отличались друг от друга по средним уровням САД и ДАД ($p > 0,05$). Имелась тенденция к более высоким уровням средних величин АД у пациентов с длительностью декомпенсации заболевания до полугода (таблица 3.1).

В настоящее время с особым вниманием относятся к уровню пульсового АД (ПАД). Результаты нескольких крупномасштабных исследований продемонстрировали, что ПАД может быть более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем ДАД или САД у лиц пожилого и среднего возраста. По рекомендациям А. Venetos и соавторов пациенты по уровню ПАД делятся на 4 группы: 1-я группа – 45 мм рт. ст. и менее, 2-я группа – 46–50 мм рт. ст., 3-я группа – 51–64 мм рт. ст., 4-я группа – 65 мм рт. ст. и более. Чем выше уровень группы, тем больше увеличивается риск неблагоприятных исходов [103]. Все пациенты I группы относятся ко второй группе риска по ПАД (50,7 мм рт.ст.). Однако, больший уровень пульсового АД за сутки был у пациентов I-A группы ($58,11 \pm 13,38$ мм рт.ст. – 4-я группа риска) против группы I-B ($48,67 \pm 12,19$ мм рт.ст. – 2-я группа).

Таблица 3.1

Средние значения и пульсовое АД у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией ($M \pm \delta$)

Показатель	1 группа	I-A группа	I-B группа	$p^{I-A-I-B}$
	n=70	n=20	n=50	
срСАДдн, мм рт.ст.	126,4±13,02	128,11±14,67	124,88±12,72	0,355
срДАДдн, мм рт.ст.	73,0±12,1	76,27±11,04	72,16±13,18	0,772
срСАДноч., мм рт.ст.	118,5±14,4	120,44±15,59	117,05±14,05	0,329
срДАДноч., мм рт.ст.	65,2±11,6	69,11±13,00	64,34±12,20	0,961
срПАДобщ., мм рт.ст.	50,7±11,4	58,11±13,38	48,67±12,19	0,024

Для количественной оценки колебаний АД в сторону повышения использовали показатель индекс времени гипертензии, который наиболее адекватно характеризует нагрузку давлением на органы-мишени. При оценке данного показателя достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3.2). Обращает на себя внимание повышение ИВ САДноч. у обеих подгрупп (I-A группа - 36[5;84]%, I-B группа - 13[0;50]). Вариабельность АД (Var АД) в течение суток у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией не превышала критических значений.

Таблица 3.2

Показатели индекс времени гипертензии, вариабельность и суточный индекс у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (медиана[25;75])

Показатель	1 группа	I-A группа	I-B группа	P ^{IА-ІВ}
	n=70	n=20	n=50	
ИВ САД _{дн.} , %	10[1,0;25]	17[4;48]	8[0;23]	0,187
ИВ ДАД _{дн.} , %	3[0;13]	8[0;16]	2[0;10]	0,318
ИВ САД _{ноч.} , %	19[0;55]	36[5;84]	13[0;50]	0,200
ИВ ДАД _{ноч.} , %	6[0;23]	5[0;44]	7[1;23]	0,490
вар САД _{дн.} , мм рт.ст.	12[9,5;14]	11[9;13,5]	12[10;15]	0,307
вар ДАД _{дн.} , мм рт.ст.	10[8;12]	10[9;11]	10[8;12]	0,935
вар САД _{ноч.} , мм рт.ст.	10[8;11]	8[9,5;10,5]	10[8;12]	0,445
вар ДАД _{ноч.} , мм рт.ст.	7,5[6;9]	7[6;9]	8[6;9]	0,672
СИ САД, %	6,5[3;11]	8[3;11]	5,5[3;11]	0,819
СИ ДАД, %	11[4;15]	12[6;17]	11[4;15]	0,626

К объективным показателям оценки суточного профиля АД также относят определение снижения уровня АД в ночное время суток. В I группе преобладал патологический вариант суточного профиля систолического артериального давления (САД) («nondipper») – 56%. На долю нормального профиля приходилось 28%. Обращало на себя внимание наличие у 16% пациентов парадоксального типа (стойкое повышение САД в ночное время суток - («nightbreaker»). Структура суточного ритма ДАД немного иная. Преобладающим являлся нормальный профиль ДАД (46%). Отсутствие ночное снижения ДАД регистрировалось у 37% больных. Небольшой

процент приходился на «nightpeaker» и «overdipper» - 7% и 10% больных соответственно.

Анализ нарушений суточного профиля у пациентов обеих подгрупп выявил значительное доминирование патологического типа по уровню САД и превалирование нормальной реакции АД в ночное время суток по уровню ДАД (рис. 3.1, рис. 3.2). Средние показатели суточного индекса САД: I-A группа - 8[3;11]%, I-B группа - 5,5[3;11]%; суточного индекса ДАД: I-A группа - 12[6;17]%, I-B группа - 11[4;15]%. Парадоксальная ночная гипертензия встречалась в обеих подгруппах, но с разной частотой. Так, пациенты с длительно текущей тиреотоксической кардиомиопатией имели более высокий процент «nightpeaker», нежели больные с непродолжительным течением заболевания (16% против 12%).

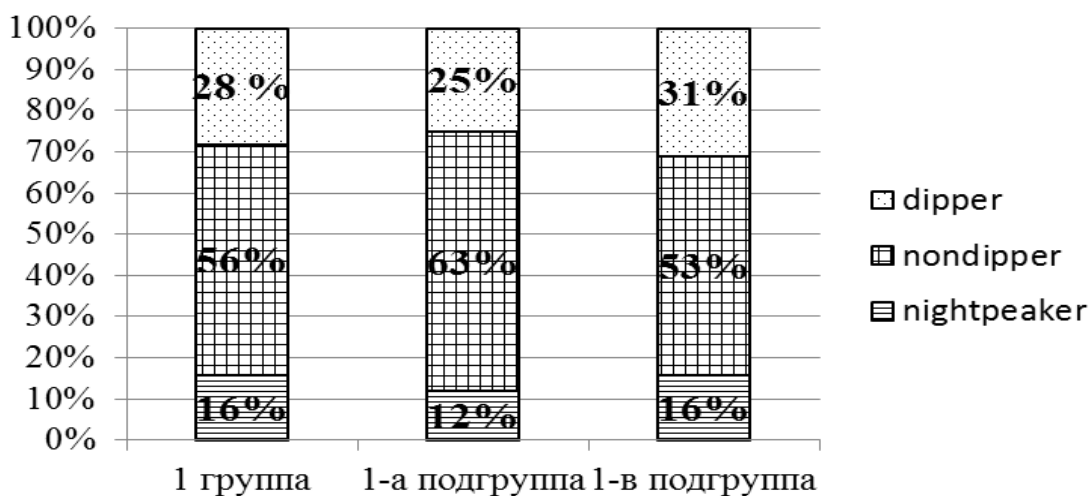


Рисунок 3.1. Особенности суточного профиля систолического АД среди пациентов в зависимости от длительности заболевания

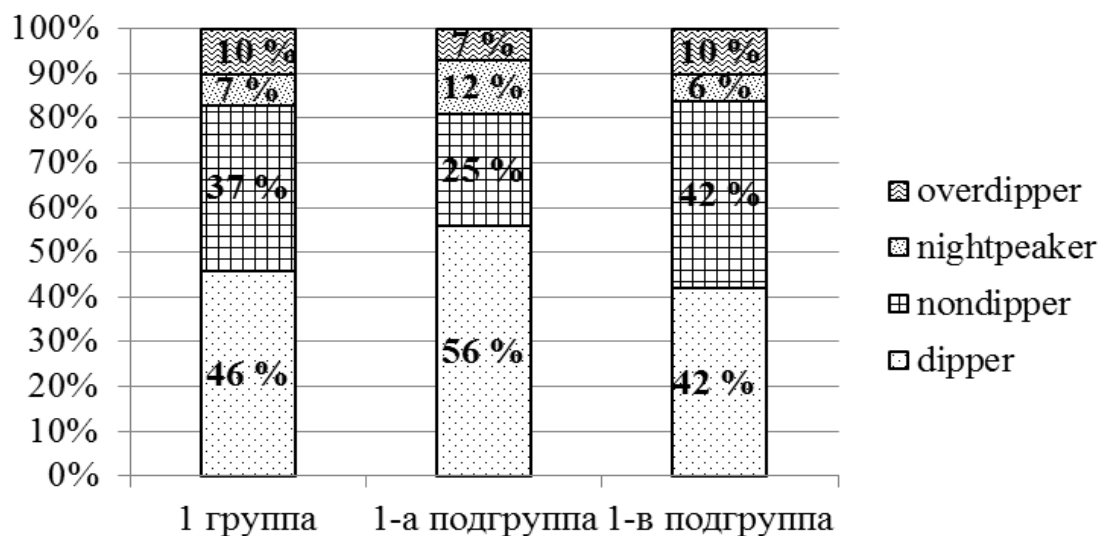


Рисунок 3.2. Особенности суточного профиля диастолического АД среди пациентов в зависимости от длительности заболевания.

Таким образом, в нашем исследовании выявлен ряд особенностей суточного профиля АД у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Несмотря на нормальные значения средних величин АД за сутки, имеется тенденция к более высоким уровням АД у пациентов с длительным течением заболевания. У всех пациентов значимо повышено ПАД, причем в I-A группе его уровень достигал максимального значения (58 мм рт.ст.). Индекс времени гипертензии САД ноч. повышен в I-A и I-B подгруппах. Преобладающим типом ночного снижения САД у всех пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией явился патологический вариант, проявляющийся в отсутствии снижения АД ночью на должный уровень. По суточному индексу ДАД пациенты преимущественно были «dipper», однако регистрировались парадоксальная ночная гипертензия и избыточное снижение АД в ночное время суток. Структура суточного профиля у пациентов I-A и I-B групп существенно не отличалась. Преобладающим типом суточного индекса САД явился «nondipper» по ДАД – «dipper». Однако с большей частотой

регистрировался тип «nightpeaker» у лиц с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии.

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, находящихся на тиреостатической терапии, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) была $73,6 \pm 15,3$ уд/мин, макс.ЧСС $151,3 \pm 48,2$ уд/мин. НРС имели 97% пациентов, большая часть которых приходилась на сочетание НЖЭС и ЖЭС (у 57,4%). Изолированные НРС в виде НЖЭС отмечены у 34%, ЖЭС – 2,2%. У восьми человек выявлены эпизоды наджелудочковой тахикардии, у одного – эпизод желудочковой тахикардии. Эпизодов депрессии сегмента S-T не выявлено.

Структура суточного профиля ЭКГ у пациентов существенно не отличалась от длительности тиреотоксической кардиомиопатии. Так, все пациенты I-A группы имели различные НРС и больший процент в этой группе приходился на сочетание НЖЭС и ЖЭС – 56,2%. Изолированное НРС в виде НЖЭС имелось у 37,5%. У одного пациента регистрировалась только ЖЭС (рис.3.3). Похожая картина наблюдалась у пациентов I-B группы, где преимущественным НРС являлось сочетание НЖЭС и ЖЭС – 58% (рис. 3.4). Анализ обеих групп выявил негативные тенденции в виде повышения частоты встречаемости наджелудочковой тахикардии у пациентов I-B группы – 19,3% против 12,5% (I-A группа) и появления случая желудочковой тахикардии среди пациентов этой же группы (рис.3.5).

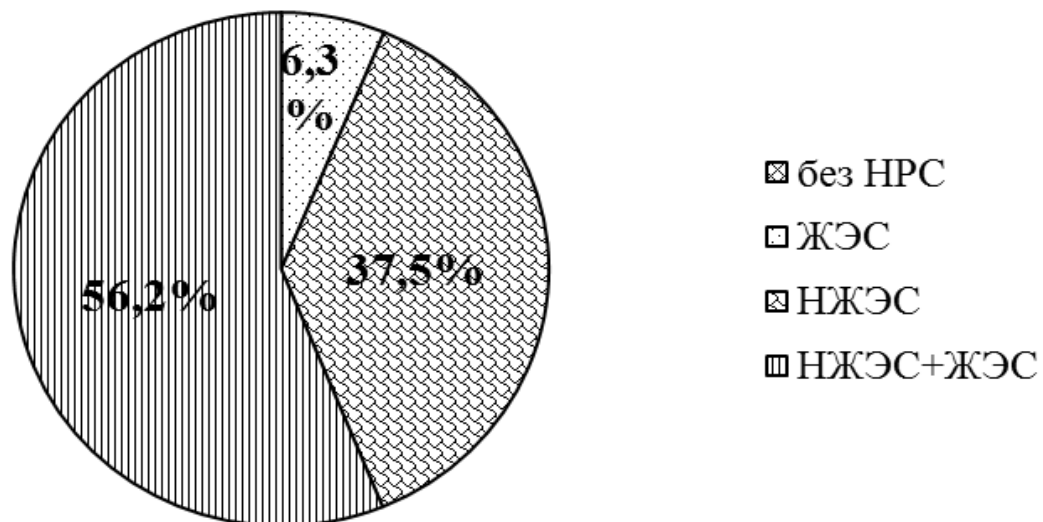


Рисунок 3.3. Частота нарушений ритма сердца у больных с тиреотоксической кардиомиопатией до полугода

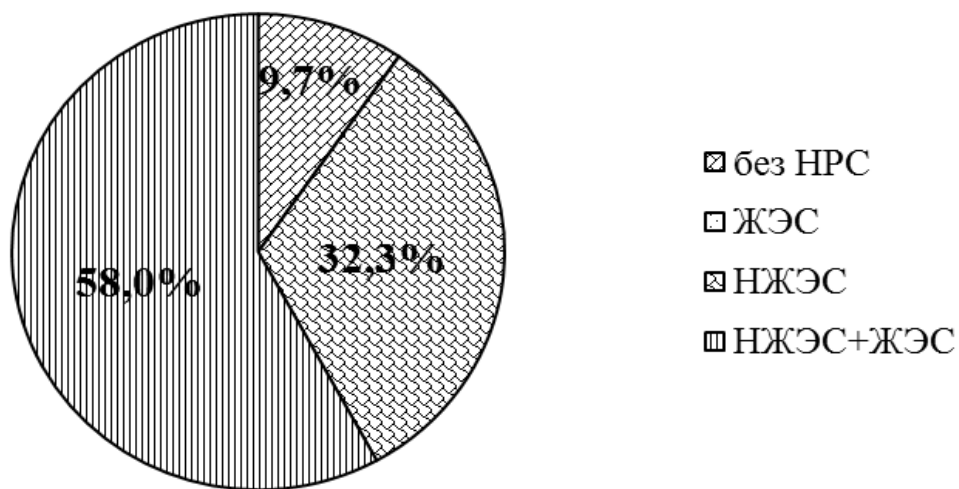


Рисунок 3.4. Частота нарушений ритма сердца у больных с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии

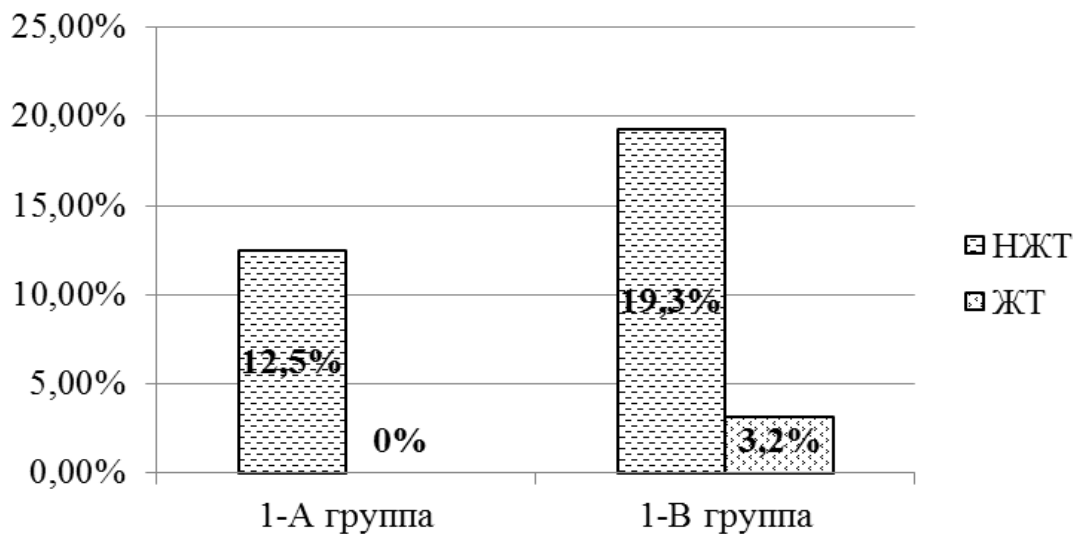


Рисунок 3.5. Частота встречаемости тахикардий среди пациентов I-A и I-B групп

Для пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией характерны не только «предсердные» НРС. Исходя из полученных нами данных отмечено превалирование сочетания НЖЭС и ЖЭС, а также ухудшение структуры аритмий при более длительном течении основного заболевания (увеличение средней частоты экстрасистолии за сутки, учащение эпизодов наджелудочковой тахикардии и появление желудочковой тахикардии).

Оценка ВРС проводилась нами с использованием временного и спектрального (частотного) анализов. Временные параметры ВРС изучались по холтеровским записям ЭКГ без оценки спектральных характеристик (меньшая стабильность модуляций сердечного периода в течение длительных записей делает результаты частотного анализа труднее интерпретируемыми). Исследование основных компонентов спектральной мощности осуществлялось с помощью коротких записей ЭКГ (5 минут). Для сравнения спектрограммы больных тиреотоксикозом нами дополнительно обследована группа контроля без патологии ССС, сопоставимая по возрасту.

При изучении временных показателей ВРС по холтеровским записям у пациентов I группы отмечено снижение общего вегетативного тонуса (SDNN до 98,2мс, SDNNi до 54,1мс) в сравнении с нормативными значениями (согласно рекомендациям ESC и Северо-Американского Общества Стимуляции и Электрофизиологии, 1999г.). Выявлены парадоксальные изменения в отношении парасимпатических влияний на сердце: повышение показателя RMSSD до 43,3мс, но снижение pNN50 (до 8,2%). Оба параметра рекомендованы для оценки высокочастотных компонентов ВРС. Следует отметить, что имело место снижение симпатических воздействий в формировании сердечного ритма, выраженных в параметре SDANN (до 79,7мс (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Параметры временного анализа ВРС у пациентов I группы (M±δ),
медиана[25;75]

Величина	Нормальные значения (M±m)	Пациенты с тиреотоксикозом
SDNN	141±38мс	98,2±34,3мс 97 [78;115]мс
SDNNi	60±14 мс	54,1±30,3мс 50 [36;64]мс
SDANN	127±34 мс	79,7±34,9мс 77 [60;100]мс
RMSSD	27±11 мс	43,3±41,8мс 30 [23;50] мс
pNN50	10±9,5%	8,2±6,8% 5,9 [2,2;13,8]%

Таким образом, у обследуемых имело место снижение общей мощности, угнетение симпатических влияний ВНС на сердечный ритм с относительным приростом парасимпатических воздействий.

Более детальное рассмотрение временных характеристик сердечного ритма в обеих подгруппах выявило определенные особенности. В подгруппах имелось снижение общей мощности по обоим параметрам (SDNN и SDNNi): I-A группа $92 \pm 30,1$ мс и $59,2 \pm 29,1$ мс, I-B группа $101,6 \pm 35,8$ мс соответственно. Влияние низкочастотных компонентов на сердечный ритм также было резко снижено: I-A группа $75,1 \pm 25,7$ мс, I-B группа $83 \pm 38,6$ мс. При оценке высокочастотного компонента ВРС выявлены изменения в виде увеличения параметра RMSSD и показателя pNN50 относительно нормативных значений. В группе пациентов с длительным течением основного заболевания (I-B группа) данные показатели были достоверно ниже по уровню pNN50 в сравнении с пациентами I-A группы ($p=0,021$) (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Параметры временного анализа ВРС у пациентов в зависимости от длительности заболевания ($M \pm \delta$)

Величина	Нормальные значения	I-A группа n=20	I-B группа n=50	$p^{I-A-I-B}$
SDNN	141 ± 38 мс	$92 \pm 30,1$ мс	$101,6 \pm 35,8$ мс	0,381
SDNNi	60 ± 14 мс	$59,2 \pm 29,1$ мс	$53,3 \pm 32,1$ мс	0,537
SDANN	127 ± 34 мс	$75,1 \pm 25,7$ мс	$83 \pm 38,6$ мс	0,516
RMSSD	27 ± 11 мс	$60,2 \pm 11,3$ мс	$48,7 \pm 25,1$ мс	0,772
pNN50	$10 \pm 9,5\%$	$34,2 \pm 5,5\%$	$25,5 \pm 17,0\%$	0,021

Полученные данные по временному анализу в обеих группах позволили установить, что независимо от длительности заболевания имело место снижение общей мощности ВРС, вегетативный дисбаланс, проявляющийся угнетением активности симпатического звена ВНС в регуляции сердечного ритма и приростом парасимпатических влияний. Однако достоверен тот факт, что с увеличением продолжительности заболевания падает активность высокочастотных колебаний. Таким образом, у пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии имелся дефицит обоих звеньев ВНС в регуляции сердечного ритма.

Оценку спектральных показателей ВРС проводили по коротким записям ЭКГ (5 минут) в состоянии покоя и с использованием активной ортостатической пробы, позволяющей оценить вегетативное обеспечение деятельности ССС у больных с тиреотоксической кардиомиопатией.

Исследование частотных характеристик ВРС у пациентов I группы в состоянии покоя выявило снижение общей мощности спектра до $2518,3 \pm 1088,1 \text{ мс}^2$, высокочастотного компонента до $42,9 \pm 12,8 \text{ п.у.}$ и увеличение мощности в диапазоне низких частот до $57 \pm 12,8 \text{ п.у.}$ в сравнении с группой контроля (однако уровень достоверности был низким $p > 0,05$). (табл. 3.5).

Спектральные характеристики ВРС у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией и группы контроля в состоянии покоя ($M \pm \delta$)

Показатель	Контроль n=15	Пациенты I группы n=70	P
HR, уд/мин.	69,8±12,5	94,4±8,4	0,0006
Total F, $мс^2$	3598,4±2744,7	2518,3±1088,1	p>0,05
LFnorm, n.u.	51,1±17,24	57±12,8	p>0,05
HFnorm, n.u.	48,8±17,24	42,9±12,8	p>0,05
LF/HF	1,59±1,04	1,59±1,2	p>0,05

Несколько иная картина предстала при анализе частотных характеристик у пациентов с различной длительностью основного заболевания. Так в группе пациентов с длительностью тиреотоксической кардиомиопатии до полугода имелось снижение не только общего тонуса ВНС до $2124 \pm 390,3 \text{мс}^2$, но и спектра низкочастотных колебаний до $48,1 \pm 4,6 \text{n.u.}$ Уровень показателя HF был выше в сравнении с группой контроля и пациентами с длительным течением заболевания: $51,9 \pm 4,6$ против $48,8 \pm 17,24$ и $33,9 \pm 12,1$. В группе пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии на фоне снижения общей вариабельности сердечного ритма ($2912,7 \pm 14,8 \text{мс}^2$) имелась тенденция к повышению низкочастотной характеристики спектра ($66,0 \pm 12,1 \text{n.u.}$) относительно группы контроля и пациентов I-A группы - $51,1 \pm 17,24 \text{n.u.}$ и $48,1 \pm 4,6 \text{n.u.}$ Уровень высокочастотных колебаний в I-B группе был в 1,5 раза ниже в сравнении с пациентами I-A группы и здоровыми. (табл. 3.6). Данные изменения отражаются на соотношении LF/HF: пациенты I-B группы имеют самое высокое значение коэффициента 2,25.

Спектральные показатели variability ритма сердца в покое в группах пациентов с различной длительностью тиреотоксической кардиомиопатии и группе контроля ($M \pm \delta$)

Показатель	Контроль n=15	I-A группа	I-B группа	$p_{\text{контроль}}$ -IA	$p_{\text{контроль}}$ -IB
HR, уд/мин.	69,8±12,5	93,6±1,7	95,3±12,6	0,009	0,006
Total F, мс ²	3598,4±2744,7	2124±390,3	2912,7±14,8	p>0,05	p>0,05
LFnorm, n.u.	51,1±17,24	48,1±4,6	66,0±12,1	p>0,05	p>0,05
HFnorm, n.u.	48,8±17,24	51,9±4,6	33,9±12,1	p>0,05	p>0,05
LF/HF	1,59±1,04	0,93±0,08	2,25±1,1	p>0,05	p>0,05

Большой интерес вызвала оценка вегетативной реактивности по результатам ортостатической пробы. Пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией отличались более низкими показателями общей мощности - $1407,7 \pm 534 \text{ мс}^2$ против $3616,3 \pm 2238,1 \text{ мс}^2$ у здоровых ($p=0,002$), более низким уровнем LF ($p=0,003$) и LF/HF ($p=0,003$), в сравнении с контролем. Показатель высокочастотных колебаний был значительно выше в группе пациентов с гиперфункцией щитовидной железы ($p=0,003$). Следует отметить, что при проведении ортостатической пробы за нормальную вегетативную реактивность принято считать возможное снижение общей мощности спектра, а также его составляющих компонентов следующим образом – в большей степени уменьшение HF и в меньшей – LF, таким образом, показатель низкочастотных колебаний в нормализованных единицах возрастает. В ряде случаев общая мощность спектра может повышаться при значительном приросте низкочастотных колебаний, что может являться вариантом нормы. Данную модель вегетативной реактивности полностью воспроизводит группа контроля, где виден

относительный прирост симпатических влияний после проведения пробы. В группе пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией также отмечено снижение общей мощности, однако выявлен относительный прирост мощности высокочастотных волн, вследствие чего коэффициент LF/HF оказался ниже в сравнении с группой контроля (1,7 против 4,7 соответственно, $p=0,017$). (табл. 3.7). При проведении активной ортостатической пробы нами оценивался коэффициент 30/15, отражающий реактивность парасимпатического отдела ВНС при выполнении пробы и симпатическую вазоконстрикцию (не зависит от скорости вставания и возраста). В норме этот коэффициент равен 1,03 и более. Группа контроля и больные с тиреотоксической кардиомиопатией достоверно не отличались по данному показателю, который находился в пределах нормальных значений.

Таблица 3.7

Спектральные характеристики ВРС у пациентов I группы и группы контроля при проведении ортостатической пробы ($M \pm \delta$)

Показатель	Контроль n=15	Пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией n=70	p
Total F, mc^2	3616,3 \pm 2238,1	1407,7 \pm 534	0,002
LFnorm, n.u.	79,3 \pm 7,6	52,3 \pm 16,2	0,003
HFnorm, n.u.	20,6 \pm 7,6	47,6 \pm 16,2	0,004
LF/HF	4,7 \pm 2,9	1,7 \pm 1,3	0,017
Коэффициент 30/15	1,26 \pm 0,15	1,37 \pm 0,17	0,148

При анализе результатов активной ортостатической пробы среди пациентов с различной продолжительностью заболевания выявлены несколько отличий. Так, на фоне снижения общей мощности спектра и его низкочастотного компонента в обеих группах имеется повышение активности парасимпатического звена: в I-A группе до $54,7 \pm 7$ п.у. по сравнению с исходным состоянием ($51,9 \pm 4,6$ п.у.), в I-B группе до $40,4 \pm 20,6$ п.у. ($33,9 \pm 12,1$ п.у. исходно). Достоверных отличий по сравниваемым показателям между подгруппами пациентов не было выявлено ($p > 0,05$), однако имелась тенденция к большему приросту высокочастотных колебаний в группе с длительным течением заболевания. В связи с чем соотношение LF/HF оказалось выше у этих пациентов. Коэффициент 30/15 между группами достоверно не отличался и находился в пределах нормальных значений (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Спектральные показатели variability ритма сердца при проведении ортостатической пробы в группах пациентов с различной длительностью основного заболевания ($M \pm \delta$)

Показатель	Контроль n=15	I-A группа	I-B группа	$P_{\text{контроль-IA}}$	$P_{\text{контроль-IB}}$
Total F, мс^2	$3616,3 \pm 2238,1$	$1278,2 \pm 654,9$	$1537,2 \pm 437,9$	0,017	0,041
LFnorm, п.у.	$79,3 \pm 7,6$	$45,2 \pm 7,0$	$59,5 \pm 20,6$	0,005	0,112
HFnorm, п.у.	$20,6 \pm 7,6$	$54,7 \pm 7,0$	$40,4 \pm 20,6$	0,001	0,231
LF/HF	$4,7 \pm 2,9$	$0,85 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,4$	0,024	0,122
Коэффициент 30/15	$1,26 \pm 0,15$	$1,43 \pm 0,2$	$1,32 \pm 0,15$	0,192	0,342

Метаболические изменения у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Анализ липидограммы пациентов I группы выявил некоторые изменения. При референсных значения общего холестерина ($4,4 \pm 1,06$ ммоль/л), ХС-ЛПНП ($2,7 \pm 0,7$ ммоль/л) и триглицеридов ($1,3 \pm 0,6$ ммоль/л) отмечено повышение уровня ХС-ЛПОНП до $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л и снижение ХС-ЛПВП до $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л. При более детальном рассмотрении липидного профиля у пациентов с различной продолжительностью заболевания имелось достоверное явление к увеличению уровня общего холестерина в I-B группе относительно пациентов I-A группы – $4,6$ [$4,3; 5,6$] и $3,8$ [$3,0; 4,2$] ммоль/л соответственно ($p=0,001$); и нарастание показателя ХС-ЛПНП в таком же сравнении: I-B группа $2,8$ [$2,5; 3,6$] и I-A группа $2,2$ [$1,7; 2,5$] ммоль/л ($p=0,012$). Уровни ХС-ЛПОНП и триглицеридов были выше в группе пациентов с длительным течением основного заболевания, но степень достоверности была низкой ($p>0,05$) (рис. 3.6). Антиатерогенная фракция холестерина (ХС-ЛПВП) была несколько снижена у пациентов с длительным тиреотоксикозом ($1,2$ [$1,0; 1,5$] ммоль/л) относительно пациентов с впервые выявленным заболеванием ($1,3$ [$1,1; 1,6$] ммоль/л) ($p>0,05$).

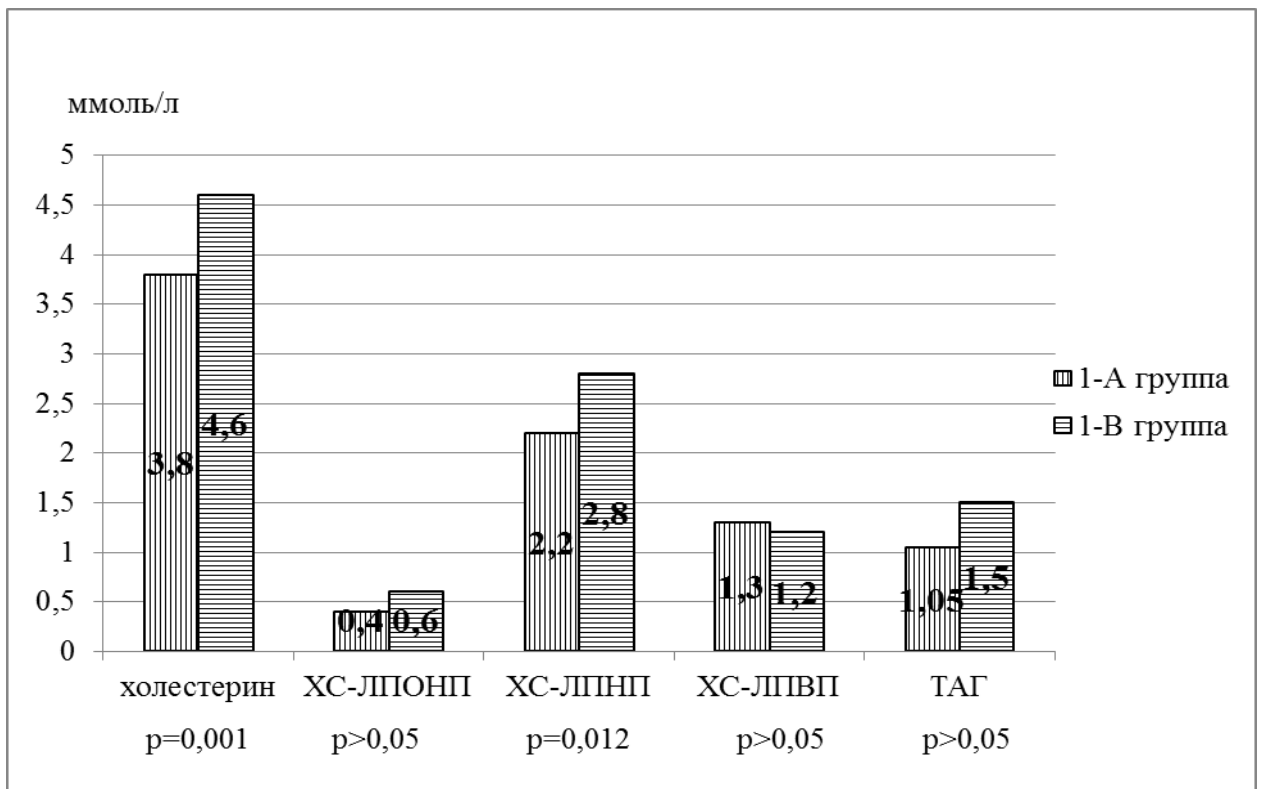


Рисунок 3.6. Липидный спектр пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от длительности заболевания

Вышеизложенные особенности липидного профиля у пациентов тиреотоксической кардиомиопатией отражают неблагоприятные изменения в виде увеличения содержания атерогенных фракций холестерина (ХС-ЛПОНП) и уменьшения уровня ХС-ЛПВП. Отмечена предрасположенность к более высоким концентрациям общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии, имеющая достоверный характер.

Взаимосвязь гемодинамических параметров с тиреоидным статусом, метаболическими характеристиками

Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. Связь между значениями оценивалась как сильная при $R > 0,7$, средней силы при R от 0,3 до 0,7, слабая при $R < 0,3$. У всех пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

имелись статистически достоверные корреляционные взаимоотношения возраста с рядом метаболических и гемодинамических характеристик. Так, с увеличением возраста повышался уровень холестерина ($R=0,44$; $p=0,006$) и ХС-ЛПНП ($R=0,6$; $p=0,0008$). Прямая зависимость средней силы установлена между возрастом и средней частотой регистрации НЖЭС за сутки: $R=0,35$; $p=0,02$. Средний уровень диастолического АД и показатель нагрузки давлением для ДАД также находились в прямой зависимости от возраста как в дневные, так и в ночные часы: ДАДдн ($R=0,31$; $p=0,02$), ДАДноч ($R=0,38$; $p=0,007$), ИВ ДАДдн ($R=0,31$; $p=0,02$) и ИВ ДАДноч ($R=0,37$; $p=0,01$). Вариабельность систолического АД в дневное время суток умеренно зависела от возраста: $R=0,41$; $p=0,003$.

При оценке корреляционных взаимоотношений между группами пациентов в зависимости от длительности заболевания выявлены определенные особенности. Так, статистически достоверных зависимостей между уровнем холестерина, его отдельных фракций и возрастом в I-A группе не выявлено. Однако I-B группа имела положительную связь средней силы возраста со средним уровнем холестерина ($R=0,49$; $p=0,01$) и с ХС-ЛПНП ($R=0,64$; $p=0,002$). Анализируя зависимость основных параметров суточного мониторирования АД и ХМ-ЭКГ от возраста в I-A группе достоверных связей выявлено немного: возраст и средний уровень ДАД ночью $R=0,66$; $p=0,002$, возраст и ИВ ДАДноч $R=0,62$; $p=0,007$, возраст и вариабельность ДАДноч $R=0,75$; $p=0,0007$. Более показательной оказалась I-B группа, где величина возраста оказывала прямое влияние на уровень не только параметров СМАД, но и на показатели ХМ-ЭКГ (табл. 3.8).

Взаимосвязь возраста и кардиоваскулярных параметров у больных с
длительным течением основного заболевания

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Возраст & НЖЭС	0,45	0,018
Возраст & САДдн	0,37	0,035
Возраст & ДАДдн	0,41	0,018
Возраст & ИВ САДдн	0,48	0,004
Возраст & ИВ ДАДдн	0,65	0,00004
Возраст & ИВ ВарСАДдн	0,45	0,009
Возраст & ПАД	0,37	0,034
Возраст & САДноч	0,40	0,026
Возраст & ДАДноч	0,37	0,038
Возраст & ИВ САДноч	0,36	0,046

Представленные выше данные свидетельствуют об увеличении частоты встречаемости НЖЭС за сутки, увеличении средних показателей САД и ДАД в дневное, ночное время суток, рост пульсового АД и показателя нагрузки давлением (по САД и ДАД) с повышением возраста у пациентов I-B группы.

При оценке влияния длительности заболевания на изучаемые нами показатели у пациентов I группы отмечено негативное направление в сторону повышения уровня не только общего холестерина, но и его «неблагоприятных» фракций с увеличением длительности течения тиреотоксической кардиомиопатии: ХС ($R=0,51$; $p=0,002$), ХС-ЛПНП ($R=0,54$; $p=0,005$), ХС-ЛПОНП ($R=0,50$; $p=0,019$). Выявлена прямая зависимость между показателем SDANN и длительностью основного

заболевания: $R=0,34$; $p=0,046$. Точно такая же зависимость прослеживается при рассмотрении исходного вегетативного тонуса коротких записей ЭКГ: с увеличением продолжительности заболевания возрастает низкочастотный компонент ВРС $R=0,78$; $p=0,020$ и снижается активность высокочастотной составляющей спектра $R=-0,83$; $p=0,014$, вследствие чего увеличивается коэффициент вагосимпатического баланса. При более детальном рассмотрении пациентов среди подгрупп отмечены прямые корреляции средней силы между уровнем холестерина и длительностью заболевания ($R=0,66$; $p=0,018$) только в I-A группе.

Анализ взаимоотношений тиреоидного статуса и гемодинамических характеристик выявил следующие закономерности. У пациентов I группы имелась склонность к повышению средней ЧСС за сутки при увеличении Т4своб. и Т3своб.: $R=0,36$; $p=0,021$ и $R=0,46$; $p=0,022$ соответственно. Обратная корреляционная связь средней силы отмечалась при сравнении Т4своб. со следующими показателями временного анализа ВРС: SDNN $R=-0,38$; $p=0,031$, SDNNi $R=-0,39$; $p=0,023$, RMSSD $R=-0,38$; $p=0,029$, pNN50 $R=-0,44$; $p=0,01$. Среди пациентов I-A группы наряду с повышением уровня средней ЧСС за сутки при увеличении показателей Т4своб., Т3своб. ($p<0,05$), отмечено увеличение частоты эпизодов наджелудочковой тахикардии в зависимости от уровня Т4своб. ($R=0,66$; $p=0,003$). Достоверные статистические взаимоотношения между уровнем Т3своб. и показателями СМАД у пациентов I-A группы отражены в таблице 3.9.

Таким образом, у пациентов I-A группы имелась высокой степени вероятность повышения показателя нагрузки давлением по САД и ДАД в дневное время суток при увеличении уровня Т3своб. Точно такая же предрасположенность имелась и у показателя вариабельности САД в дневное и ночное время суток.

Корреляционные взаимоотношения между уровнем ТЗсвоб. и показателями СМАД у пациентов с длительностью заболевания до полугода

Сравниваемые величины	Спирмена R	P
ТЗсвоб.& ИВ САДдн	0,70	0,015
ТЗсвоб.& ИВ ДАДдн	0,63	0,035
ТЗсвоб.& ВарСАДдн	0,91	0,00008
ТЗсвоб.& ВарСАДноч	0,80	0,002

У пациентов I-B группы отмечена умеренная негативная связь между показателями ТЗсвоб. и ХС-ЛПВП ($R=-0,50$; $p=0,057$). Частота регистрации НЖЭС за сутки возрастала при повышении уровня Т4своб. ($R=0,40$; $p=0,048$), что негативно отражалось на общей вариабельности сердечного ритма в сторону ее снижения ($R=-0,44$; $p=0,042$).

Следующими значимыми взаимоотношениями можно считать разнонаправленные корреляции суточных индексов САД и ДАД с отдельными компонентами спектрального анализа у пациентов I группы. Так СИСАД ($R=-0,78$; $p=0,036$) и СИДАД ($R=-0,82$; $p=0,023$) влияли на мощность низкочастотного звена общего спектра ВРС у обследуемых нами больных. Противоположное влияние показатели ночного снижения АД оказывали на высокочастотный компонент ВРС: СИСАД & HF $R=0,79$; $p=0,034$, СИДАД & HF $R=0,80$; $p=0,028$. Показатель нагрузки давлением ДАД в дневное время суток имел аналогичные статистически достоверные взаимоотношения с основными компонентами частотного анализа ВРС. Следует отметить, что вышеперечисленные корреляционные отношения имели место у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией при исследовании коротких записей ЭКГ в покое. При оценке активной ортостатической пробы суточный индекс ДАД и вариабельность ДАД в дневные часы имели обратные взаимоотношения с коэффициентом LF/HF ($R=-0,94$; $p=0,004$ и $R=-0,92$; $p=0,007$ соответственно).

Резюме.

Несмотря на нормальные значения средних величин АД за сутки при тиреотоксической кардиомиопатии, имелась тенденция к его более высокому уровню у пациентов с длительным течением основного заболевания.

У всех пациентов значимо повышено пульсовое АД и более выражено при малой длительности заболевания.

Преобладающим типом суточного индекса САД при тиреотоксической кардиомиопатии явился «nondipper», по ДАД – «dipper». Индекс времени гипертензии САД ноч. повышен в I-A и I-B подгруппах.

Для пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией наряду с «предсердными» НРС, отмечено превалирование сочетания НЖЭС и ЖЭС, а также ухудшение структуры аритмий при более длительном течении основного заболевания (увеличение средней частоты экстрасистолии за сутки, учащение эпизодов наджелудочковой тахикардии и появление желудочковой тахикардии).

Не зависимо от длительности заболевания при тиреотоксической кардиомиопатии имело место снижение общей мощности ВРС, вегетативный дисбаланс, проявляющийся угнетением активности симпатического звена ВНС в регуляции сердечного ритма и приростом парасимпатических влияний. У пациентов с длительным течением основного заболевания имелся дефицит обоих звеньев ВНС в регуляции сердечного ритма.

3.2. Структурные изменения миокарда при тиреотоксической кардиомиопатии

Эхокардиографические характеристики пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

При анализе основных параметров эхокардиограммы, отражающих геометрию и систолическую функцию ЛЖ, у пациентов I группы выявлены следующие особенности. Объемные характеристики ЛЖ КДО, КСО находились в пределах референсных значений и составляли $106 \pm 20,3$ мл и $33,4 \pm 9,4$ мл соответственно. При нормальном КДР ($47,2 \pm 3,5$ мм) отмечалось небольшое снижение показателя КСР до $28,9 \pm 3,1$ мм. Уменьшение значения КСР выявлено у 40% пациентов. Параметры фракции выброса не отличались от нормативов ($67,7 \pm 4,5\%$), однако ударный объем был на нижней границе нормы – $70,2 \pm 16,6$ мл. Снижение ударного объема в группе выявлено у 50% обследуемых. Толщина межжелудочковой перегородки была увеличена у 50% пациентов. Средняя величина ее в группе составила $10,4 \pm 1,48$ мм. Отмечено также увеличение толщины задней стенки ЛЖ до $11,2 \pm 1,61$ мм, что выявлено у 60% обследуемых. При оценке объективного индикатора гипертрофических процессов в сердечной мышце – ИММЛЖ было выявлено превышение данного показателя относительно нормы до $119 \pm 18,8$ г/м². Данный эхокардиографический параметр был увеличен у 75%. Нами был рассчитан показатель относительной толщины стенок (ОТС) = $(МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$ для оценки различных вариантов гипертрофических изменений миокарда ЛЖ. Среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией наличие гипертрофии ЛЖ, носящей концентрический характер, отмечено у 50%. Остальные пациенты не имели ярко выраженной гипертрофии. Имело место увеличение среднего размера левого предсердия до $52,6 \pm 26,6$ мм (60% обследуемых).

Сравнение основных эхокардиографических параметров среди пациентов в зависимости от длительности заболевания выявило

определенные особенности. Так, в I-A группе отмечено более значительное превышение объемных характеристик ЛЖ в сравнении с пациентами I-B группы ($p>0,05$). Достоверным было превалирование конечно-систолического размера ЛЖ в группе I-A ($45,2\pm 31,2$) нежели в I-B группе ($27,3\pm 2,7$), где этот показатель был снижен также по сравнению с нормативными значениями. Характеристики систолической функции ЛЖ также были выше в I-A группе с достоверным отличием по фракции выброса от группы I-B ($p=0,03$). Интересен оказался тот факт, что при одинаковых значениях МЖП, ЗСЛЖ у пациентов обеих групп ИММЛЖ был ниже в I-A группе ($115,7\pm 20,8\text{г/м}^2$) относительно I-B группы (ИММЛЖ = $118\pm 19,06\text{г/м}^2$) (таблица 3.10). Наличие концентрической гипертрофии ЛЖ отмечено среди 70% обследуемых I-A группы (рис. 3.8), что немного меньше относительно II-B группы (рис. 3.9).

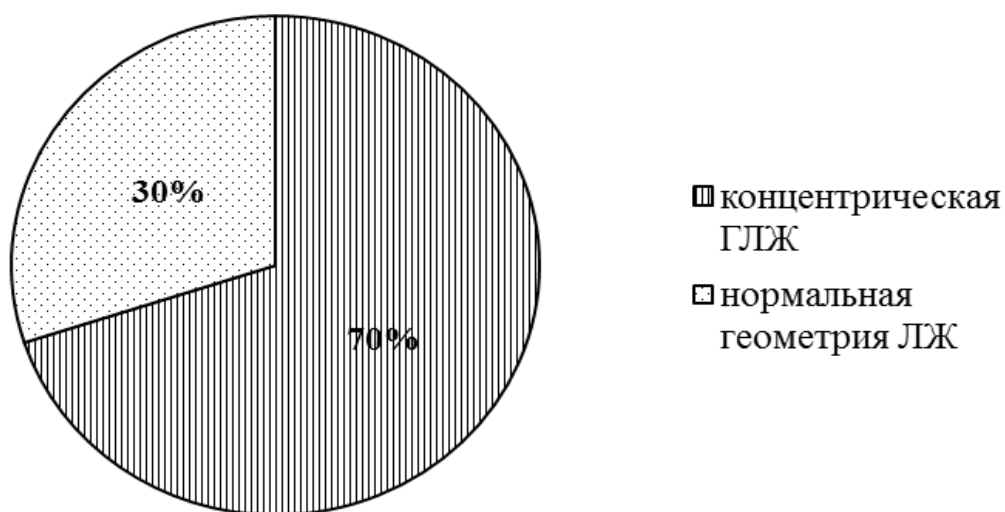


Рисунок 3.7. Структурные изменения миокарда у пациентов I-A группы

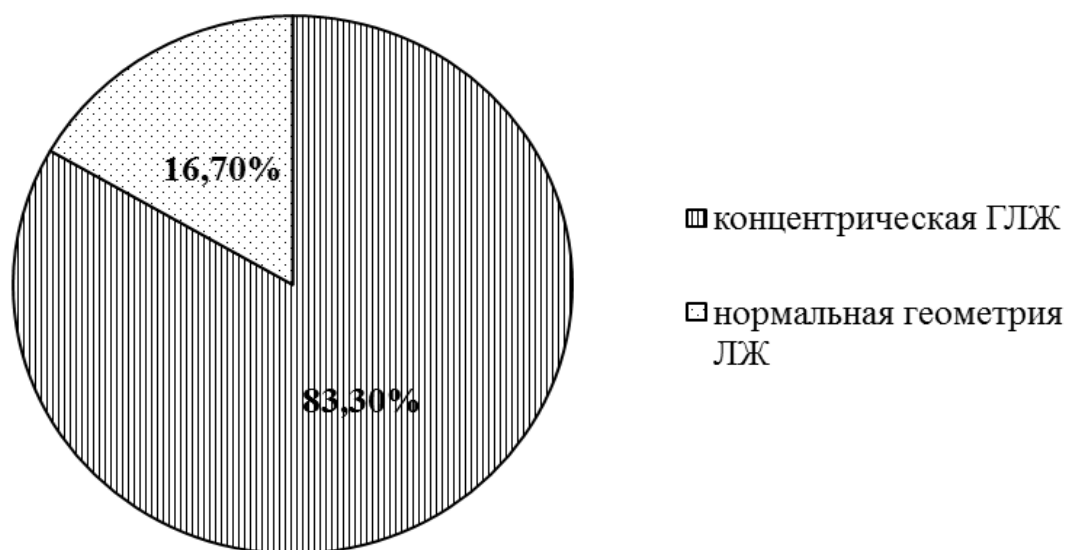


Рисунок 3.8. Структурные изменения миокарда у пациентов I-B группы

Таким образом, на основании исследованных характеристик можно сделать вывод, что все пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели уменьшение КСР и повышение толщины МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ. Отмечено наличие структурных изменений миокарда ЛЖ в виде концентрической гипертрофии у 50% пациентов. Данные изменения сопровождались увеличением среднего размера левого предсердия, что может косвенно свидетельствовать о повышении давления наполнения и снижении функции ЛЖ (УО находился на нижней границе нормы). При более детальном рассмотрении групп в зависимости от продолжительности заболевания выявлена тенденция к нарастанию гипертрофических процессов у пациентов с длительным течением основного заболевания (снижение КСР, повышение МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ, большой процент встречаемости концентрической гипертрофии ЛЖ).

Эхокардиографические параметры пациентов с различной в зависимости от длительности тиреотоксической кардиомиопатии ($M \pm \delta$)

Показатель	I-A группа	I-B группа	p^{IA-IB}
	n=20	n=50	
ЛП, мм	77± 34,4	40,3±4,8	0,286
ЛЖ КДР, мм	58,6±23,7	46,6± 4,2	0,455
КСР, мм	45,2±31,2	27,3±2,7	0,042
КДО, мл	107,6±12,9	103,8±24,6	0,393
КСО, мл	51,6±28,1	29,5±9,6	0,135
УО, мл	75,8±16,6	70,6±20,8	0,915
ФВ, %	71,2±16,9	70,4±2,5	0,033
МЖП, мм	11,0±1,1	10,7±1,3	0,522
ЗСЛЖ, мм	11,3±1,0	12±0,2	0,049
ИММЛЖ, г/м ²	115,750±20,8	118±19	0,654

Состояние системы «синтез-деградация коллагена» у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Длительно существующая гиперсимпатикотония, имеющая место у больных тиреотоксикозом, приводит не только к функциональным изменениям со стороны ССС, но и к структурному ремоделированию миокарда ЛЖ с развитием первоначально гипертрофических процессов, а в последующем с быстрым переходом в состояние дистрофии и как следствие – формирование ХСН. В нашем исследовании были проанализированы два

основных показателя, влияющие на обмен миокардиального коллагена – ТИМР-1 (маркер синтеза коллагена) и СІТР-1 (маркер деградации коллагена).

При оценке уровня ТИМР-1 у пациентов I группы отмечено превышение показателей выше референсных значений до $1187,5 \pm 314,9$ нг/мл. Выявлено достоверное превалирование значений ТИМР-1 по сравнению с группой контроля ($p=0,001$) (рис. 3.8). Уровень СІТР находился в пределах нормальных значений, однако имелось негативное явление в сторону повышения его по сравнению с результатами контрольной группы ($p=0,0006$) (рис. 3.9).

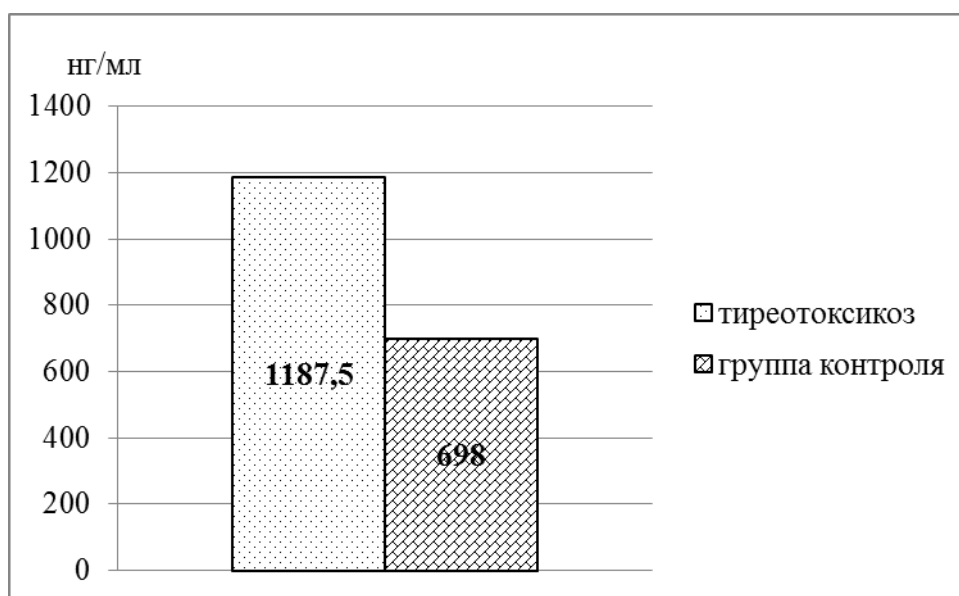


Рисунок 3.8. Уровень ТИМР-1 у больных с тиреотоксической кардиомиопатией

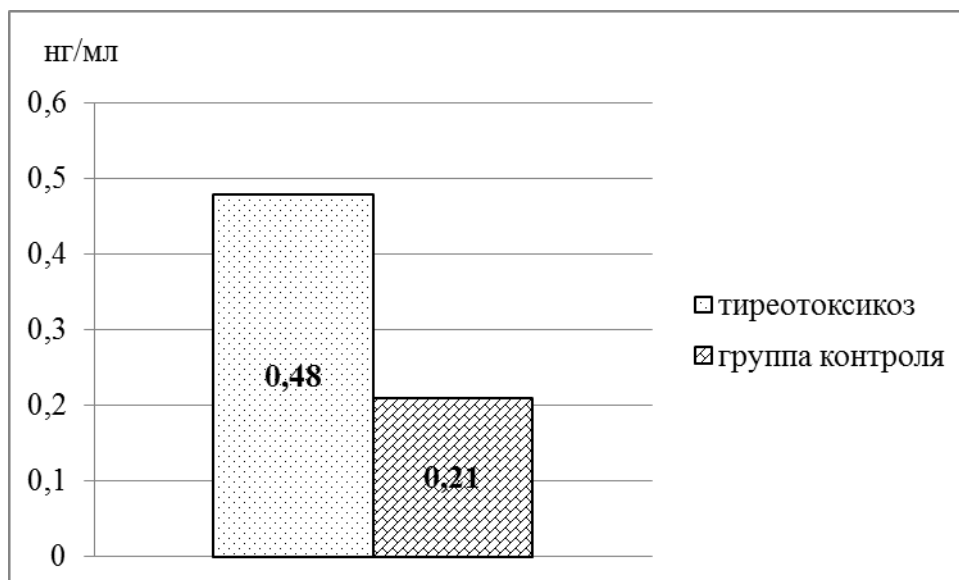


Рисунок 3.9. Уровень С-концевого телопептида коллагена 1 типа у больных с тиреотоксической кардиомиопатией

Следует отметить, что при оценке сывороточных маркеров обмена коллагена среди пациентов с гипертрофическими изменениями выявлено достоверное превышение показателя ТИМП-1 данной группы относительно пациентов с неизменными эхокардиографическими параметрами (1283нг/мл против 963нг/мл $p=0,034$). Уровень СІТР-1 также имел несколько большее значение среди пациентов со структурными изменениями миокарда, однако без статистической достоверности (0,51нг/мл против 0,42нг/мл $p=0,299$).

Таким образом, у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлены изменения в состоянии межклеточного коллагенового матрикса в сторону повышенного коллагенообразования. Отмечено превалирование уровней маркеров обмена коллагена среди пациентов, имеющих структурные изменения миокарда (концентрическая гипертрофия).

Известно, среди причин ХСН с нормальной ФВ занимает место тиреотоксикоз (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности, 2013г.). В нашем

исследовании было проанализировано состояние биологического маркера ХСН – NT-proBNP, повышенный уровень которого свидетельствует о наличии у пациента поражения миокарда с возможным формированием СН. Следует отметить, в наше исследование были включены пациенты без каких-либо клинических проявлений СН. Среди больных с тиреотоксической кардиомиопатией отмечен повышенный уровень NT-proBNP у 40,9%. Средний уровень маркера в группе составлял $5,1 \pm 2,3$ фмоль/мл. Выявлено достоверное превалирование значений NT-proBNP по сравнению с группой контроля ($p=0,007$) (рис. 3.10).

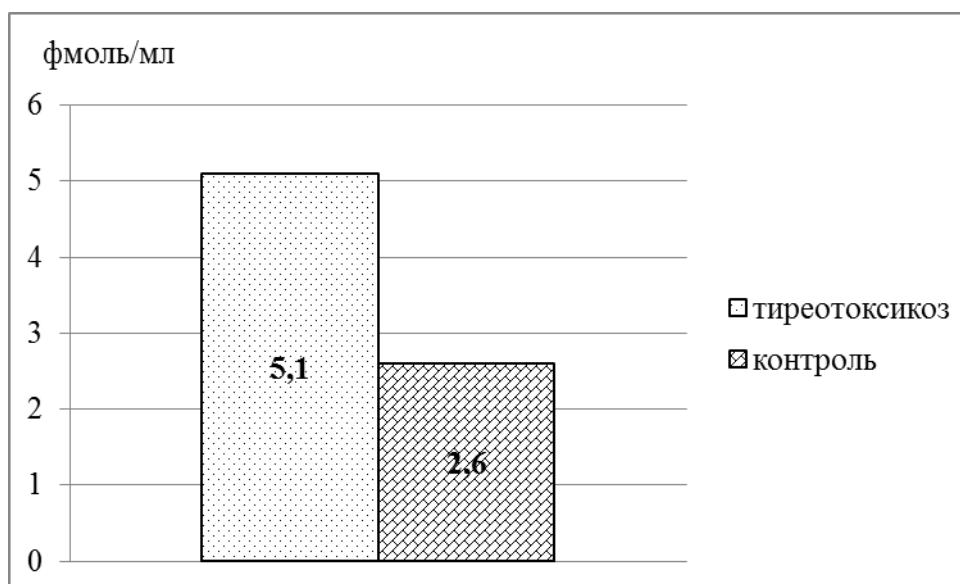


Рисунок 3.10. Уровень NT-proBNP у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Анализ состояния сывороточных маркеров обмена коллагена среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией в зависимости от уровня NT-proBNP выявил тенденцию в сторону больших показателей TIMP-1 ($p=0,286$) и СІТР ($p=0,299$) среди обследуемых с повышенным уровнем маркера СН, однако без статистической достоверности.

Таким образом, при оценке маркера СН у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлены негативные явления в виде превышения его референсных значений и двухкратное повышение уровня относительно группы контроля. Отмечена негативная тенденция в виде некоторого повышения активности маркеров синтеза и деградации коллагена при увеличении уровня NT-proBNP.

При оценке корреляционных взаимоотношений были выявлены следующие зависимости: возрастной фактор был негативно связан со структурно-функциональными характеристиками ЛЖ ($p < 0,05$) (табл.3.11). Отмечена тенденция к снижению размеров левого предсердия с увеличением возраста пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией ($R = -0,65$; $p = 0,03$).

Таблица 3.11

Взаимосвязь возраста и структурно-функциональных параметров левого желудочка у больных I группы

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Возраст & КДР	-0,75	0,01
Возраст & КСР	-0,77	0,008
Возраст & КДО	-0,75	0,01
Возраст & КСО	-0,77	0,008
Возраст & УО	-0,71	0,02

Анализируя взаимосвязи между возрастным фактором и показателями ЭХО-КГ в группах пациентов в зависимости от длительности заболевания более показательной оказалась I-B группа, где величина возраста оказывала отрицательное влияние на показатели Эхо-КГ (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Взаимосвязь возраста и структурно-функциональных параметров левого желудочка у больных с длительным течением основного заболевания

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Возраст & КСР ЛЖ	-0,92	0,007
Возраст & КСО ЛЖ	-0,94	0,004
Возраст & УО	-0,82	0,041

Таким образом, имела место обратная зависимость высокой степени между КСР, КСО ЛЖ, УО и возрастом пациентов с длительным течением основного заболевания.

Оценивая взаимосвязь метаболических особенностей и эхокардиографических параметров среди подгрупп пациентов в зависимости от длительности заболевания отмечены прямые корреляции средней силы между уровнем холестерина и длительностью заболевания ($R=0,66$; $p=0,018$), а также высокая степень зависимости между толщиной ЗСЛЖ, ударным объемом и продолжительностью основного заболевания в I-A группе. Пациенты I-B группы имели отрицательные взаимосвязи между длительностью заболевания и фракцией выброса ($R=-0,94$; $p=0,004$).

Уровень тиреотропного гормона обратно коррелировал с показателями КСР $R=-0,75$; $p=0,018$, КСО $R=-0,81$; $p=0,007$ среди пациентов I группы.

Известно, что гипертрофические процессы в миокарде связаны со снижением высокочастотных влияний на сердечный спектр. Данное утверждение имело подтверждение в статистически достоверных разнонаправленных влияниях частотных характеристик на величину ЗСЛЖ у пациентов I группы. Так, толщина ЗСЛЖ увеличивалась при активации низкочастотного компонента и угнетении влияния высокочастотной

характеристики ($p < 0,05$) в состоянии покоя. В связи с чем нарастание симпато-вагального баланса повышало величину ЗСЛЖ ($R=0,94$; $p=0,051$). Интересной оказалась взаимосвязь между КСР ЛЖ и спектральными характеристиками во время проведения активной ортостатической пробы. Величина КСР увеличивалась при снижении активности LF и повышении влияния HF ($p < 0,05$), что подтверждалось обратно пропорциональной связью между КСР и LF/HF ($R=-0,84$; $p=0,001$).

Оценивая показатели структурной перестройки миокарда, выявлены достоверно значимые корреляционные взаимоотношения с рядом исследуемых нами характеристик. Отмечено, что уровень TIMP-1 нарастал при увеличении свободной фракции левотироксина ($R=0,88$, $p=0,001$), т.е. при прогрессировании активности основного заболевания склонность к коллагенообразованию увеличивалась.

Интересным оказалось влияние среднесуточных характеристик СМАД на маркеры коллагенового матрикса. Повышение среднего пульсового давления напрямую коррелировало с уровнем TIMP-1 ($R=0,78$, $p=0,012$). Суточный индекс САД был положительно связан с СИТР ($R=0,74$, $p=0,021$). Аналогичная тенденция наблюдалась между суточным индексом ДАД и TIMP-1 ($R=0,65$, $p=0,056$).

При оценке вариабельности сердечного ритма посредством суточной записи ЭКГ выявлена негативная взаимосвязь между низкочастотным компонентом ВРС и TIMP-1 ($R=-0,71$, $p=0,028$). Анализируя взаимоотношения между спектральными характеристиками ВРС (по 5-ти минутным записям ЭКГ) и маркерами обмена коллагена отмечено достоверное увеличение TIMP-1 при повышении активности высокочастотного компонента ($R=0,71$, $p=0,071$), что подтверждалось обратной связью между TIMP-1 с низкочастотными колебаниями ($R=-0,72$, $p=0,060$) и коэффициентом симпато-вагального баланса ($R=-0,54$, $p=0,035$).

При проведении активной ортостатической пробы коэффициент LF/HF обратно коррелировал с уровнем TIMP-1 ($R=-0,88$, $p=0,018$).

Резюмируя вышеизложенные взаимосвязи, можно сделать вывод, что у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией при увеличении таких значимых среднесуточных характеристик СМАД как среднее пульсовое АД, суточный индекс САД, ДАД отмечено нарастание активности исследуемых нами маркеров коллагенового обмена, причем в большей степени показателя коллагенообразования.

Несколько иная картина получилась при оценке взаимосвязей между параметрами variability сердечного ритма и маркерами обмена коллагена. Так, у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией при нарастании влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм уровень TIMP-1 снижался, что подтверждалось положительной связью между парасимпатическим звеном ВНС и маркером коллагенообразования.

Оценивая геометрию и функцию ЛЖ выявлено повышение активности СИТР при увеличении параметров КДР, КДО ($R=0,80$, $p=0,051$ и $R=0,75$, $p=0,083$ соответственно). При нарастании TIMP-1 ударный объем падал ($R=-0,20$, $p=0,069$).

Анализ взаимосвязи маркера СН и структурно-функциональными параметрами ЛЖ представлен в таблице 3.13.

Таким образом, пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели ряд негативных тенденций, связанных с повышением уровня NT-proBNP. Увеличение NT-proBNP сопровождалось повышением размеров левого предсердия, КДР, КСР, КДО левого желудочка и снижением таких объемно-функциональных характеристик как ударный объем и фракция выброса. Нарастание NT-proBNP свидетельствовало о снижении толщины МЖП, ЗСЛЖ, соответственно уменьшению ИММЛЖ.

Взаимосвязь NT-proBNP и структурно-функциональных параметров левого желудочка у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
NT-proBNP & ЛП	0,65	0,156
NT-proBNP & КДР ЛЖ	0,40	0,826
NT-proBNP & КСР ЛЖ	0,31	0,537
NT-proBNP & КДО ЛЖ	0,14	0,787
NT-proBNP & УО	-0,23	0,658
NT-proBNP & ФВ	-0,71	0,110
NT-proBNP & МЖП	-0,46	0,354
NT-proBNP & ЗСЛЖ	-0,44	0,380
NT-proBNP & ИММЛЖ	-0,60	0,400

Резюме.

Все пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели уменьшение КСР и повышение толщины МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ. Отмечено наличие структурных изменений миокарда ЛЖ в виде концентрической гипертрофии у 50% пациентов.

Среди больных с тиреотоксической кардиомиопатией у 40,9% отмечен повышенный уровень NT-proBNP.

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлены изменения в состоянии межклеточного коллагенового матрикса в сторону повышенного коллагенообразования. Уровень ТИМП-1 был выше референсных значений и по сравнению с группой контроля. Уровень СІТР находился в пределах

нормальных значений, однако был выше по сравнению с результатами контрольной группы.

Отмечено превалирование уровней маркеров обмена коллагена среди пациентов, имеющих структурные изменения миокарда (концентрическая гипертрофия) относительно пациентов с отсутствием таковых.

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией при увеличении среднего пульсового АД, суточного индекса САД, ДАД отмечено нарастание активности показателя коллагенообразования - ТИМП-1.

При нарастании влияния симпатического отдела ВНС на сердечный ритм уровень ТИМП-1 снижался, что подтверждалось положительной связью между парасимпатическим звеном ВНС и маркером коллагенообразования.

Пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели ряд негативных тенденций, связанных с повышением уровня NT-proBNP, а именно, увеличение размеров левого предсердия, КДР, КСР, КДО ЛЖ и снижение УО и ФВ, что сопровождалось уменьшением толщины ЗСЛЖ, МЖП и падением ИММЛЖ.

ГЛАВА 4. ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

4.1. Психоэмоциональный статус у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Все пациенты I группы на момент обследования предъявляли жалобы, свидетельствующие об изменении их психологического статуса в той или иной степени выраженности (эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, чувство тревоги).

Анализ состояния тревожности у данной группы пациентов по методике Спилбергера-Ханина выявил умеренный уровень реактивной тревожности (РТ) $44,2 \pm 12,4$ баллов. Показатели реактивной тревожности у пациентов I-A и I-B групп не отличались друг от друга и находились на верхней границе умеренного уровня: I-A группа - $45,6 \pm 16,6$ баллов, I-B группа - $45,2 \pm 13,7$ баллов. Низкая реактивная тревожность в I группе выявлена в 7,5% случаев, умеренная - 47,1% и высокая - 45,4%. Более детальное рассмотрение I-A и I-B групп по уровню тревожного состояния отметило преобладание высокой реактивной тревожности у I-B группы (50%), на долю низкой и умеренной тревожности приходилось 7,9% и 42,1% соответственно. Пациенты I-A группы преобладали по умеренному уровню ситуативной тревожности – 60%, доля низкого уровня тревожности была невелика – 7,9%, высокий уровень встречался у 1/3 пациентов данной группы – 33,3% (рис. 3.11).

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией среднее значение ЛТ составляло в I группе $44,6 \pm 10,8$ баллов, в I-A группе – $46,3 \pm 16,4$ баллов, в I-B группе – $45,4 \pm 11,8$ баллов. Выявлены достоверные отличия между I-A и I-B группами пациентов по среднему уровню ЛТ ($p=0,022$).

В I группе низкий уровень ЛТ выявлен у 3,8%, на долю умеренного и высокого уровней ЛТ приходились почти равные значения – 47,2% и 49%. Соотношение уровней ЛТ в I-A и I-B группах было несколько иным. Так у пациентов I-A группы преобладал умеренный уровень ЛТ – 60%. Частота регистрации низкого уровня ЛТ в I-A группе была 7,6%, высокого уровня – 33,3%. Среди пациентов I-B группы встречаемость низкого уровня была в 3 раза меньше (2,6%) чем у I-A группы, однако преимущественным уровнем ЛТ был высокий (52,7%), что в 1,5 раза больше чем у пациентов с малой длительностью заболевания. Умеренный уровень ЛТ в I-B группе был отмечен у 44,7% пациентов (рис.4.1).

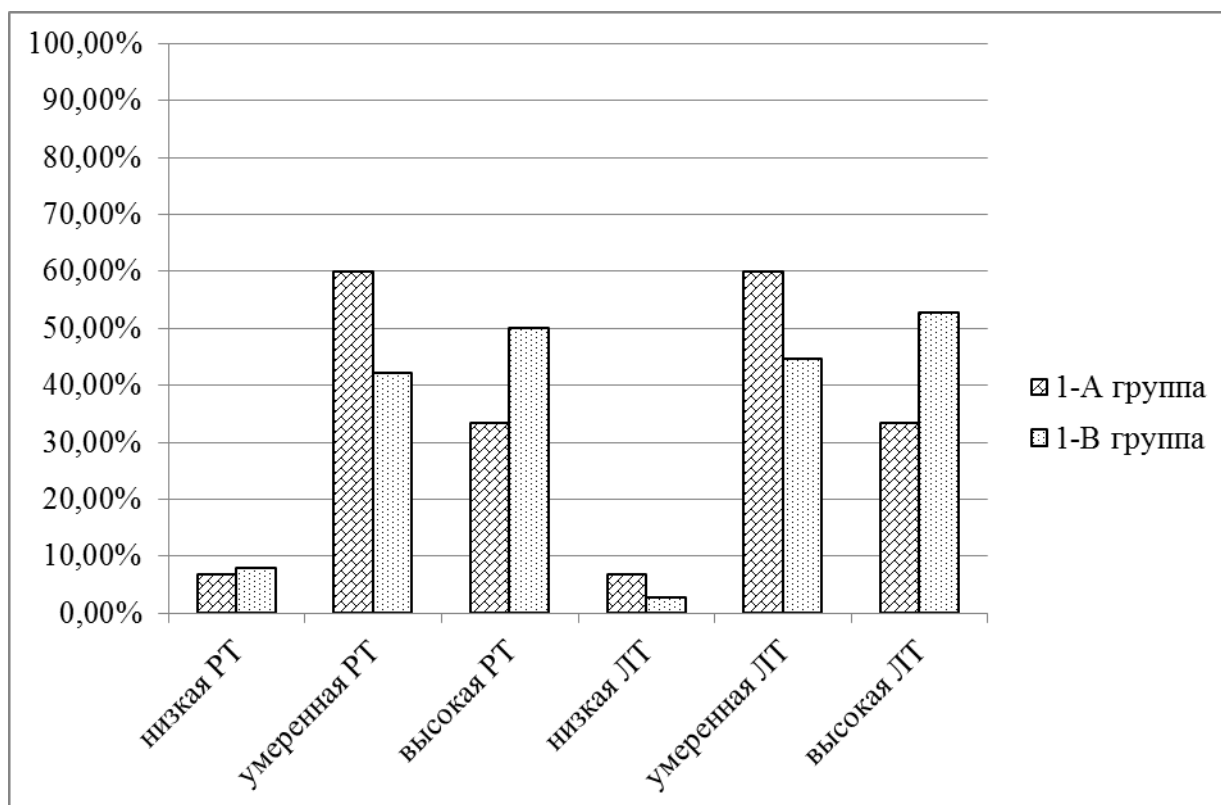


Рисунок 4.1. Распределение больных по степени реактивной и личностной тревоги

Таким образом, тревожное состояние было выявлено у всех обследованных, однако пациенты с длительным течением основного

заболевания имели больший процент встречаемости высокой степени РТ и ЛТ.

При анализе данных с использованием более чувствительной шкалы HARS было выявлено наличие симптомов тревоги у большинства пациентов I группы (57,9%), выраженное тревожное состояние - у 15,8%, у остальных симптомы тревоги отсутствовали (рис. 4.2). Средний балл тревоги в 1 группе составлял $12,9 \pm 7,5$.



Рисунок 4.2. Распределение выраженности тревоги по шкале Гамильтона у пациентов I группы

У пациентов I-A группы средний балл составлял 12 [5;21]. У 20% обследованных данной группы отмечалось выраженное тревожное состояние, равный процент приходился на наличие симптомов тревоги и отсутствие таковых (по 40% соответственно). Средний уровень тревоги у пациентов I-B группы был 11 [7;18] баллов. У большей части обследованных регистрировались симптомы тревоги (64,3%), выраженное тревожное состояние встречалось у 14,3% пациентов, отсутствие тревожных проявлений отмечено у 21,4% (рис. 4.3).

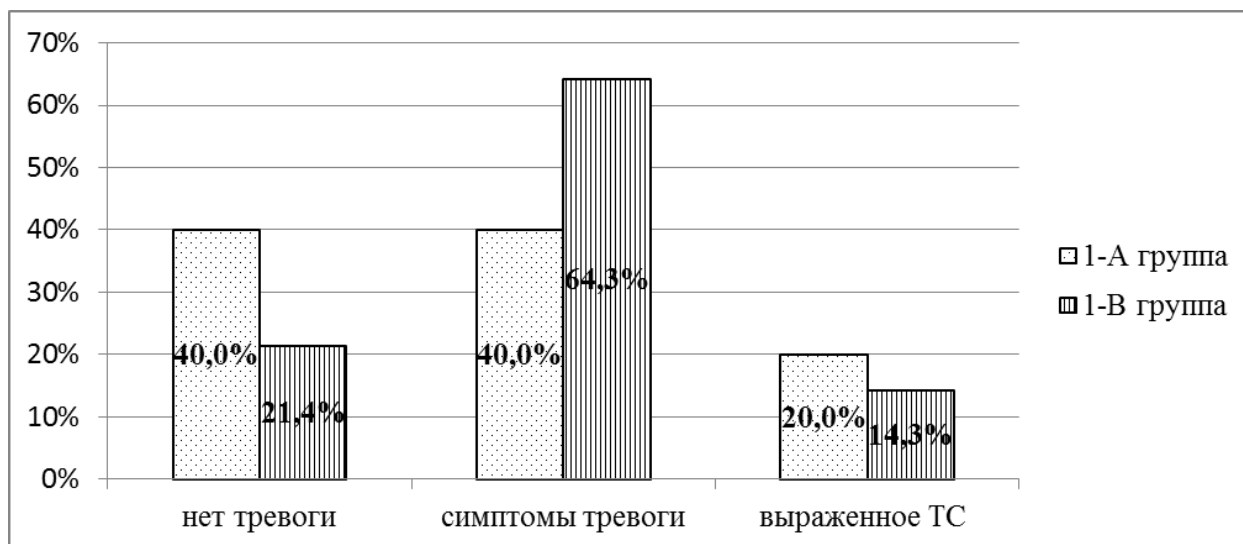


Рисунок 4.3. Показатели тревоги у пациентов в подгруппах по шкале Гамильтона

Таким образом, у подавляющего большинства среди пациентов 1 группы регистрировались симптомы тревоги (56,4% наблюдение), которые не достигали выраженной степени. При оценке степени выраженности тревожного состояния среди I-A и I-B групп выявлено, что пациенты с непродолжительным течением заболевания имели больший процент наблюдений, характеризующихся отсутствием каких-либо проявлений тревожного состояния (40%), соответственно меньшую долю частоты встречаемости тревоги (60%) в данной подгруппе относительно пациентов I-B группы (78,6%). У пациентов с длительным течением основного заболевания регистрация симптомов тревоги была в 1,5 раза выше (64,3%).

Анализ состояния обследуемых больных с тиреотоксической кардиомиопатией по госпитальной шкале тревоги показал, что на момент исследования наличие симптомов тревоги было выявлено у 41,8% пациентов, у 16,4% пациентов - клинически выраженное тревожное состояние, у остальных тревожное расстройство отсутствовало (рис. 4.4). Среднее значение уровня тревожности в 1 группе составляло $8,2 \pm 2,3$ баллов, что соответствовало субклинически выраженной тревоге (8-10 баллов).



Рисунок 4.4. Распределение больных I группы по выраженности тревоги согласно госпитальной шкале тревоги

В I-A группе наличие симптомов тревоги, оцениваемое по госпитальной шкале, выявлено у 40% пациентов, клинически выраженная тревога у 13,3%, у остальных 46,7% обследуемых отсутствовали признаки тревожных расстройств. Средний балл тревоги в I-A группе - 8,5[6;10], что характерно для субклинического уровня выраженности. Среди пациентов I-B группы частота встречаемости симптомов тревоги - 42,5% пациентов, наличие клинически выраженного тревожного состояния отмечено у 17,5%, остальные 40% не имели расстройств тревожного характера (рис. 4.5). Средний балл тревоги в I-B группе 8[7;10]. Средние значения уровня тревоги в I-A и I-B группах носили субклинический характер.

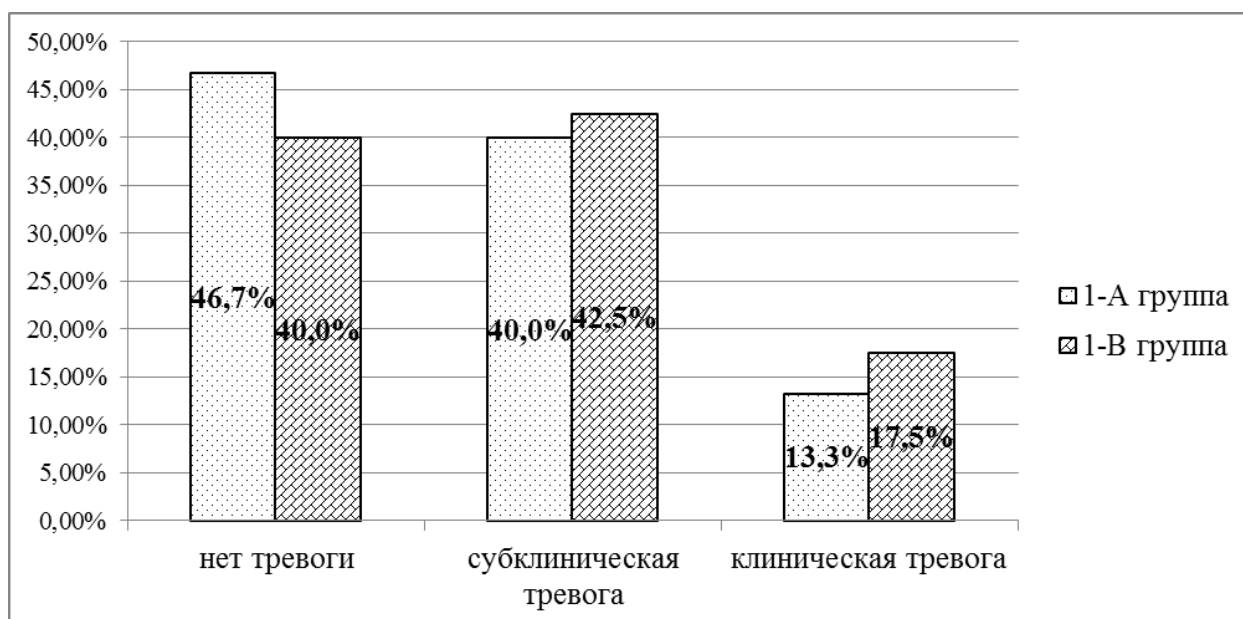


Рисунок 4.5. Распределение выраженности тревожного состояния в I-A и I-B группах по госпитальной шкале тревоги

Таким образом, по госпитальной шкале тревоги большая часть пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией имела ту или иную степень выраженности тревожных расстройств. Превалирующим вариантом нарушений был субклинический уровень тревоги. Более детальный анализ состояния тревоги среди пациентов в зависимости от длительности заболевания показал, что пациенты с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии имели больший процент встречаемости тревожных расстройств (60%) нежели пациенты с непродолжительным течением заболевания (53,3%). Частота регистрации клинически выраженного тревожного состояния также была выше в группе с тиреотоксической кардиомиопатией более полугода.

При проведении психометрических шкал пациентам тиреотоксической кардиомиопатией выявлены не только тревожные расстройства, но и депрессии. Так, анализ состояния эмоциональной сферы больных по госпитальной шкале тревоги и депрессии показал, что 89,3% обследованных I группы на момент исследования страдали депрессией, коморбидной с

тревожной, из них у 42,9% регистрировалась субклинически выраженная депрессия, у 46,4% - клинически выраженная. У 10,7% отсутствовали симптомы депрессии (рис. 4.6). Средний балл по шкале депрессии HADS составил $10,5 \pm 2,8$.

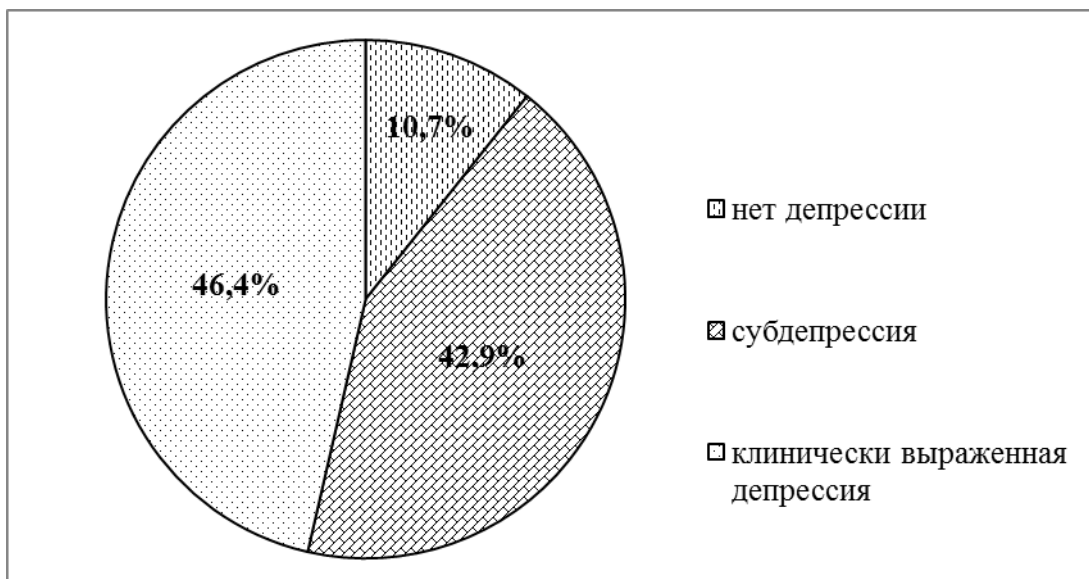


Рисунок 4.6. Распределение больных I группы по степени выраженности депрессии (по шкале HADS)

В I-A группе отсутствие депрессии отмечено лишь у 6,6% пациентов. Распределение больных по субклиническому и клинически выраженному уровням депрессии в данной группе было одинаковым - по 46,7% соответственно. Средний балл в I-A группе был 10,5 [9;12], что соответствовало субклинически выраженной депрессии. Среди пациентов I-B группы частота регистрации клинически выраженной депрессии была незначительно выше и составляла 47,5%, субклинический уровень депрессивных расстройств отмечен у 42,5% обследуемых, остальные 10% не имели расстройств депрессивного характера. Средний балл в I-B группе – 10,7[9;13].

Таким образом, по шкале HADS у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией был высок процент регистрации депрессивных расстройств, причем большая часть из них приходилась на клинически выраженный вариант депрессии. Анализ депрессивных проявлений среди пациентов в зависимости от продолжительности заболевания показал, что встречаемость депрессии высока с тенденцией к нарастанию при более длительном течении гипертиреоза.

По BDI среди пациентов I группы выявлены симптомы депрессии легкой и умеренной степени – 33,9%, а также небольшая доля тяжелого депрессивного расстройства – 7,6%. У остальных обследуемых отсутствие депрессивных тенденций (рис.4.7). Средний балл по опроснику составил $11,3 \pm 9$.

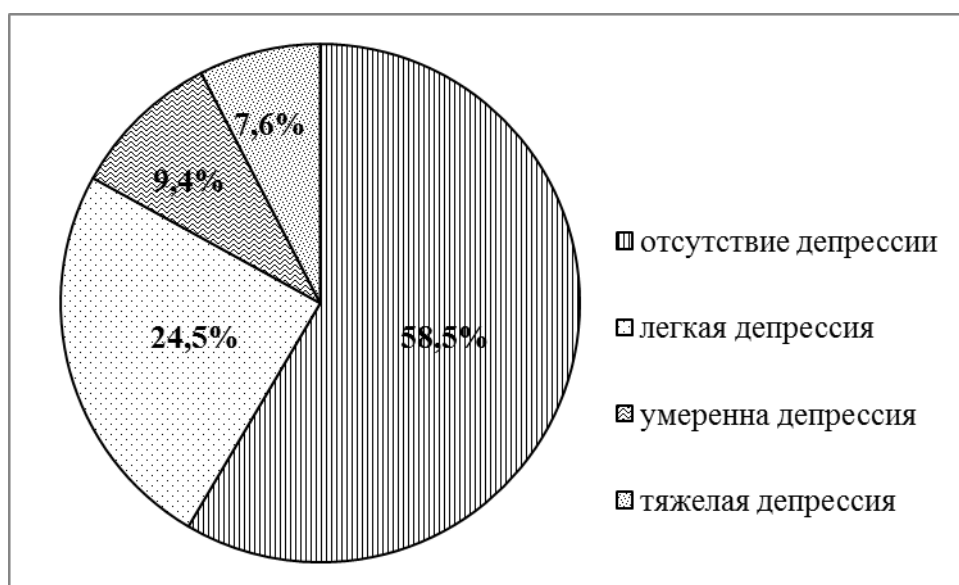


Рисунок 4.7. Распределение больных с тиреотоксической кардиомиопатией по степени выраженности депрессии по опроснику Бека

В I-A группе симптомы депрессии были выявлены только за счет легкой и умеренной степени у 42,9% пациентов, у остальных отсутствовали депрессивные расстройства. В I-B группе частота встречаемости

депрессивных симптомов оказалась немного выше – 43,6%, из них 12,9% имели тяжелые депрессивные расстройства (рис. 4.8, табл. 4.1).

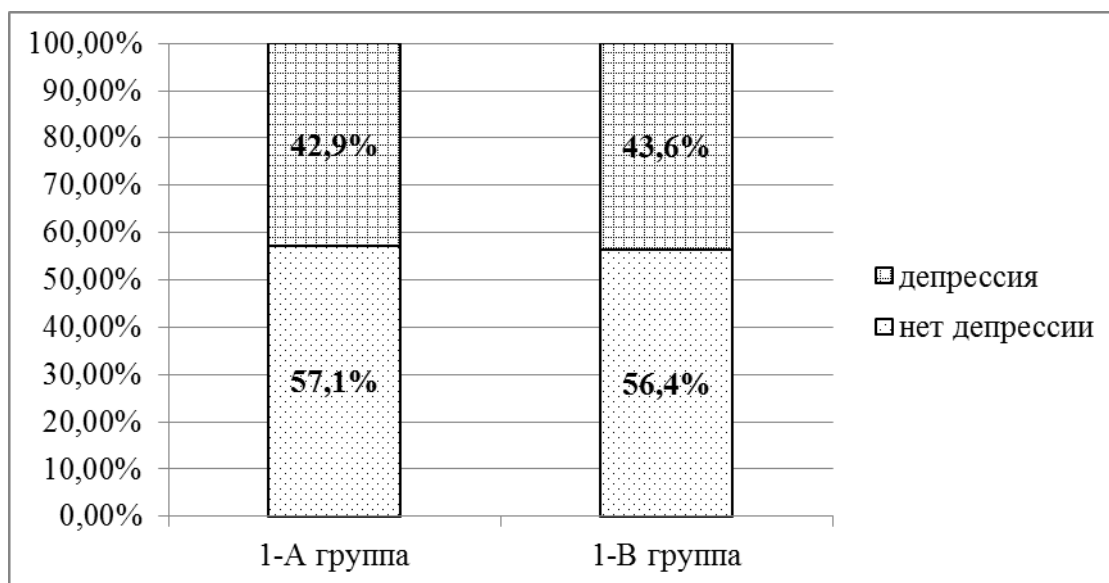


Рисунок 4.8. Наличие депрессии по опроснику Бека в группах

Средний балл по BDI в I-A группе составил 10[4;19], в I-B группе - 9[4;17] (табл. 3.14).

Таблица 4.1

Показатели выраженности депрессии по опроснику Бека у пациентов в зависимости от длительности заболевания

Опросник депрессии Бека	I-A группа n=20		I-B группа n=50	
	%больных	Ср.балл	%больных	Ср.балл
Отсутствие депрессии	57,1	5	56,4	5,5
Легкая депрессия	28,6	15,8	23	16
Умеренная депрессия	14,3	23	7,7	20,3
Тяжелая депрессия	-	-	12,9	31,2

Таким образом, по BDI у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией встречались признаки депрессии преимущественно легкой и умеренной степени выраженности (24,5% и 9,4% соответственно). При увеличении длительности заболевания отмечена тенденция к повышению частоты регистрации депрессивных симптомов, а также утяжелению их проявлений.

По шкале HRDS в 1 группе больший процент приходился на «малый» депрессивный эпизод (7-15 баллов) – 43,9%, у 24,4% имел место «большой» депрессивный эпизод, у остальных пациентов симптомы депрессии не выявлены (рис.4.9). Средний балл по шкале $11 \pm 7,7$.

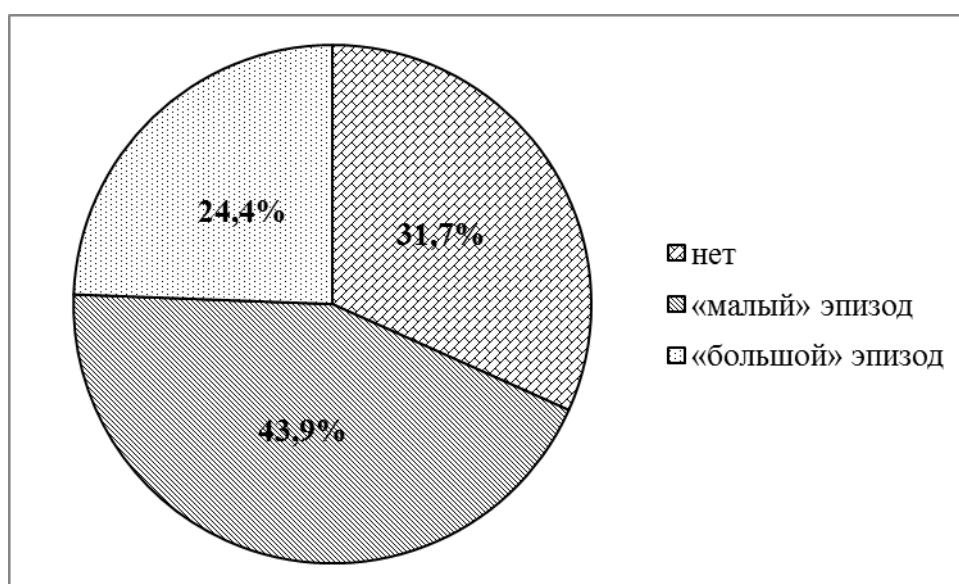


Рисунок 4.9. Распределение больных I группы по степени депрессии по шкале Гамильтона

В I-A группе большая часть пациентов имела депрессивные расстройства разной степени выраженности, чаще регистрировался «малый» депрессивный эпизод – 54,5%. Средний уровень депрессии в группе составлял – 10 [5,5;14]. Пациенты I-B группы отличались более высокой

частотой встречаемости «большого» депрессивного эпизода – 26,7% (рис. 4.10). Средний балл депрессии по шкале HRDS I-B группы – 12 [4;16].

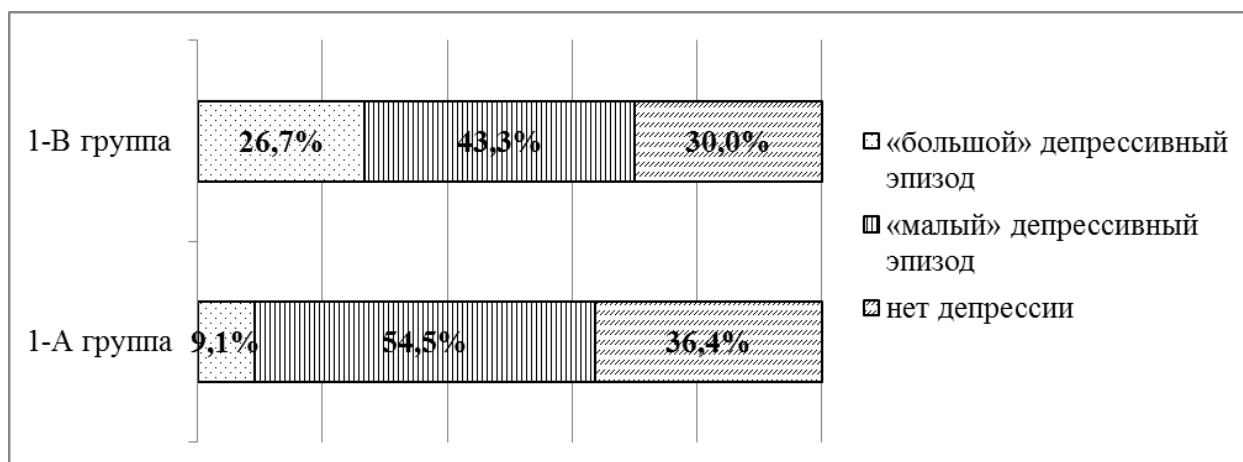


Рисунок 4.10. Распределение больных в группах по степени депрессии по шкале Гамильтона

Таким образом, по шкале HRDS у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией наибольшая представленность депрессивных расстройств была в виде «малого» депрессивного эпизода. Более детальное рассмотрение пациентов в зависимости от длительности гипертиреоза показало, что при длительном течении заболевания увеличивалась тяжесть депрессивных проявлений.

4.2. Качество жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Нарушения кардиоваскулярного статуса и психической сферы снижают качество жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, что было выявлено при оценке опросника качества жизни SF-36. Для уточнения средних значений основных шкал опросника среди лиц без патологии эндокринной системы, кардиоваскулярного статуса и психоэмоциональной

сферы дополнительно нами обследована группа контроля, сопоставимая по возрасту. Все пациенты I группы достоверно отличались более низкими показателями следующих шкал от группы контроля: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование (RE), психическое здоровье (MH) (табл. 4.2). Основные показатели опросника SF-36 у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. При сравнении общих характеристик – «Физический компонент здоровья» (PH итог), «Психический компонент здоровья» (MH итог) выявлено достоверное снижение последнего показателя среди пациентов I группы относительно группы контроля ($40,27 \pm 10,7$ против $51,82 \pm 11,31$, где $p=0,0002$).

Таблица 4.2

Основные показатели опросника SF-36 у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией ($M \pm \sigma$)

Шкала	Контроль n=15	I группа n=70	P
PF	87,6±12,5	64,1±28,07	0,007
RP	88,3±22,8	43±41,2	0,001
BP	76,9±23,6	62,7±30,2	0,163
GH	77,2±14,6	50,2±16,1	0,00001
VT	76,3±11,7	47,8±22,6	0,00005
SF	85,8±20,5	61,4±30,08	0,006
RE	86,6±16,9	45,6±43,09	0,002
MH	74,1±15,8	58,3±18,3	0,002
PH итог	50,4±7,62	47,6±7,97	0,305
MH итог	51,8±11,31	40,2±10,7	0,0002

Самые низкие показатели у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией были по шкалам ролевого функционирования, обусловленного как физическим (RP), так и эмоциональным состоянием (RE) - $43 \pm 41,2$ и $45,6 \pm 43,0$ соответственно, что свидетельствует об ограничении повседневной деятельности из-за плохого физического и эмоционального самочувствия обследуемых. Пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией достаточно низко оценивали состояние своего здоровья, что находило отражение в показателе GH.

Анализ качества жизни среди пациентов в зависимости от длительности заболевания выявил следующие особенности. Обследуемые I-A группы имели снижение показателей шкал PF до $66,9 \pm 26,6$, RP до $39,1 \pm 36,5$, GH до $60,8 \pm 16,4$, VT до $55,6 \pm 26,3$, что достоверно отличалось от группы контроля. Достоверным оказалось снижение суммарного показателя, отражающего психический компонент здоровья до $42,6 \pm 10,6\%$ ($p=0,014$) (рис. 4.11).

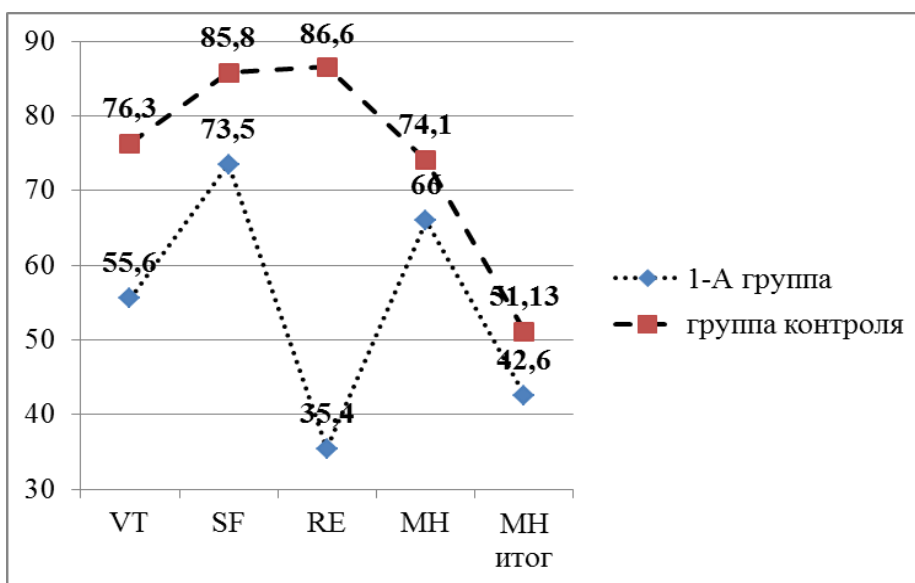


Рисунок 4.11. Шкалы SF-36, составляющие психический компонент здоровья среди пациентов I-A группы и группы контроля. VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE- ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье, MH итог - суммарный психический компонент.

Оценивая основные шкалы качества жизни среди пациентов I-B группы выявлены негативные тенденции относительно следующих показателей: среди составляющих физического здоровья достоверное снижение по сравнению с группой контроля выявлено по шкалам PF ($63,9 \pm 29,1$ против $87,6 \pm 12,5$, $p=0,011$), RP ($46 \pm 43,6$ против $88,3 \pm 22,8$, $p=0,003$), GH ($47,3 \pm 16,4$ против $77,2 \pm 14,6$, $p=0,000005$), суммарный показатель психологического состояния здоровья со всеми его составляющими (VT, SF, RE) также достоверно был ниже ($p < 0,05$) (рис. 4.12, рис. 4.13).

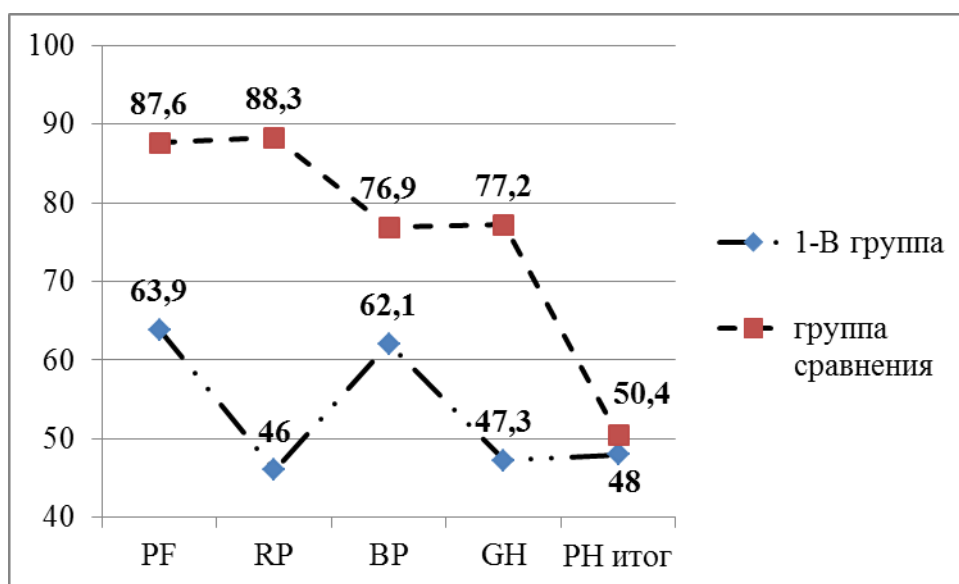


Рисунок 4.12. Шкалы SF-36, составляющие физический компонент здоровья среди пациентов I-B группы и группы сравнения. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, PH итог - суммарный физический компонент

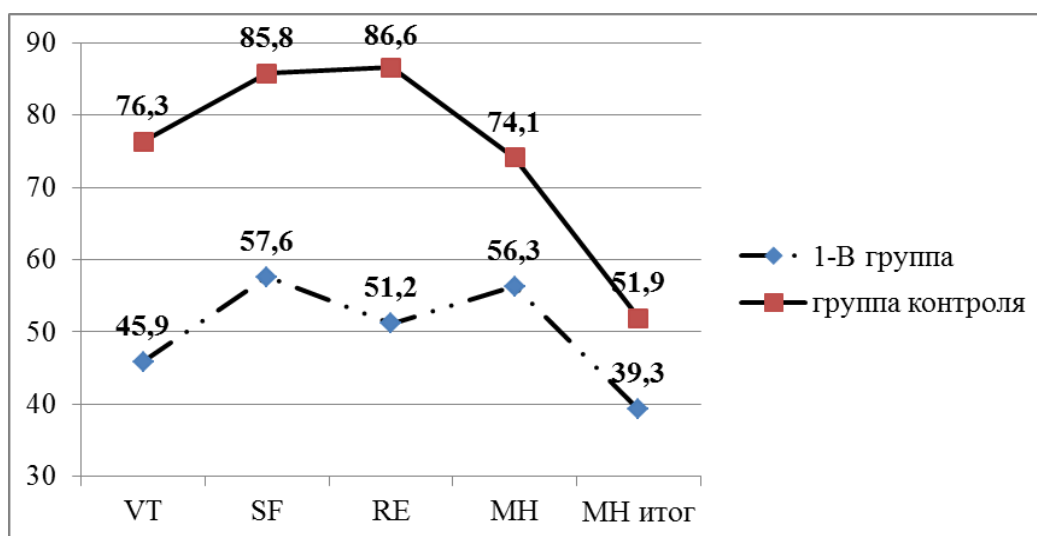


Рисунок 4.13. Шкалы SF-36, составляющие психический компонент здоровья среди пациентов I-B группы и группы контроля. VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE- ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье, MH итог - суммарный психический компонент.

При сравнении пациентов в зависимости от длительности заболевания достоверно выявлено снижение показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, среди лиц I-A группы ($p=0,002$) и более низкая оценка состояния здоровья у пациентов I-B группы ($p= 0,048$) (табл. 4.3).

В целом, у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией значимо снижены основные показатели качества жизни, причем больший процент приходился на психологический компонент здоровья с его составляющими, что проявлялось в ощущении обесценности, ограничении социальных контактов, выполнения повседневной работы в связи с ухудшением эмоционального состояния, и, как следствие, психическое неблагополучие в виде наличия тревожно-депрессивных расстройств. Анализ физического и психического благополучия среди пациентов в зависимости от длительности заболевания выявил изменения среди характеристик общего показателя физического здоровья – пациенты с длительным течением тиреотоксической

кардиомиопатии имели более высокую активность в отношении выполнения повседневной деятельности, однако оценка своего состояния здоровья была гораздо ниже относительно пациентов с впервые выявленным заболеванием.

Таблица 4.3

Сравнение показателей опросника SF-36 среди пациентов в зависимости от длительности заболевания

Шкала	I-A группа	I-B группа	P
PF	66,9±26,7	63,9±29,1	0,947
RP	39,1±36,5	46±43,6	0,002
BP	66,4±32,8	62,1±29,6	0,969
GH	60,8±16,4	47,3±16,4	0,048
VT	55,6±26,3	45,9±22,03	0,303
SF	73,5±27,02	57,6±30,6	0,135
RE	35,4±46,3	51,2±41,7	0,104
MH	66,0±21,3	56,3±17,5	0,148
PH итог	46,8±8,22	48,0±7,9	0,519
MH итог	42,6±10,6	39,3±10,6	0,329

4.3. Взаимосвязь основных психоэмоциональных характеристик с параметрами тиреоидного статуса, кардиоваскулярной системы и метаболическими изменениями

Нами найдена зависимость между тяжестью тревожно-депрессивных расстройств и возрастом пациентов I группы, что подтверждается достоверными корреляционными отношениями: ТС и ЛТ по шкале STAI

$R=0,33$, $p=0,023$ и $R=0,35$, $p=0,016$ соответственно; симптомы тревоги по шкале HARS $R=0,47$, $p=0,007$; клинические проявления по BDI $R=0,40$; $p=0,006$. Увеличение возраста негативно сказывалось на таких показателях физического здоровья, как PF ($R=-0,39$; $p=0,005$), BP ($R=-0,35$; $p=0,015$) и нарушало физическое благополучие (PH итог: $R=-0,30$; $p=0,034$). При анализе взаимоотношений возрастного фактора и ряда психоэмоциональных расстройств среди пациентов в зависимости от длительности заболевания были выявлены аналогичные тенденции. Так в группе I-A положительная связь умеренной силы регистрировалась по шкале HARS ($R=0,67$; $p=0,023$), субшкале тревоги HADS ($R=0,48$; $p=0,055$) и BDI ($R=0,64$; $p=0,009$). Данные зависимости нашли отражение в ухудшении физического компонента здоровья (PH итог: $R=-0,51$; $p=0,041$). Группа I-B с увеличением возраста имела нарастание тяжести тревожного состояния по шкале Спилбергера-Ханина ($R=0,37$; $p=0,036$), шкале тревоги HARS ($R=0,50$; $p=0,022$) и утяжеление депрессии, выявленное при оценке BDI ($R=0,35$; $p=0,051$).

Длительность заболевания играла немаловажную роль в состоянии психоэмоционального статуса. Так, среди пациентов I группы имелось негативное влияние продолжительности заболевания на шкалу, отражающую психическое здоровье (MH): $R=-0,32$; $p=0,034$. Интересным оказался тот факт, что среди пациентов I-A группы некоторые шкалы опросника качества жизни прямо пропорционально увеличивались с продолжительностью заболевания (RP: $R=0,62$; $p=0,010$, GH: $R=0,55$; $p=0,026$ и RE: $R=0,65$; $p=0,005$). У исследуемых I-A группы при нарастании продолжительности заболевания увеличивался уровень тревоги согласно шкале HADS ($R=0,49$; $p=0,049$). Анализ пациентов I-B группы не выявил статистически значимых корреляционных отношений между показателями качества жизни, тревожно-депрессивными расстройствами и длительностью заболевания.

Вышепредставленные данные указывают на прямую зависимость частоты, тяжести психоэмоциональных расстройств у пациентов

тиреотоксической кардиомиопатией в зависимости от возраста, что нашло отражение в ухудшении физического благополучия исследуемых. Длительность заболевания негативно сказывалась на состоянии психологического здоровья данной группы пациентов. Более показательные корреляционные взаимоотношения были выявлены среди пациентов с впервые выявленным заболеванием и характеризовались увеличением тяжести тревожно-депрессивных расстройств в зависимости от возраста и длительности заболевания. Неординарным фактом оказалось улучшение оценки состояния здоровья, ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием, при длительности заболевания в I-A группе.

При оценке липидограммы у пациентов I группы выявлены некоторые взаимосвязи с показателями психоэмоционального статуса и качества жизни. Так, отмечена положительная связь средней силы между уровнем общего холестерина и выраженностью ЛТ по шкале STAI ($R=0,39$; $p=0,034$). Негативная тенденция в сторону ухудшения показателей МН и МН итог прослеживается при увеличении уровней холестерина и триглицеридов (рис. 4.14, рис. 4.15, рис. 4.16, рис. 4.17).

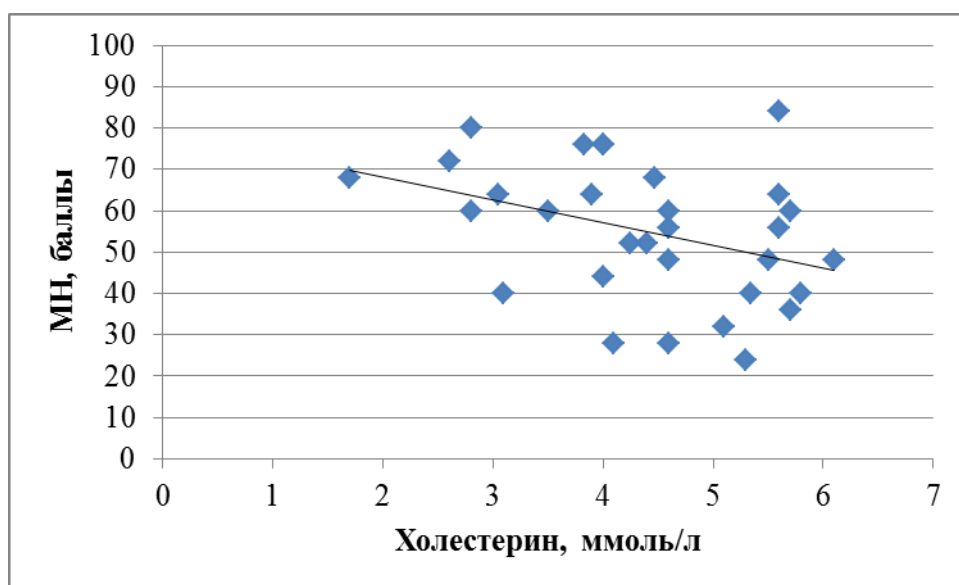


Рисунок 4.14. Зависимость между уровнем холестерина и величиной МН

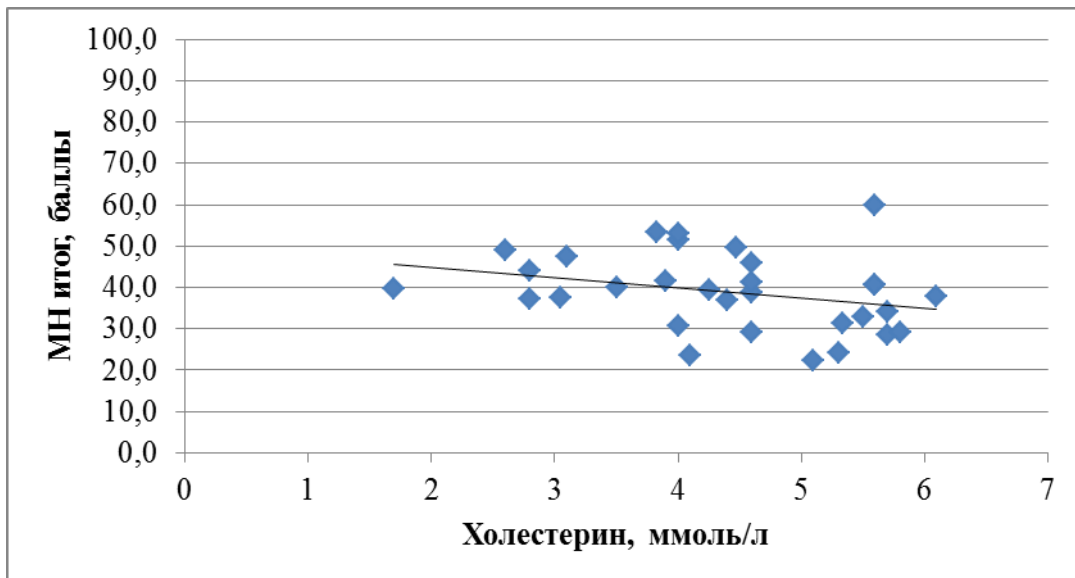


Рисунок 4.15. Зависимость между уровнем холестерина и величиной MN
ИТОГ

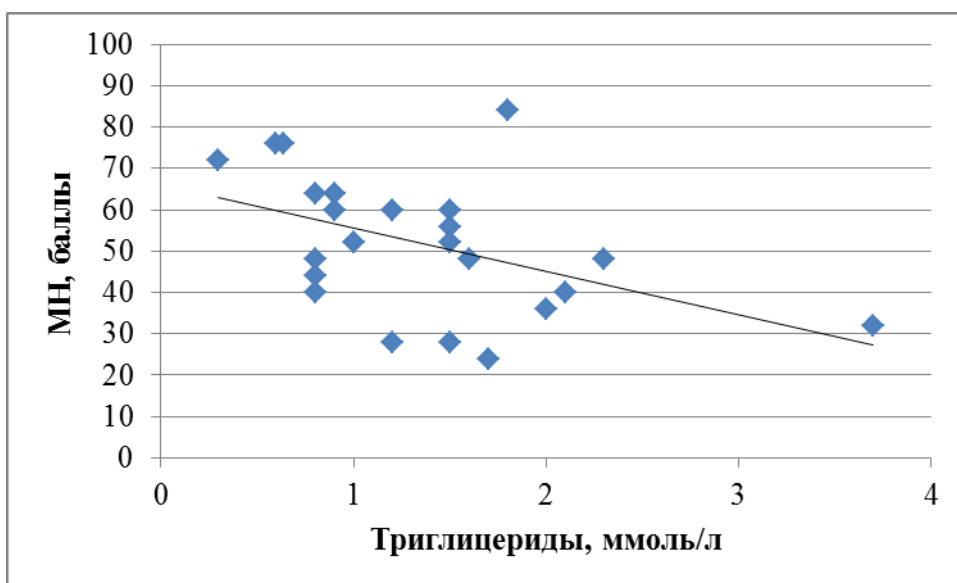


Рисунок 4.16. Корреляционные взаимоотношения между уровнем
триглицеридов и величиной MN

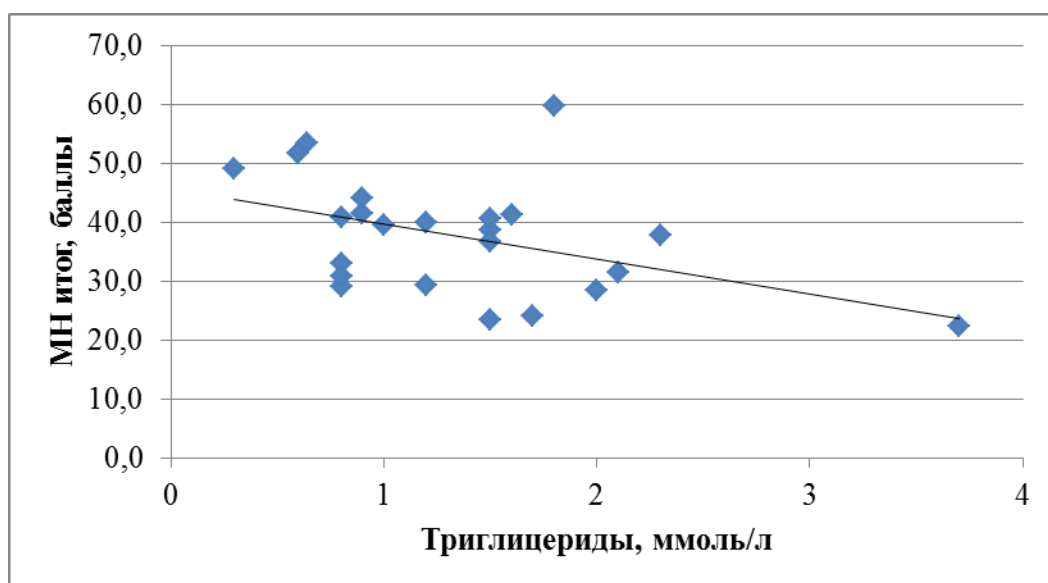


Рисунок 4.17. Корреляционные взаимоотношения между уровнем триглицеридов и величиной МН итог

Уровень атерогенной фракции холестерина (ХС-ЛПНП) также имел отрицательную связь с психическим благополучием (МН) $R=-0,45$; $p=0,027$. Среди пациентов I-A группы найдена лишь одиночная положительная связь между уровнем холестерина и выраженностью ЛТ по шкале STAI $R=0,72$; $p=0,017$. Неоднозначные взаимоотношения между тревожно-депрессивными расстройствами и уровнем холестерина выявлены среди пациентов I-B группы: наряду с отрицательной связью уровня холестерина и баллом по субшкале депрессии HADS ($R=-0,45$; $p=0,043$) регистрируется повышение уровня депрессии по BDI при нарастании холестерина ($R=0,49$; $p=0,029$). Следует отметить, BDI является высокочувствительным методом оценки депрессивных расстройств, что позволяет использовать его результаты как приоритетные. Уровень тревоги по шкале HARS прямо коррелировал с общим холестерином ($R=0,52$; $p=0,053$).

Показатели липидограммы у пациентов I группы также были негативно связаны с основными шкалами опросника качества жизни (табл. 4.4).

Взаимосвязь показателей липидного спектра и шкал опросника качества жизни SF-36)

Таблица 4.4

Взаимосвязь показателей липидного спектра и шкал опросника качества жизни SF-36 у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Сравниваемые величины	Спирмена R	P
ХС-ЛПОНП&МН	-0,55	0,011
ХС-ЛПОНП&МН итог	-0,50	0,024
Холестерин&МН	-0,42	0,017
Холестерин&МН итог	-0,36	0,043
ХС-ЛПНП&МН	-0,45	0,027
Триглицериды&МН	-0,48	0,017
Триглицериды&МН итог	-0,44	0,033

Данные о корреляционных взаимоотношениях между показателями липидного спектра и качеством жизни среди пациентов в зависимости от длительности заболевания представлены в таблицах 4.5, 4.6.

Взаимосвязь показателей липидного спектра и шкал опросника качества жизни SF-36 у пациентов I-A группы

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Холестерин&PF	0,62	0,053
Холестерин&RP	0,88	0,0007
Холестерин&GH	0,77	0,008
Холестерин&RE	0,64	0,044
Триглицериды&SF	0,82	0,022
Триглицериды&PH итог	0,73	0,057
ХС-ЛПОНП&BP	0,94	0,004
ХС-ЛПОНП&PH итог	0,82	0,041
ХС-ЛПНП&RP	0,78	0,021
ХС-ЛПНП&GH	0,80	0,015
ХС-ЛПНП&RE	0,70	0,052

Взаимосвязь показателей липидного спектра и шкал опросника качества жизни SF-36 у пациентов I-B группы

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Холестерин&GH	-0,49	0,020
Холестерин&VT	-0,45	0,033
Холестерин&МН	-0,44	0,038
Холестерин&МН итог	-0,45	0,033
Триглицериды&МН	-0,56	0,017
Триглицериды&МН итог	-0,53	0,027
ХС-ЛПВП&SF	0,50	0,048
ХС-ЛПВП&МН итог	0,54	0,030

Резюме.

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлены корреляции, подтверждающие снижение психического благополучия при увеличении уровня холестерина, ХС-ЛПНП и триглицеридов. Подобная картина наблюдалась среди пациентов с длительным течением основного заболевания, где она была дополнена ухудшением показателей общего самочувствия и жизненной активности при увеличении концентрации холестерина. Уровень антиатерогенной фракции холестерина (ХС-ЛПВП) благоприятно влиял на показатели социальной активности и психического здоровья у пациентов I-B группы. Противоположная ситуация наблюдалась среди пациентов с впервые выявленным заболеванием. При нарастании концентрации холестерина, его атерогенных фракций (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП) и триглицеридов имело место повышение всех основных

показателей физического компонента здоровья и некоторых шкал психического благополучия (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и социальная активность). Психоэмоциональный статус пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией негативно менялся в сторону повышения ЛТ при нарастании концентрации холестерина. Аналогичная зависимость выявлена среди пациентов с впервые выявленным заболеванием. Пациенты с длительным течением заболевания характеризовались уже утяжелением не только тревожных расстройств, но и депрессивных проявлений при повышении уровня холестерина.

При оценке взаимосвязей между тиреоидным статусом и психоэмоциональными характеристиками было выявлено достоверное положительное влияние уровня ТТГ на балл по субшкале депрессии по HADS среди пациентов I группы ($R=0,35$; $p=0,021$). Данный факт регистрировался и среди пациентов с длительным течением заболевания ($R=0,43$; $p=0,024$), что подтверждалось отрицательной взаимосвязью между уровнем Т4своб. и степенью выраженности депрессии (шкала HRDS) $R=-0,43$; $p=0,059$. В группе пациентов недлительным течением основного заболевания значимых корреляционных отношений не было выявлено.

Неблагоприятное влияние тревожно-депрессивных расстройств на кардиоваскулярную систему было отмечено в нашем исследовании. Уровни РТ и ЛТ оказывали прямое влияние на некоторые показатели суточного мониторинга АД у пациентов I группы. Балл по тревожному состоянию коррелировал с величиной срДАД как в дневные, так и в ночные часы ($R=0,39$; $p=0,009$ и $R=0,30$; $p=0,050$). Значение балла ЛТ было связано с вариабельностью ДАД в ночное время суток ($R=0,33$; $p=0,033$). Тревожно-депрессивные нарушения, выявленные по шкале Гамильтона, также оказывали влияние на показатели срДАДноч и ИВ ДАДноч (табл. 4.7).

Взаимосвязь тревоги и депрессии по шкале Гамильтона с параметрами
СМАД у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Сравниваемые величины	Спирмена R	P
HARS & срДАД _{ноч}	0,43	0,0211
HARS & ИВ ДАД _{ноч}	0,52	0,004
HRDS & срДАД _{ноч}	0,39	0,029
HRDS & ИВ ДАД _{ноч}	0,51	0,003

Значимые влияния тревожно-депрессивных расстройств на ССС у пациентов в зависимости от длительности заболевания были выявлены только у обследованных с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии (табл. 4.8)

Таким образом, среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией доказано негативное влияние психоэмоциональных расстройств на среднесуточные характеристики АД, что выразалось в повышении показателя ДАД (преимущественно в ночное время суток) и индекса вариабельности ДАД (ночные часы) при нарастании выраженности тревоги и депрессии. У пациентов с длительным течением основного заболевания отмечено не только изменение уровня ДАД и его вариабельности, но и повышение САД и его вариабельности при утяжелении балла тревожно-депрессивных расстройств. Также отмечено негативное влияние депрессии на уровень пульсового АД среди пациентов этой группы.

Взаимосвязь психоэмоциональных характеристик с показателями СМАД у пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии

Сравниваемые величины	Спирмена R	P
ТС&срДАДноч	0,64	0,0001
ТС&ИВ ДАДноч	0,40	0,030
ТС&варСАДдн	0,36	0,053
ТС&срДАДноч	0,45	0,014
ТС&ИВ ДАДноч	0,40	0,033
ЛТ&срДАДноч	0,48	0,007
ЛТ&ИВ САДдн	0,43	0,019
ЛТ&ИВ ДАДноч	0,40	0,033
ЛТ&варДАДноч	0,39	0,039
HARS &срДАДдн	0,42	0,059
HARS &варДАДдн	0,44	0,050
HARS &срДАДноч	0,49	0,032
HARS &ИВ ДАДноч	0,64	0,003
HADS&срСАДноч	0,37	0,043
HADS&ИВ САДноч	0,40	0,028
HRDS &срПАДобщ	0,44	0,039
HRDS &срДАДноч	0,48	0,024
HRDS &ИВ САДноч	0,48	0,026
HRDS &ИВ ДАДноч	0,66	0,0009

Изменения психоэмоциональной сферы способствовали вегетативному дисбалансу в регуляции сердечного ритма. Так у пациентов I группы отмечены следующие корреляционные взаимоотношения между показателями психоэмоционального статуса и временными параметрами

ВРС: уровень реактивной тревожности и SDANN: $R=0,39$; $p=0,009$, уровень ЛТ и SDANN: $R=0,41$; $p=0,025$, балл BDI и SDANN: $R=0,46$; $p=0,015$. Аналогичные закономерности наблюдались в группе пациентов с длительным течением заболевания: PT & SDANN: $R=0,55$; $p=0,013$, ЛТ & SDANN: $R=0,47$; $p=0,038$. Данный факт свидетельствовал о повышении тонуса симпатического звена в регуляции сердечного ритма при нарастании симптомов тревоги и депрессии.

Оценка взаимоотношений между психоэмоциональными расстройствами и спектральными характеристиками ВРС у пациентов I группы также выявила нарастание активности симпатического отдела ВНС при повышении балла ЛТ (ЛТ&LFnorm: $R=0,90$; $p=0,037$), что подтверждалось обратной связью между ЛТ и высокочастотным компонентом ($R=-0,81$; $p=0,028$). В связи с чем симпато-вагальный коэффициент повышался при увеличении балла ЛТ ($R=0,85$; $p=0,034$). Интересным оказалось влияние тревожно-депрессивных расстройств на вегетативную регуляцию сердечного ритма во время проведения активной ортостатической пробы. Основные взаимосвязи были выявлены между показателями тревоги, депрессии по шкале HADS и спектральными компонентами. Так, при повышении балла депрессии отмечено снижение общей мощности спектра у больных с тиреотоксической кардиомиопатией при проведении ортопробы ($R=-0,94$; $p=0,013$). Уровень тревоги напрямую коррелировал с низкочастотным компонентом ортопробы ($R=0,87$; $p=0,053$) и имел отрицательную связь с HFnorm ($R=0,82$; $p=0,048$), вследствие чего индекс LF/HF нарастал ($R=0,83$; $p=0,051$).

Таким образом, пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели склонность к превалированию влияния симпатического звена ВНС в регуляции сердечного ритма (как в исходном вегетативном тоне, так и при проведении активной ортостатической пробы для оценки вегетативной реактивности) при нарастании тревожных расстройств.

Нами была выявлена взаимосвязь некоторых шкал опросника качества жизни SF-36 с сердечно-сосудистыми характеристиками. Так среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией отмечена негативная связь между уровнем общего показателя физического здоровья и вариабельностью ДАД в ночные часы ($R=-0,39$; $p=0,011$). Более широкий спектр взаимоотношений был отмечен в группе пациентов с длительным течением заболевания (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Взаимосвязь основных шкал опросника качества жизни SF-36 с показателями СМАД у пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии

Сравниваемые величины	Спирмена R	P
PF&cpСАДдн	-0,37	0,055
VT&cpСАДдн	-0,41	0,032
VT&ИВ САДдн	-0,41	0,027
МН&cpСАДдн	-0,46	0,015
МН&ИВ САДдн	-0,49	0,007
МН&cpСАДноч	-0,41	0,033
РНитог&варДАДноч	-0,38	0,042

У пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии отмечено повышение уровней систолического АД, его вариабельности при снижении качества жизни согласно шкалам физического функционирования, жизненной активности и психического здоровья. Общее физическое здоровье также негативно коррелировало с вариабельностью ДАД.

Анализируя взаимоотношения между показателями качества жизни и основными компонентами вариабельности сердечного ритма найдены достоверные связи между следующими характеристиками (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Взаимосвязь основных шкал опросника качества жизни SF-36 со спектральными характеристиками ВРС у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
RP&LFnorm	0,89	0,040
RP&HFnorm	-0,84	0,035
RP&LF/HF	0,87	0,038
SF&LFnorm	0,80	0,030
SF&HFnorm	-0,72	0,024
SF&LF/HF	0,79	0,028
VT&Total F орто	0,97	0,004
RE&Total F орто	0,94	0,013
MH&Total F орто	0,90	0,037

Таким образом, пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели настроенность к повышению влияния симпатического отдела ВНС в регуляции сердечного ритма при снижении показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и социальной активности. Следует отметить, что общая мощность спектра при проведении

ортопробы также снижалась при уменьшении жизненной активности и психического благополучия.

В нашем исследовании были отмечены негативные корреляции между шкалами опросника SF-36 и величиной индекса массы миокарда ЛЖ у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Так, снижение показателей интенсивности боли (свидетельствующего об ограничении активности пациента) и социального функционирования (отражающего ограничение социальной активности) сопровождалось повышением показателя ИММЛЖ ($R=-0,94$; $p=0,051$ и $R=-0,74$; $p=0,003$ соответственно).

Нарушения психоэмоциональной сферы негативно достоверно снижали балл основных характеристик качества жизни у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Так, повышение уровня реактивной тревожности приводило к снижению показателей психологического компонента здоровья, а именно VT ($R=-0,41$; $p=0,004$), МН ($R=-0,46$; $p=0,001$) и МНитог ($R=-0,34$; $p=0,017$). Нарастание ЛТ оказывало негативное влияние на все шкалы опросника SF-36, за исключением показателей ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием ($p<0,05$). Среди пациентов с впервые выявленным заболеванием отмечена отрицательная связь между PT&GH ($R=-0,54$; $p=0,042$) и ЛТ&BP ($R=-0,54$; $p=0,046$). Взаимоотношения между исследуемыми характеристиками среди пациентов с длительным течением тиреотоксикоза были аналогичными группе с тиреотоксической кардиомиопатией.

Влияние тревожно-депрессивных расстройств по шкале Гамильтона также было негативным по отношению к основным параметрам качества жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (табл. 4.11).

Пациенты с впервые выявленным заболеванием имели сильную негативную корреляционную связь между тревожно-депрессивными проявлениями (шкала Гамильтона) и шкалами SF, RP, VT ($p<0,05$). Дополнительно выявлены отрицательные достоверные взаимосвязи между

уровнем тревоги HARS и показателями социального функционирования ($R=-0,70$; $p=0,035$), психического здоровья ($R=-0,66$; $p=0,051$), общего показателя физического здоровья ($R=-0,71$; $p=0,029$).

Пациенты с длительным течением основного заболевания также имели склонность к снижению составляющих качества жизни при нарастании тревожно-депрессивных расстройств (шкала Гамильтона) (табл. 4.12).

Таблица 4.11

Корреляционные взаимоотношения тревожно-депрессивных расстройств по шкале Гамильтона с основными шкалами опросника качества жизни SF-36 у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
HARS &PF	-0,56	0,001
HARS &RP	-0,63	0,0001
HARS &BP	-0,38	0,034
HARS &VT	-0,57	0,0006
HARS &SF	-0,49	0,004
HARS &RE	-0,46	0,010
HARS &MH	-0,45	0,010
HARS &PHитог	-0,63	0,0001
HARS &MHитог	-0,46	0,009
HRDS &PF	-0,43	0,010
HRDS &RP	-0,61	0,0001
HRDS &VT	-0,52	0,001
HRDS &SF	-0,48	0,003
HRDS &RE	-0,39	0,023
HRDS &MH	-0,41	0,014
HRDS &PHитог	-0,51	0,001
HRDS &MHитог	-0,45	0,006

Таблица 4.12

Корреляционные взаимоотношения тревожно-депрессивных расстройств по шкале Гамильтона с основными шкалами опросника качества жизни SF-36 у пациентов с длительным течением тиреотоксической кардиомиопатии

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
HARS &PF	-0,44	0,038
HARS &RP	-0,53	0,009
HARS &VT	-0,50	0,017
HARS &SF	-0,42	0,050
HARS &RE	-0,50	0,019
HARS &PHитог	-0,62	0,001
HRDS&RP	-0,58	0,002
HRDS&VT	-0,44	0,030
HRDS&SF	-0,53	0,006
HRDS&RE	-0,46	0,026
HRDS&PHитог	-0,66	0,0004
HRDS&MHитог	-0,40	0,051

Степень тяжести депрессии BDI коррелировала таким образом с качеством жизни у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, что при ее нарастании снижались все характеристики опросника SF-36 (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Корреляционные отношения депрессивных расстройств по опроснику Бека с основными характеристиками качества жизни у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Депрессия&PF	-0,58	0,000
Депрессия&RP	-0,47	0,000
Депрессия&BP	-0,35	0,015
Депрессия&GH	-0,29	0,044
Депрессия&VT	-0,44	0,001
Депрессия&SF	-0,51	0,000
Депрессия&RE	-0,31	0,036
Депрессия&MH	-0,37	0,010
Депрессия&PНитог	-0,62	0,000
Депрессия&MНитог	-0,38	0,007

Подобные закономерности наблюдались и в группах пациентов в зависимости от длительности заболевания (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Корреляционные отношения депрессивных расстройств по опроснику Бека с основными характеристиками качества жизни у пациентов в зависимости от длительности заболевания

Сравниваемые величины	Пациенты с ТЗ до полугода		Пациенты с ТЗ более полугода	
	Спирмена R	p	Спирмена R	p
Депрессия&PF	-0,64	0,017	-0,58	0,000
Депрессия&RP	-	-	-0,60	0,000
Депрессия&BP	-0,64	0,016	-	-
Депрессия&VT	-	-	-0,51	0,002
Депрессия&SF	-0,59	0,033	-0,48	0,004
Депрессия&RE	-	-	-0,55	0,001
Депрессия&MH	-	-	-0,41	0,016
Депрессия&PНитог	-0,68	0,010	-0,65	0,000
Депрессия&MНитог	-	-	-0,49	0,003

Таким образом, у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией наличие тревожно-депрессивных расстройств, степень их тяжести влияют на большинство характеристик качества жизни (как физической, так и психологической его составляющей). Анализ влияния расстройств психоэмоциональной сферы на качество жизни среди пациентов в зависимости от длительности заболевания показал, что при длительно текущем основном заболевании имело место большее снижение параметров опросника SF-36 относительно пациентов с коротким стажем болезни.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ИЗЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА

В исследование были набраны пациенты, прооперированные через два месяца после диагностики тиреотоксикоза и находились на момент обследования в состоянии эутиреоза в течение 12 мес.

Анализ суточного профиля АД у послеоперационных пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза выявил определенные особенности. Средние показатели САД, ДАД в дневное и ночное время суток находились в пределах нормальных значений (рекомендации ESH и ESC 2013г.). Пациенты I и II групп достоверно отличались друг от друга по уровню САД в ночные часы ($p=0,042$). Имелась тенденция к более высоким уровням средних величин ДАД в течение суток у послеоперационных пациентов. Уровень ПАД у пациентов II группы хоть и находился несколько ниже значений данного показателя среди исследуемых I группы, однако его значения позволяют отнести послеоперационных пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза к группе повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (II группа срПАД = 46-50мм рт.ст.) (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Средние значения и пульсовое АД у пациентов I и II групп ($M \pm \delta$)

Показатель	I группа	II группа	P^{I-II}
	n=70	n=15	
срСАДдн, мм рт.ст.	126,4±13,02	126,5±11,1	0,811
срДАДдн, мм рт.ст.	73,0±12,1	78,5±5,92	0,204
срСАДноч., мм рт.ст.	118,5±14,4	115,8±10,9	0,042
срДАДноч., мм рт.ст.	65,2±11,6	68,5±6,2	0,371
срПАДобщ., мм рт.ст.	50,7±11,4	48,0±6,63	0,555

Показатель «нагрузки давлением» среди исследуемых II группы укладывался в целевые значения в дневное время суток и был повышен в ночные часы как по САД (15[0;52]%), так и по ДАД (14,5[3;29]%). При оценке данного показателя между I и II группами достоверных различий не было выявлено ($p > 0,05$), однако имелась тенденция в сторону более высоких значений индекса времени гипертензии ДАД в дневные и ночные часы у пациентов II группы. Вариабельность АД в течение суток у пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза не превышала критических значений (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Показатели индекс времени гипертензии, вариабельность и суточный индекс у пациентов I и II групп (медиана[25;75])

Показатель	I группа	II группа	P ^{I-II}
	n=70	n=15	
ИВ САД _{дн.} , %	10[1,0;25]	6,5[4;35]	0,940
ИВ ДАД _{дн.} , %	3[0;13]	7,5[2;15]	0,474
ИВ САД _{ноч.} , %	19[0;55]	15[0;52]	0,667
ИВ ДАД _{ноч.} , %	6[0;23]	14,5[3;29]	0,603
вар САД _{дн.} , мм рт.ст.	12[9,5;14]	12[11,0; 13,0]	0,682
вар ДАД _{дн.} , мм рт.ст.	10[8;12]	11,5[10,0; 13]	0,197
вар САД _{ноч.} , мм рт.ст.	10[8;11]	11,5[9,0; 14,0]	0,260
вар ДАД _{ноч.} , мм рт.ст.	7,5[6;9]	11[7,0;19,0]	0,065
СИ САД, %	6,5[3;11]	7[4,0;14,0]	0,542
СИ ДАД, %	11[4;15]	9,5[7,0; 20,0]	0,603

При оценке объективного показателя суточного профиля АД, отражающего степень снижения его в ночное время суток, выявлены ряд особенностей. У всех пациентов II группы преобладал патологический вариант суточного профиля САД («nondipper») – 66,7%. На долю нормального профиля приходилось 33,3%. Структура суточного ритма ДАД подобная. Преобладающим также является профиль «nondipper» ДАД (46%). Достаточное ночное снижение ДАД регистрировалось у 33,3% больных. Небольшой процент приходился на «overdipper» - 16,7% больных (рис. 5.1, рис. 5.2).

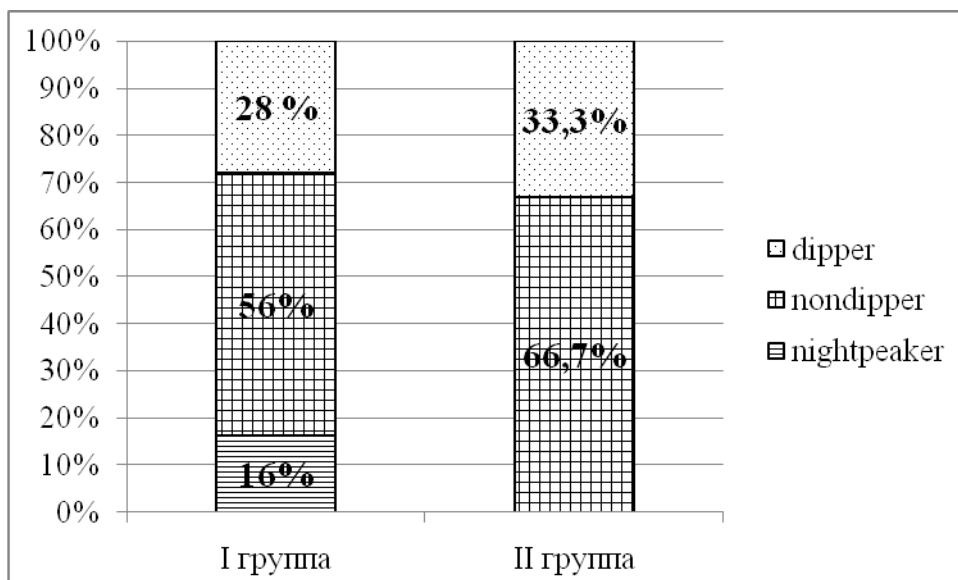


Рисунок 5.1. Распределение пациентов I и II группы по суточному индексу САД

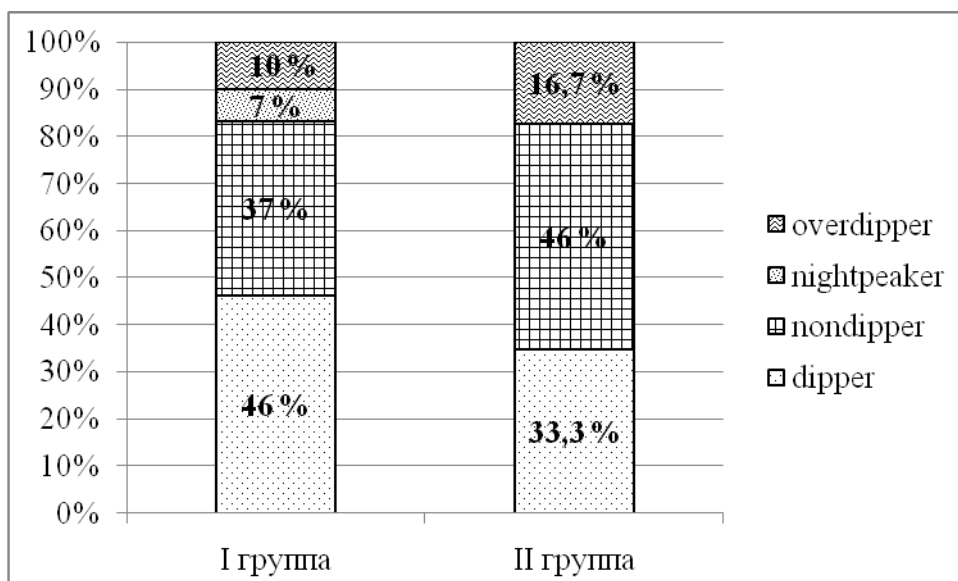


Рисунок 5.2. Распределение пациентов I и II группы по суточному индексу ДАД

Таким образом, выявлен ряд особенностей суточного профиля АД у послеоперационных пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза. Отмечены достоверно более низкий уровень САД в ночное время суток и тенденция к повышению ДАД в эти же часы относительно пациентов с

тиреотоксической кардиомиопатией. Значение ПАД среди пациентов II группы хоть и было несколько ниже показателя исследуемых I группы, но укладывалось в параметры повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф. У пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза имелся повышенный уровень ИВСАД, ИВДАД в ночное время суток с негативной тенденцией к более высоким цифрам показателя «нагрузки давлением» по ДАД (в дневные и ночные часы) относительно исследуемых I группы. Преобладающим типом ночного снижения систолического АД у пациентов I и II группы явился патологический вариант, проявляющийся в отсутствии снижения АД ночью на должный уровень. По суточному индексу ДАД пациенты II группы преимущественно были «nondipper», регистрировалось избыточное снижение АД в ночное время суток. Следует отметить, что у послеоперационных пациентов не было зафиксировано наличие парадоксального суточного профиля (ночная гипертензия) в сравнении с пациентами I группы.

У пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) была $81,0 \pm 7,4$ уд/мин. Отмечены более высокие цифры ЧСС_{макс.} $226,1 \pm 33,08$ уд/мин. ($p=0,002$) и меньшая ЧСС_{мин.} $37,5 \pm 8,78$ уд/мин ($p=0,019$) относительно пациентов с некомпенсированной тиреотоксической кардиомиопатией. НРС имели 66,7% пациентов II группы, из которых равный процент приходился на регистрацию изолированной НЖЭС и на сочетание НЖЭС и ЖЭС. У двух человек выявлены эпизоды наджелудочковой тахикардии. Эпизодов депрессии сегмента S-T не выявлено.

При изучении временных показателей ВРС по холтеровским записям у пациентов II группы отмечено снижение общего вегетативного тонуса (SDNN до 102мс, SDNNi до 51,8мс) в сравнении с нормативными значениями (согласно рекомендациям Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского Общества Стимуляции и Электрофизиологии,

1999г.). Однако один из показателей, являющийся математическим эквивалентом общей мощности спектра, был несколько выше среди данной группы пациентов в отличие от больных с некомпенсированной тиреотоксической кардиомиопатией (SDNN: 102мс против 98мс соответственно). Выявлено снижение мощности низкочастотного компонента спектра относительно группы контроля, однако данный параметр имеет большее количественное значение среди пациентов II группы нежели у больных с тиреотоксической кардиомиопатией (SDANN: 85,5мс против 79,7). Отмечено также повышение активности парасимпатических влияний на сердечный ритм среди пациентов II группы (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Параметры временного анализа ВРС у пациентов I группы, II группы и группы контроля (M±δ), медиана[25;75]

Величина	Нормальные значения (M±δ)	I группа	II группа	P ^{I-II}
SDNN	141±38мс	98,2±34,3мс 97 [78;115]мс	102,0±27,9мс 104,5[77;116]мс	0,806
SDNNi	60±14 мс	54,1±30,3мс 50 [36;64]мс	51,8±20,2 мс 46,5[44;60]мс	0,916
SDANN	127±34 мс	79,7±34,9мс 77 [60;100]мс	85,5±24,2 мс 88,5[59;104]мс	0,461
RMSSD	27±11 мс	43,3±41,8мс 30 [23;50] мс	52,3±20,2мс 53,5 [44;62]мс	0,123
pNN50	10±9,5%	8,2±6,8% 5,9 [2,2;13,8]%	12,9±10,7% 8,8[8,2;16,5]%	0,326

Таким образом, несмотря на снижение общей мощности спектра, угнетение симпатических влияний ВНС на сердечный ритм среди послеоперационных пациентов, показатели, отражающие вышеперечисленные характеристики, имели более высокие количественные значения относительно больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Влияние парасимпатического звена ВНС у пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза было более значимо по сравнению с группой контроля и больными с тиреотоксической кардиомиопатией.

При оценке спектральных показателей ВРС по коротким записям ЭКГ (5 минут) в состоянии покоя у пациентов II группы выявлено снижение общей мощности спектра до $1384,9 \pm 662,3 \text{ мс}^2$, что вдвое меньше показателя среди больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Наблюдался прирост активности низкочастотного компонента спектра до $61,6 \pm 7,74 \text{ н.у.}$ и угнетение мощности в диапазоне высоких частот до $38,3 \pm 6,48 \text{ н.у.}$ в сравнении с пациентами I группы (однако уровень достоверности был низким $p > 0,05$). В связи с этим коэффициент вагосимпатического баланса был незначительно выше у послеоперационных пациентов нежели у больных с тиреотоксической кардиомиопатией (1,68 против 1,59) (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Спектральные характеристики ВРС у группы контроля, больных с тиреотоксической кардиомиопатией и послеоперационных пациентов в состоянии покоя ($M \pm \delta$)

Показатель	I группа n=70	II группа n=15	P^{I-II}
Total F, мс^2	$2518,3 \pm 1088,1$	$1384,9 \pm 662,3$	0,045
LFnorm, n.u.	$57 \pm 12,8$	$61,6 \pm 7,74$	0,401
HFnorm, n.u.	$42,9 \pm 12,8$	$38,3 \pm 6,48$	0,370
LF/HF	$1,59 \pm 1,2$	$1,68 \pm 0,4$	0,124

Несколько иная картина предстала при оценке вегетативной реактивности по результатам ортостатической пробы. У послеоперационных пациентов наблюдался прирост общей мощности спектра после проведения ортопробы (с 1384,9 до 2584,1 мс²), чего не наблюдалось среди исследуемых I группы (с 2518,3 до 1407,7 мс²). Во II группе выявлен относительный прирост высокочастотной составляющей спектра на фоне снижения активности симпатических влияний. В связи с чем, коэффициент LF/HF после проведения пробы уменьшился (с 1,68 до 1,1). Данная модель вегетативной реактивности (за исключением показателя Total F) совпадает с исследуемыми I группы. При оценке коэффициента 30/15 среди пациентов II группы изменений не выявлено, показатель укладывался в нормальные значения и незначительно был выше относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (1,52 против 1,37).

Таким образом, при оценке спектральных показателей ВРС среди послеоперационных пациентов в состоянии покоя отмечена более низкая общая мощность спектра с повышенным влиянием симпатического отдела ВНС на сердечный ритм по сравнению с группой пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Вегетативная реактивность на фоне проведения активной ортопробы среди исследуемых II группы похожа на модель реагирования у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (прирост парасимпатических влияний со снижением активности симпатического отдела ВНС), однако отмечено нарастание общей мощности спектра у послеоперационных пациентов. По данным литературы, в ряде случаев общая мощность спектра может повышаться при приросте низкочастотных колебаний, что может являться вариантом нормы. Тем самым модель вегетативной реактивности среди послеоперационных пациентов можно считать нормальной в отличие от пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.

Метаболические изменения у послеоперационных пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза

Липидограмма пациентов II группы была схожа с липидемическим профилем пациентов I группы. Так, при референсных значения общего холестерина ($4,5 \pm 0,64$ ммоль/л), ХС-ЛПНП ($2,7 \pm 0,54$ ммоль/л) отмечено повышение уровня ХС-ЛПОНП до $0,7 \pm 0,50$ ммоль/л и снижение ХС-ЛПВП до $1,1 \pm 0,31$ ммоль/л. Также регистрировался более высокий уровень триглицеридов во II группе по сравнению с больными с тиреотоксической кардиомиопатией ($1,73$ против $1,32$ ммоль/л) (рис. 5.3).

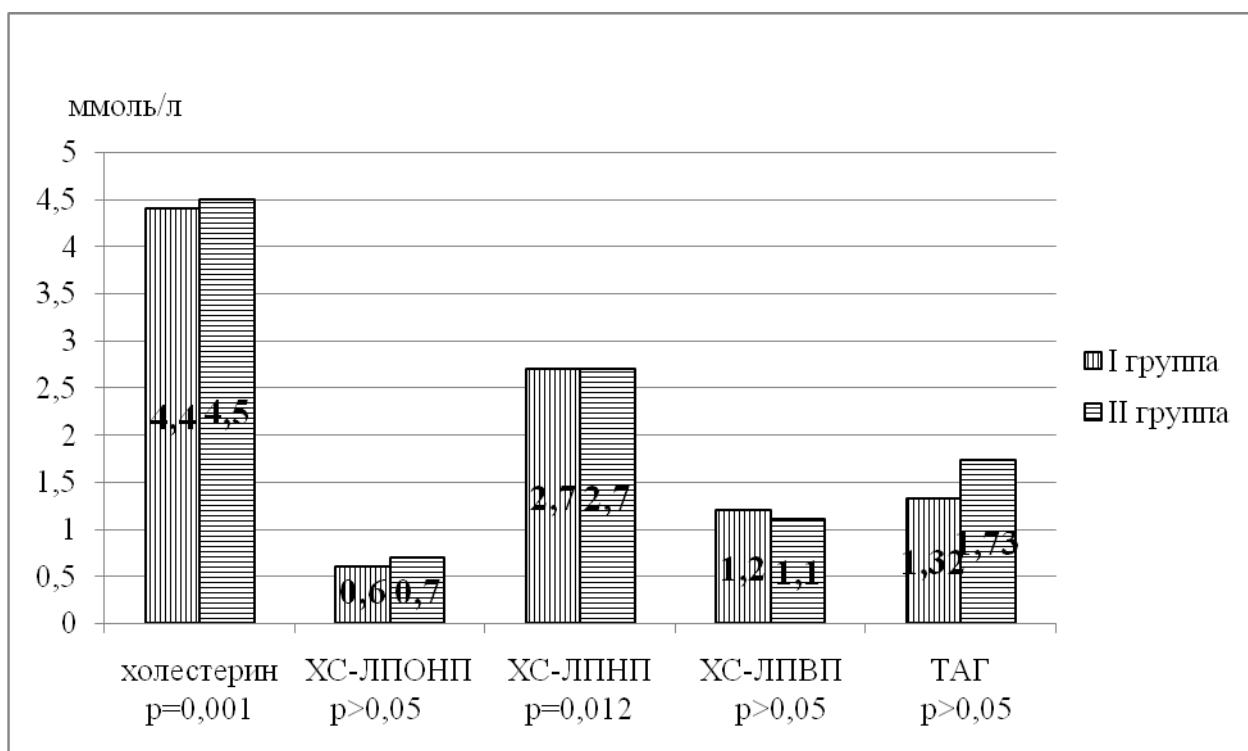


Рисунок 5.3. Липидный спектр пациентов I и II группы

Вышеизложенные особенности липидного профиля у послеоперационных пациентов отражают неблагоприятные изменения в виде увеличения содержания атерогенных фракций холестерина (ХС-ЛПОНП),

повышения уровня ТАГ и уменьшения уровня ХС-ЛПВП. Таким образом, даже после радикального устранения тиреотоксикоза сохраняются негативные метаболические изменения.

Эхокардиографические характеристики послеоперационных пациентов

При анализе основных параметров эхокардиограммы, отражающих геометрию и систолическую функцию ЛЖ, у пациентов II группы выявлены следующие особенности. Объемные характеристики ЛЖ КДО, КСО находились в пределах референсных значений и составляли $109,2 \pm 20,1$ мл и $31,0 \pm 6,2$ мл соответственно. При нормальном КДР ($42,4 \pm 2,8$ мм) отмечалось небольшое снижение показателя КСР до $28,0 \pm 2,23$ мм. Уменьшение значения КСР выявлено у 40% пациентов. Параметры фракции выброса ($71,6 \pm 2,8\%$) и ударный объем ($78,2 \pm 13,6\%$) не отличались от нормативов. Толщина МЖП была увеличена у всех пациентов. Средняя величина ее в группе составила $11,6 \pm 1,3$ мм. Отмечено также увеличение ЗСЛЖ до $11,6 \pm 0,5$ мм у всех обследуемых. Средний уровень ИММЛЖ составил $134,0 \pm 12,8$ г/м². Все обследуемые II группы имели концентрическую гипертрофию ЛЖ (ОТС $\geq 0,45$). Средний размер ЛП был $38,0 \pm 3,4$ мм, лишь у 10% он был незначительно повышен до 43 мм. Сравнительная характеристика пациентов I и II групп представлена в таблице 5.5.

Таким образом, структурно-функциональное состояние миокарда у послеоперационных пациентов в состоянии эутиреоза имело ряд особенностей. Большая часть эхокардиографических характеристик среди обследуемых укладывалась в нормативные значения. Имелось более высокое значение КДО ($p < 0,05$), ударного объема, фракции выброса ($p > 0,05$), нормальные размеры левого предсердия среди пациентов II группы относительно обследуемых I группы. Однако во II группе все обследуемые имели более высокую толщину МЖП, ЗСЛЖ, следовательно, значительный

ИММЛЖ, что привело к наличию концентрической гипертрофии ЛЖ у всех послеоперационных пациентов.

Таблица 5.5

Эхокардиографические параметры пациентов I и II групп (M±δ)

Показатель	I группа	II группа	p ^{I-II}
	n=15	n=70	
ЛП, мм	52,6± 26,6	38,0±3,4	0,220
ЛЖ КДР, мм	47,2±3,5	42,4± 2,8	0,042
КСР, мм	28,9±3,1	28,0±2,23	0,581
КДО, мл	106,0±20,3	109,2±20,1	0,042
КСО, мл	33,4±9,4	31,0±6,2	0,759
УО, мл	70,2±16,6	78,2±13,6	0,425
ФВ, %	67,7±4,5	71,6±2,8	0,125
МЖП, мм	10,4±1,4	11,6±1,3	0,177
ЗСЛЖ, мм	11,2±1,6	11,6±0,5	0,759
ИММЛЖ, г/м ²	119,0±18,8	134,0±12,8	0,305

Состояние системы «синтез-деградация коллагена» у пациентов II группы

При оценке уровня ТИМП-1 у пациентов II группы отмечено превышение показателей выше референсных значений до 971,7±215,3нг/мл, однако его уровень достоверно ниже относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (p<0,05) (рис. 5.4).

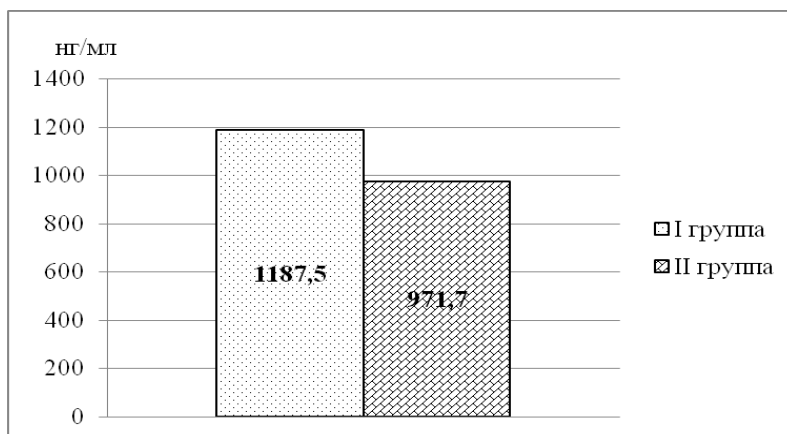


Рисунок 5.4. Уровень TIMP-1 среди пациентов I и II групп

Уровень СІТР находился в пределах нормальных значений, и также был ниже показателя среди пациентов I группы ($p=0,012$) (рис. 5.5)

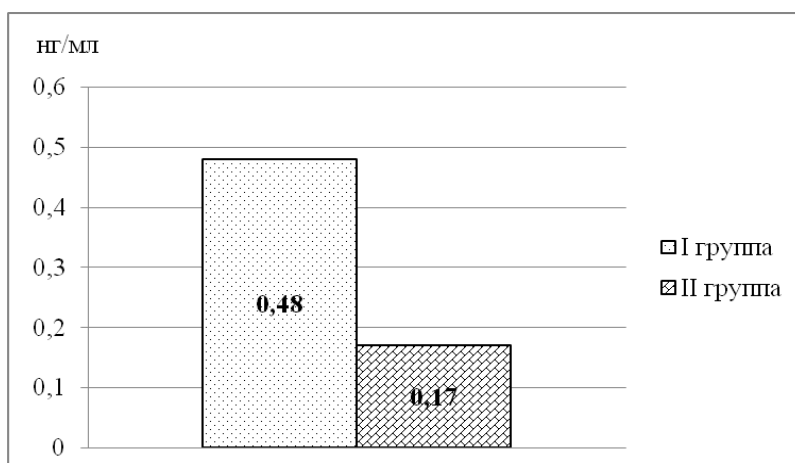


Рисунок 5.5. Уровень СІТР среди пациентов I и II групп

Таким образом, у послеоперационных пациентов имелся повышенный уровень маркера коллагенообразования, однако его значения были достоверно ниже относительно больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Количество СІТР-1 находилось в пределах нормы и значительно ниже нежели у обследуемых I группы.

У послеоперационных пациентов даже в состоянии эутиреоза сохраняются признаки стойких гипертрофических изменений миокарда.

Среди обследуемых II группы средний уровень NT-proBNP составлял $2,9 \pm 1,1$ фмоль/мл. Повышенные значения биологического маркера ХСН отмечено лишь у 16,7% обследуемых. Выявлен достоверно более низкий уровень NT-proBNP во II группе по сравнению с пациентами I группы ($p=0,053$). (рис. 5.6).

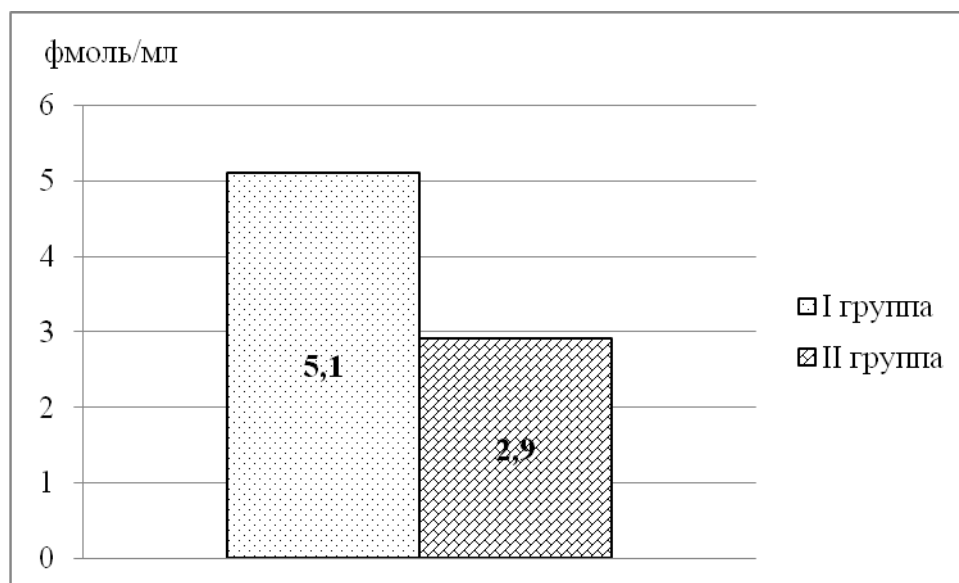


Рисунок 5.6. Уровень NT-proBNP среди пациентов I и II групп

Таким образом, при оценке маркера СН отмечен достоверно более низкий его уровень и меньший процент регистрации повышенных значений NT-proBNP среди послеоперационных пациентов относительно основной группы.

Состояние психоэмоциональной сферы у пациентов II группы

Все пациенты II группы на момент обследования не предъявляли жалобы, свидетельствующие об изменении их психологического статуса в той или иной степени выраженности. Анализ состояния тревожности у данной группы пациентов по методике Спилбергера-Ханина выявил

умеренный уровень реактивной тревожности (РТ) $42,2 \pm 7,98$ баллов. Высокий уровень РТ был выявлен в 20% случаев среди пациентов II группы, что в 2 раза меньше относительно больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Низкая реактивная тревожность во II группе не регистрировалась. У послеоперационных пациентов среднее значение личностной тревожности составляло $46,4 \pm 8,67$ баллов, что соответствовало высокому уровню тревоги, частота встречаемости которой была уже 40%. Среди обследуемых II группы низкий уровень ЛТ не отмечен (рис. 5.7):

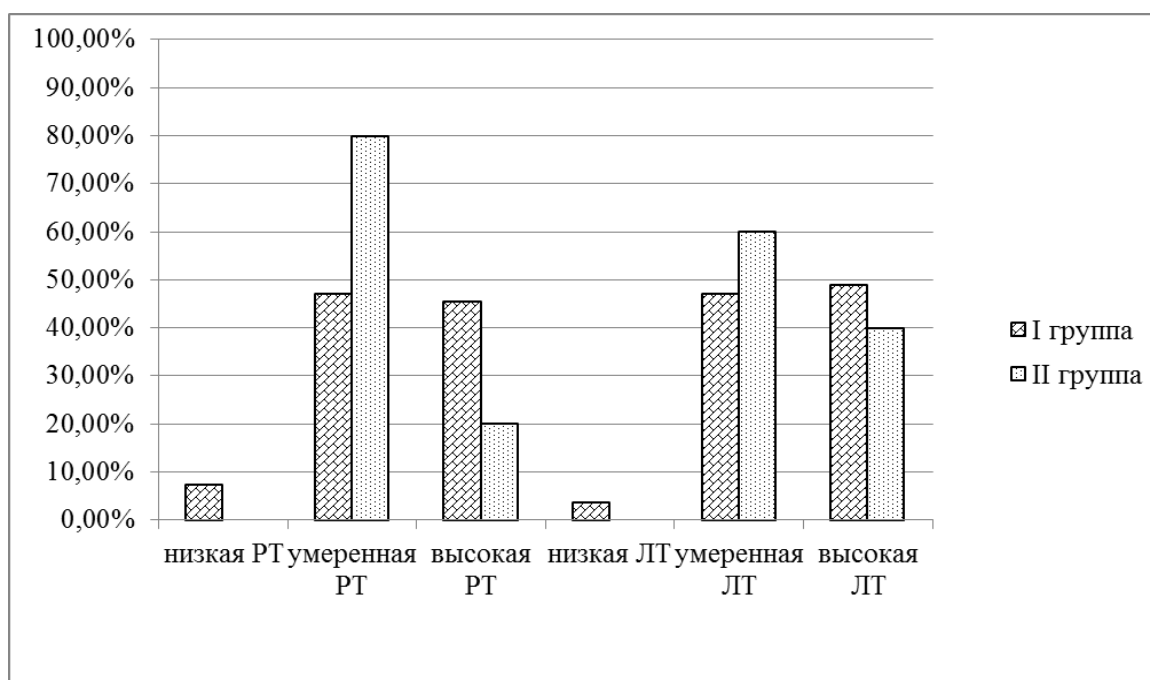


Рисунок 5.7. Распределение больных по степени реактивной и личностной тревоги

Таким образом, у послеоперационных пациентов в состоянии эутиреоза ситуативная тревожность носила преимущественно умеренный характер, частота встречаемости выраженных тревожных расстройств гораздо ниже относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (20% против 80% соответственно). Та же клиническая картина наблюдалась и при оценке ЛТ.

При анализе данных шкалы HARS было выявлено наличие только симптомов тревоги у пациентов II группы (60%), у остальных тревожное состояние отсутствовало (40%). Следует отметить, что выраженное тревожное состояние не было зафиксировано среди обследуемых II группы. Средний балл тревоги в группе составлял $7,6 \pm 1,1$ баллов. Сравнительная характеристика выраженности тревожного состояния среди пациентов I и II группы представлена рисунке 5.8.

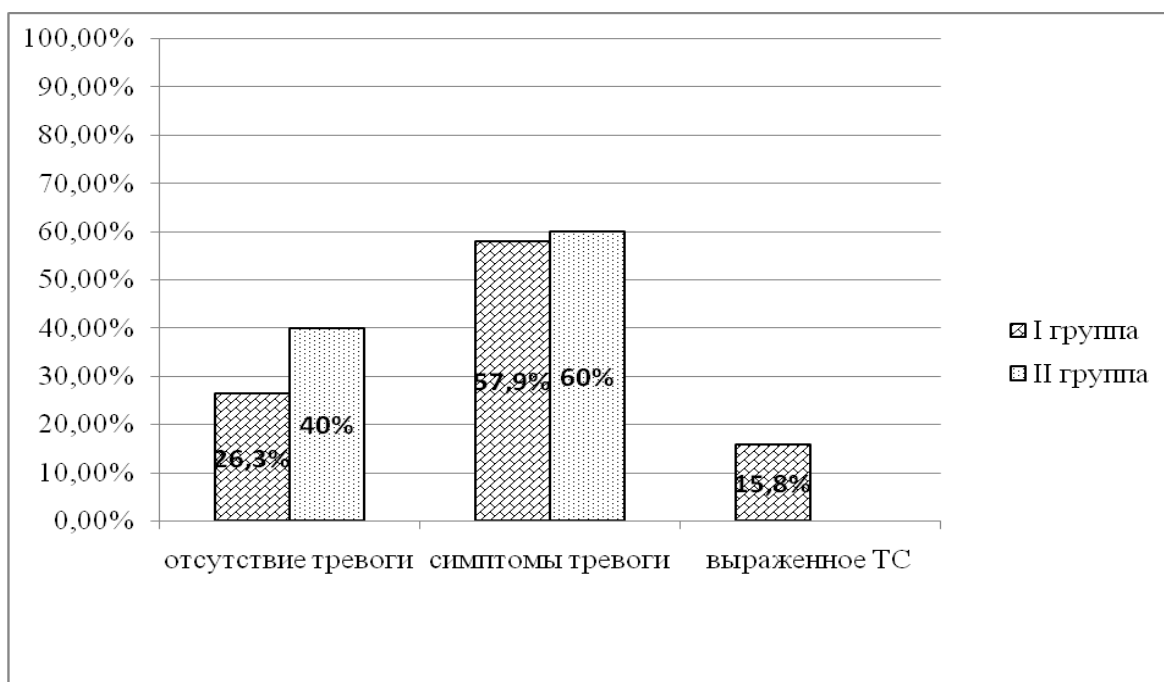


Рисунок 5.8. Распределение выраженности тревоги по шкале Гамильтона

Таким образом, у подавляющего большинства пациентов II группы регистрировались симптомы тревоги (60% наблюдений), которые не достигали выраженной степени. При оценке степени выраженности тревожного состояния среди I и II групп выявлено, что среди послеоперационных пациентов имелся больший процент отсутствия тревоги и неимение каких-либо признаков тревожного состояния, нежели у больных с тиреотоксической кардиомиопатией, в группе которых встречались обследуемые с выраженным ТС.

Анализ состояния обследуемых II группы по госпитальной шкале тревоги показал аналогичную клиническую характеристику тревожного состояния, как и в предыдущей шкале (HARS) (рис. 5.9).

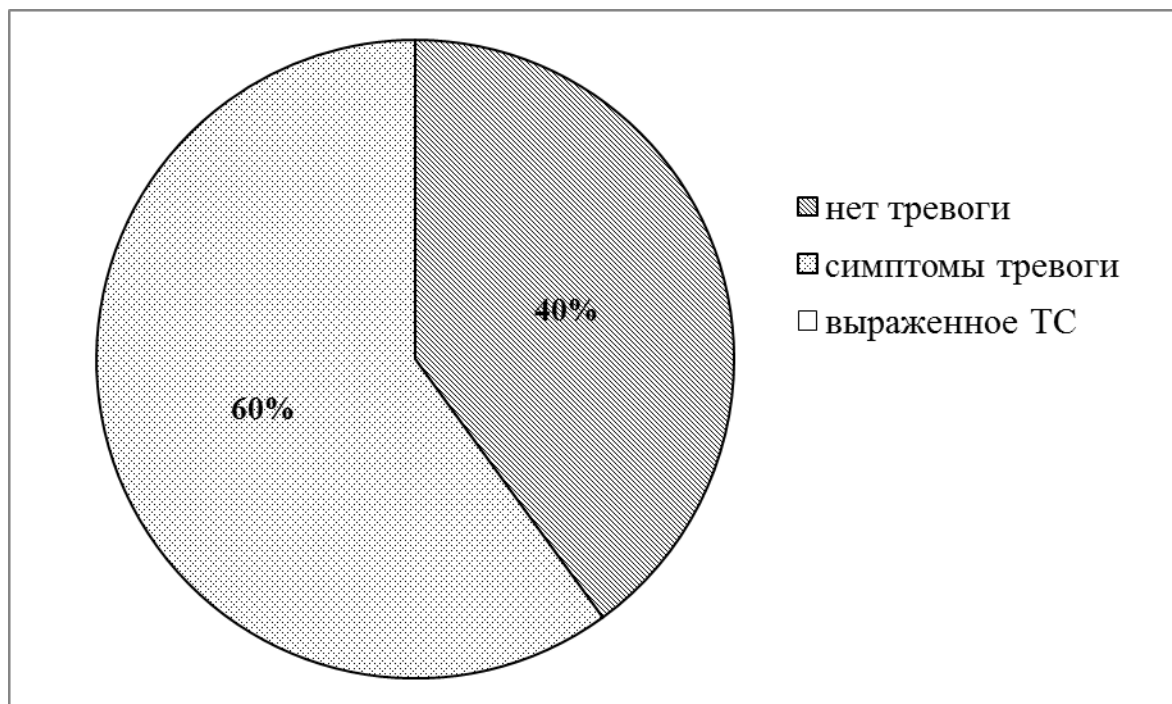


Рисунок 5.9. Распределение послеоперационных больных по выраженности тревоги согласно госпитальной шкале

При проведении сравнительной характеристики тревожного состояния между обследуемыми I и II группы были найдены различия в величине среднего балла по шкале HADS (I группа – $8,2 \pm 2,3$ балла, II группа - $6,8 \pm 2,6$ баллов), а также наличие обследуемых I группы с клинически выраженной тревогой и отсутствие таковых среди послеоперационных пациентов.

Таким образом, по госпитальной шкале тревоги большая часть послеоперационных пациентов имела умеренную степень проявлений тревожного состояния, выраженную в наличии симптомов тревоги. Клинически значимых тревожных расстройств не было зарегистрировано,

что отличало пациентов II группы от больных с тиреотоксической кардиомиопатией.

При анализе психометрических тестов среди пациентов II группы не только тревожные расстройства, но и депрессии. Так, оценка состояния эмоциональной сферы больных по госпитальной шкале тревоги и депрессии показала, что 80% обследованных II группы на момент исследования страдали депрессией, среди которой равный процент приходился на субклинический и клинически выраженные уровни депрессивного расстройства. У 20% отсутствовали достоверно выраженные депрессии. Средний балл по шкале депрессии HADS составил $9,8 \pm 2,3$. При более детальном рассмотрении пациентов I и II групп значимых различий в картине депрессивных расстройств не было выявлено, за исключением того, что процент отсутствия депрессии среди обследуемых II группы был выше нежели в I группе (20% против 10,7%) (Табл. 5.6)

Таблица 5.6

Распространенность выраженности депрессии по шкале HADS среди пациентов I и II группы

Опросник депрессии Бека	I группа n=70		II группа n=15	
	%больных	Ср.балл	%больных	Ср.балл
Отсутствие депрессии	10,7	5,5	20	7
Субклинически выраженная депрессия	42,9	9,5	40	9
Клинически выраженная депрессия	46,4	13	40	12

Таким образом, по шкале HADS у послеоперационных пациентов одинаков процент регистрации субклинического и клинически выраженного вариантов депрессивных расстройств. Однако частота встречаемости отсутствия депрессивных проявлений среди обследуемых II группы в 2 раза выше относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.

По BDI большая часть пациентов II группы характеризовалась отсутствием депрессивных тенденций и хорошим эмоциональным состоянием (60%), выявлены симптомы депрессии легкой и умеренной степени – 40%. Средний балл по опроснику составил $9,2 \pm 7,4$. При сравнении пациентов II группы с обследуемыми I группы отмечен более низкий средний балл по шкале (9,2 против 11,3) и отсутствие тяжелых депрессивных расстройств у послеоперационных пациентов (рис. 5.10).

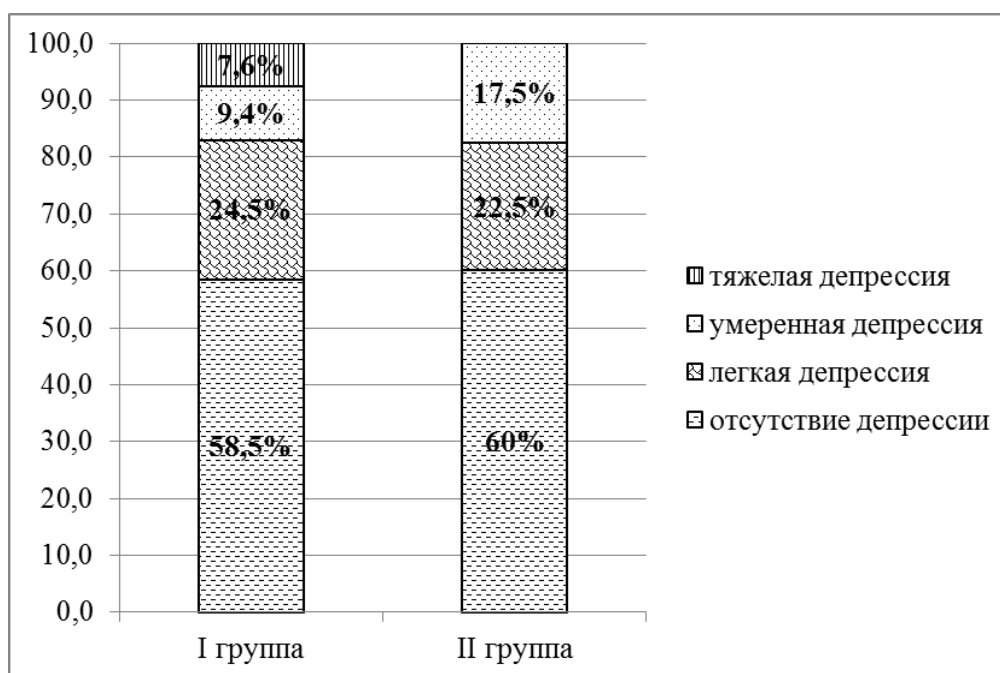


Рисунок 5.10. Степень выраженности депрессивных расстройств среди пациентов I и II групп

Таким образом, по BDI у послеоперационных пациентов встречались признаки депрессии преимущественно легкой и умеренной степени выраженности, однако большее число обследуемых имели хорошее

эмоциональное состояние. Эпизодов клинически значимых, тяжелых депрессивных расстройств не было зарегистрировано. Наличие вышеизложенных особенностей депрессивного состояния и относительно небольшой средний балл по BDI позволяли отнести послеоперационных пациентов в ранг более эмоционально стабильных относительно больных с тиреотоксической кардиомиопатией, в группе которых отмечена тенденция к повышению частоты встречаемости депрессивных симптомов и утяжелению их проявлений.

По шкале HRDS во II группе почти у всех пациентов не было выявлено наличие симптомов депрессии (80%), лишь у 20% отмечено наличие «малого» депрессивного эпизода. Средний балл по шкале $5,6 \pm 3,2$. При сравнении пациентов I и II групп выявлена большая представленность депрессивных проявлений в виде «малого» и «большого» депрессивных эпизодов, а также относительно высокий средний балл по шкале ($11 \pm 7,7$) среди больных с тиреотоксической кардиомиопатией (рис. 5.11).

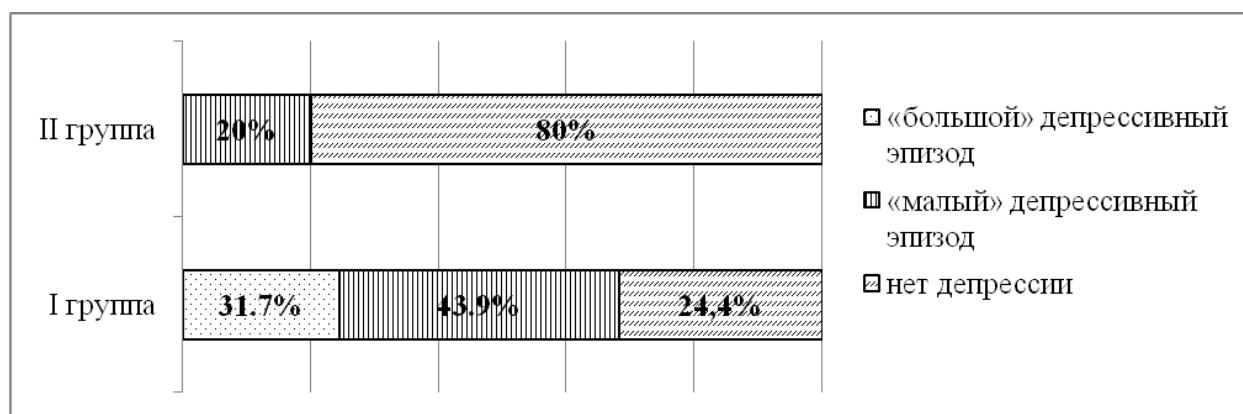


Рисунок 5.11. Распределение больных в I и II группах по степени депрессии по шкале Гамильтона

Анализ эмоциональной сферы по шкале HRDS выявил значимое отсутствие депрессивных тенденций среди послеоперационных пациентов с незначительной представленностью в виде «малого» депрессивного эпизода.

Качество жизни послеоперационных пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза

Одной из целей нашего исследования была оценка качества жизни пациентов в состоянии тиреотоксикоза и после радикального лечения диффузного токсического зоба. В связи с чем значения основных шкал опросника SF-36 послеоперационных пациентов сравнивались с таковыми среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Основные показатели опросника SF-36 среди пациентов I и II групп
($M \pm \delta$)

Шкала	I группа n=70	II группа n=15	p
PF	64,1±28,07	68,0±28,4	0,792
RP	43±41,2	35±27,3	0,693
BP	62,7±30,2	58,4±16,6	0,722
GH	50,2±16,1	50,0±13,2	0,772
VT	47,8±22,6	53,0±9,0	0,833
SF	61,4±30,08	70,0±14,2	0,645
RE	45,6±43,09	59,8±43,4	0,658
MH	58,3±18,3	70,4±4,5	0,133
PH итог	47,69±7,97	44,5±7,5	0,476
MH итог	40,27±10,7	47,6±5,7	0,100

Как видно из значений, представленных в таблице, достоверных различий между основными характеристиками опросника SF-36 среди

пациентов I и II групп не выявлено, однако отмечены некоторые тенденции. При оценке физического компонента здоровья среди послеоперационных пациентов отмечена негативная динамика в сторону снижения основных характеристик данного аспекта относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, за исключением показателя физического функционирования (68,0 против 64,1). В связи с чем суммарный показатель физического здоровья был несколько ниже среди пациентов II группы нежели у обследуемых основной группы (44,5 против 47,6). Более благоприятная картина наблюдалась при оценке психологического компонента здоровья, где все его составляющие были выше во II группе. Достаточно яркая положительная динамика отмечена среди показателей ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, (59,8 против 45,6) и психическим здоровьем (70,4 против 58,3). Таким образом суммарный показатель психологического здоровья был выше среди послеоперационных пациентов (47,6).

Взаимосвязь структурно-функциональных характеристик кардиоваскулярного статуса с психоэмоциональной сферой и метаболическими изменениями у послеоперационных пациентов

Неблагоприятное влияние тревожно-депрессивных расстройств на кардиоваскулярную систему было отмечено не только у пациентов тиреотоксической кардиомиопатией, но и среди обследуемых II группы. Балл по ЛТ коррелировал с частотой регистрации НЖЭС ($R=0,9$; $p=0,037$). Тревожное состояние по шкале HADS оказывало прямое влияние на частоту регистрации НЖЭС ($R=0,97$; $p=0,004$) и наджелудочковой тахикардии ($R=0,86$; $p=0,05$). Депрессивные тенденции, выявленные при проведении госпитальной шкалы, также негативно влияли на частоту НЖЭС, повышая ее ($R=0,90$; $p=0,037$). Значение балла тревоги (шкала HARS) обратно пропорционально было связано с показателями $pNN50\%$ ($R=-0,974$; $p=0,004$) и RMSSD ($R=-0,84$; $p=0,023$). Уровень депрессивных нарушений (шкала

HRDS) оказывал негативное влияние на величину общей мощности спектра (оценка исходного вегетативного фона по коротким записям ЭКГ) - $R=-0,87$; $p=0,053$. Тревножно-депрессивные расстройства также оказывали влияние на ряд структурно-функциональных характеристик миокарда среди пациентов II группы (табл. 5.8).

Таблица 5.8.

Взаимосвязь тревоги и депрессии со структурно-функциональными характеристиками миокарда у послеоперационных пациентов

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
HADS&КДР	-0,94	0,051
HADS&КСП	-0,83	0,023
HADS&КДО	-0,91	0,029
HADS&УО	-0,64	0,002
HRDS&ФВ	-0,76	0,012
ТС&СИТР	0,87	0,053

Таким образом, выявленные психоэмоциональные расстройства у послеоперационных пациентов внесли свой негативный вклад в ряд характеристик кардиоваскулярного статуса, что выразалось в прогрессировании НРС в виде учащения НЖЭС, наджелудочковой тахикардии при нарастании выраженности тревоги и депрессии. Изменение структурно-функциональных характеристик миокарда выразалось в уменьшении основных объемов и фракции выброса при утяжелении тревожно-депрессивных расстройств, что подкреплялось нарастанием маркера деградации коллагена 1 типа. Общая мощность спектра снижалась

совместно с нарастанием парасимпатических влияний при прогрессировании расстройств эмоциональной сферы.

Отмечен вклад тревожных расстройств на показатели липидного спектра. Так, утяжеление тревожных проявлений повышало уровень атерогенной фракции холестерина (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов ($R=0,94$; $p=0,051$ и $R=0,87$; $p=0,022$ соответственно).

Не менее интересным оказалось исследование влияния основных составляющих качества жизни по опроснику SF-36. Ряд составляющих физического компонента здоровья обратно коррелировал со среднесуточными характеристиками ХМ-ЭКГ (RP&ЧССмакс $R=-0,75$; $p=0,044$; GH&ЧССсред $R=-0,88$; $p=0,003$). Аналогичные взаимосвязи были отмечены между психическим здоровьем и величиной ЧССсред - $R=-0,76$; $p=0,034$. Также отмечены корреляции между показателями SF-36 и временными, спектральными величинами вариабельности сердечного ритма (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Взаимосвязь характеристик качества жизни с показателями ВРС у послеоперационных пациентов

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
PF&SDANN	0,90	0,037
BP&SDNNi	0,94	0,013
RE&SDNNi	0,87	0,053
RE&RMSSD	0,97	0,004
RE&pNN50%	0,92	0,012
RE&LFnorm орто	-0,72	0,005
RE&HFnorm орто	0,88	0,043
RE&LF/HF орто	-0,98	0,002

Отмечена обратная сильная связь между уровнями ВР, GH и значениями СИТР-1 ($R=-0,89$; $p=0,041$ и $R=-0,74$; $p=0,032$ соответственно). Жизненная активность была обратно пропорциональна связана с вариабельностью САД в дневные часы ($R=-0,92$; $p=0,026$).

Таким образом, среди послеоперационных пациентов видны положительные взаимосвязи высоких показателей как физического, так и психологического здоровья с величиной ЧСС_{макс}, ЧСС_{сред} в виде урежения данных величин. Повышение качества жизни сопровождается улучшением характеристик временного анализа ВРС в виде увеличения влияния не только симпатического, но и парасимпатического звена ВНС на сердечный ритм, уравновешивая тем самым между собой оба звена регуляции. При проведении активной ортостатической пробы ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, усиливает тонус парасимпатического отдела ВНС за счет снижения симпатического. Улучшение некоторых показателей физического здоровья сопровождалось уменьшением активности сывороточного маркера деградации коллагена 1 типа, тем самым снижая вероятность дистрофических изменений в миокарде. Благоприятные взаимоотношения были между уровнем жизненной активности и вариабельностью САД в дневное время суток (повышение жизненной активности коррелировало со снижением вариабельности САД).

Известно, тревожно-депрессивные расстройства влияют на качество жизни, что имело место в нашем исследовании. Так, среди пациентов II группы нарастание балла тревожного состояния коррелировала в обратном направлении с показателями физического компонента здоровья: TC&BP $R=-0,94$; $p=0,013$, TC&GH $R=-0,97$; $p=0,004$. Расстройства эмоциональной сферы, выявленные при оценке шкалы Гамильтона, оказывали аналогичные влияния на вышеперечисленные характеристики здоровья: HARS&BP $R=-0,89$; $p=0,041$, HRDS&GH $R=-0,92$; $p=0,026$. Таким образом, среди

послеоперационных пациентов отмечены те же тенденции, что и среди больных с тиреотоксической кардиомиопатией, а именно ухудшение показателей качества жизни при нарастании тревожно-депрессивных расстройств.

Значимым в нашем исследовании оказалось влияние среднесуточных характеристик суточного мониторирования АД на ряд эхокардиографических показателей. В большей степени влиянию подверглась толщина ЗСЛЖ в диастолу. Средний уровень САД в ночное время суток прямо коррелировал с величиной ЗСЛЖ ($R=0,86$; $p=0,057$). При нарастании показателя «нагрузки давлением» САД, ДАД в ночные часы толщина ЗСЛЖ увеличивалась ($R=0,88$; $p=0,043$ и $R=0,83$; $p=0,032$ соответственно). Вариабельность САД и ДАД ночная оказывала подобное влияние на ЗСЛЖ ($R=0,73$; $p=0,001$ и $R=0,80$; $p=0,012$). Отмечена сильная корреляционная связь между уровнем ДАД ночное и КСР, КСО ЛЖ: $R=0,90$; $p=0,037$; $R=0,94$; $p=0,013$.

Резюмируя вышеизложенные особенности отмечено, что среди послеоперационных пациентов имело место нарастание толщины ЗСЛЖ при увеличении САД, индекса времени гипертензии и вариабельности САД, ДАД в ночное время суток.

Наблюдались определенные зависимости между исходным вегетативным тонусом (оценка ВРС по 5-ти минутной ЭКГ) и величиной КСО. Так, при нарастании активности симпатических влияний КСО ЛЖ уменьшался ($R=-0,72$; $p=0,037$). Противоположная зависимость наблюдалась между величиной HF и КСО: повышение парасимпатической активности приводило к увеличению конечно-систолического объема ($R=0,85$; $p=0,024$). Данный факт подтверждался уменьшением КСО ЛЖ при нарастании симпато-вагального баланса ($R=-0,94$; $p=0,051$).

После проведенного радикального излечения тиреотоксикоза отмечен ряд положительных явлений, а именно достоверно более низкий уровень САД в ночное время суток, отсутствие парадоксального суточного профиля

(ночная гипертензия). Однако сохранялись неблагоприятные тенденции в виде повышения ДАД, ИВСАД, ИВДАД в ночное время суток, более высокие цифры показателя «нагрузки давлением» по ДАД (в дневные и ночные часы) относительно пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом. Значение ПАД среди послеоперационных пациентов хоть и было несколько ниже показателя основной группы, но укладывалось в параметры повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф. Преобладающим типом ночного снижения САД и ДАД оставался патологический вариант, проявляющийся в отсутствии снижения АД ночью на должный уровень. Отмечены более высокие цифры ЧСС_{макс.} относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Среди послеоперационных пациентов продолжали регистрироваться НРС в равной степени в виде изолированной НЖЭС и сочетания НЖЭС и ЖЭС. У двух человек выявлены эпизоды наджелудочковой тахикардии.

Пациенты в состоянии медикаментозного эутиреоза имели более высокие количественные значения временных параметров ВРС и более значимое влияние парасимпатического звена ВНС на сердечный ритм относительно больных с тиреотоксикозом. При оценке спектральных показателей ВРС среди послеоперационных пациентов в состоянии покоя отмечена более низкая общая мощность спектра с повышенным влиянием симпатического отдела ВНС на сердечный ритм по сравнению с группой пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом. Модель вегетативной реактивности среди послеоперационных пациентов соответствовала варианту нормы.

При оценке метаболических характеристик среди пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза отмечалось сохранение неблагоприятных изменений в виде увеличения содержания атерогенных фракций холестерина (ХС-ЛПОНП), повышения уровня ТАГ и уменьшения уровня ХС-ЛПВП.

Структурно - функциональное состояние миокарда у послеоперационных пациентов в состоянии эутиреоза имело ряд особенностей. Большая часть эхокардиографических характеристик среди обследуемых укладывалась в нормативные значения. Имелись более высокие значения КДО ударного объема, фракции выброса нормальные размеры левого предсердия среди послеоперационных пациентов относительно основной группы. Однако регистрировалась более высокая толщина МЖП, ЗСЛЖ, следовательно, значительный ИММЛЖ, что привело к наличию концентрической гипертрофии ЛЖ у всех послеоперационных пациентов.

При оценке сывороточных маркеров обмена коллагена у послеоперационных пациентов сохранялся повышенный уровень маркера коллагенообразования, однако его значения были достоверно ниже относительно больных с тиреотоксической кардиомиопатией. Количество СІТР-1 находилось в пределах нормы и значительно ниже нежели у основной группы.

Таким образом, у послеоперационных пациентов даже в состоянии эутиреоза сохраняются признаки стойких гипертрофических изменений миокарда.

Анализ маркера СН выявил достоверно более низкий его уровень и меньший процент регистрации повышенных значений NT-proBNP среди послеоперационных пациентов относительно больных тиреотоксической кардиомиопатией.

Состояние психоэмоциональной сферы имело ряд положительных особенностей. У послеоперационных пациентов в состоянии эутиреоза РТ и ЛТ носила преимущественно умеренный характер, частота встречаемости выраженных тревожных расстройств была гораздо ниже, у подавляющего большинства пациентов регистрировались симптомы тревоги, которые не достигали выраженной степени. Подобная картина наблюдалась при оценке депрессивных расстройств. Для пациентов в состоянии медикаментозного

эутиреоза характерным было уменьшение частоты депрессивных проявлений, признаки депрессии носили преимущественно легкую и умеренную степень выраженности, отмечалась незначительная представленность в виде «малого» депрессивного эпизода. Наличие вышеизложенных особенностей позволили отнести послеоперационных пациентов в ранг более эмоционально стабильных относительно больных с тиреотоксической кардиомиопатией.

Оценка качества жизни послеоперационных пациентов выявила негативную динамику в сторону снижения суммарного показателя физического здоровья, однако суммарный показатель психологического здоровья был выше относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Отмечено ухудшение показателей качества жизни при нарастании тревожно-депрессивных расстройств среди пациентов в состоянии эутиреоза.

Взаимоотношения между психоэмоциональной сферой и кардиоваскулярным статусом аналогичны таковым среди пациентов основной группы. Отмечалось прогрессирование НРС в виде учащения НЖЭС, наджелудочковой тахикардии при нарастании выраженности тревоги и депрессии. Изменение структурно-функциональных характеристик миокарда выражалось в уменьшении основных объемов и фракции выброса при утяжелении тревожно-депрессивных расстройств, что подкреплялось нарастанием маркера деградации коллагена 1 типа. Общая мощность спектра снижалась совместно с нарастанием парасимпатических влияний при прогрессировании расстройств эмоциональной сферы.

Отмечен также вклад тревожных расстройств на показатели липидного спектра. Так, утяжеление тревожных проявлений повышало уровень атерогенной фракции холестерина (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов.

Несколько иная картина предстала при оценке влияния основных составляющих качества жизни на ряд кардиоваскулярных характеристик.

Среди послеоперационных пациентов видны положительные влияния высоких показателей как физического, так и психологического здоровья на величину ЧСС_{макс}, ЧСС_{сред} в виде урежения данных величин. Повышение качества жизни сопряжено с характеристиками временного анализа ВРС в виде увеличения влияния не только симпатического, но и парасимпатического звена ВНС на сердечный ритм, уравновешивая тем самым между собой оба звена регуляции. При проведении активной ортостатической пробы ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, усиливает тонус парасимпатического отдела ВНС за счет снижения симпатического, что подтверждается в снижении симпато-вагального коэффициента при нарастании данного показателя. Улучшение некоторых показателей физического здоровья сочеталось с уменьшением активности сывороточного маркера деградации коллагена 1 типа, тем самым снижая вероятность дистрофических изменений в миокарде. Повышение уровня жизненной активности было связано со снижением вариабельности САД в дневное время суток.

Выявлены тенденции в структурных изменениях ЛЖ в виде нарастание толщины ЗСЛЖ при увеличении САД, индекса времени гипертензии и вариабельности САД, ДАД в ночное время суток. КСО ЛЖ уменьшался при повышении активности симпатического отдела ВНС, что подтверждалось обратным взаимоотношением между КСО и парасимпатическими влияниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиоваскулярная система является основной мишенью, которая подвержена воздействию избытка тиреоидных гормонов при диффузном токсическом зобе [131, 148]. Поражение ССС, в большинстве случаев, является ведущим в клинической картине тиреотоксикоза [49, 184]. Несмотря на то, что влияние тиреотоксикоза на работу сердца известно на протяжении нескольких десятилетий, ряд вопросов не раскрыты и продолжают оставаться актуальными [67]. Основными проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии традиционно считались гипертрофия ЛЖ, ФП, дилатация полостей сердца с развитием СН, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция. [111, 134, 190, 67, 89]. Так, по данным некоторых авторов, у 10–15 % пациентов с тиреотоксикозом отмечаются предсердные аритмии, включая ФП или трепетание предсердий, в то время, как в общей взрослой популяции, частота НРС не превышает 0,4 % [134, 181, 179]. Было показано, что развитие НРС на фоне тиреотоксикоза исходных сердечно - сосудистых заболеваний увеличивает риск смерти в два раза, являясь причиной кардиоэмболических инсультов и прогрессирования СН[4].

Однако, поражение ССС при тиреотоксикозе не могут ограничиваются лишь функциональными отклонениями [12, 13].

В первую очередь, стоит отметить отсутствие четких диагностических критериев тиреотоксической кардиомиопатии. Под тиреотоксической кардиомиопатией подразумевают поражение миокарда, обусловленное токсическим воздействием на него избытка тиреоидных гормонов [22]. При этом нарушаются энергообразующая функция кардиомиоцитов, внутриклеточный метаболизм и сократительная функция миофибрилл [67]. Другой механизм действия избытка тиреоидных гормонов на миокард заключается в положительных инотропном и хронотропном эффектах.

Широкое использование ЭхоКГ, ритмокардиографии, лабораторных маркеров СН, коллагенообразования и фибринолиза позволяют зафиксировать патологию сердца как функциональную, так и органическую, еще до развития клинических проявлений СН и ФП.

Тиреотоксикоз остается довольно распространенным эндокринным заболеванием, среди женщин в регионе с нормальным потреблением йода он встречается с частотой 0,5 – 2%, а среди мужчин в 10 раз реже [16, 143]. Стойкое избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает неблагоприятное влияние не только на сердечно-сосудистый модуль, но и на состояние других органов и систем. Наиболее ярко эти изменения выражены в психоэмоциональной сфере [71]. Лабильность настроения сопровождается постоянной внутренней напряженностью, беспокойством, тревогой [28]. Есть данные о том, что при тиреотоксикозе существенно выше частота панических расстройств, простых фобий, обсессивно–компульсивных расстройств, депрессивных расстройств и циклотимии, чем в общей популяции [3, 183]. Изучение взаимодействия тиреотоксикоза с депрессивными расстройствами, их особенностями сопряжено с большими трудностями. Это связано со многими причинами и, прежде всего, с тем, что при эндокринных заболеваниях, в целом, и при тиреотоксикозе в частности, нет четкого соответствия между клинической картиной депрессии, ее глубиной и выраженностью гормональных сдвигов [26, 130]. С позиции изучаемой проблемы тиреотоксической кардиомиопатии актуальным представляются сведения о связи тревожно-депрессивных расстройств с повышенным кардиоваскулярным риском [11, 39, 41, 43, 113, 161, 189, 191].

Учитывая вышеперечисленные позиции и единичные данные о состоянии ССС у больных с «нетяжелым» тиреотоксикозом, без СН и ФП, было решено провести комплексное исследование у данной категории пациентов. Цель исследования определена как уточнение особенностей

структурно-функциональных изменений ССС при тиреотоксической кардиомиопатии и качество жизни больных.

В исследование вошло 70 пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией в возрасте от 25 до 55 лет, находящихся на тиреостатической терапии, они составили группу I. В зависимости от длительности заболевания основная группа была поделена на две подгруппы. I-A подгруппу составили 20 пациентов с длительностью декомпенсированного заболевания до 6 месяцев ($0,4 \pm 0,1$ лет). I-B группа представлена 50 пациентами с некомпенсированным тиреотоксикозом длительностью более 6 месяцев ($3,8 \pm 3,2$ лет).

Вторая группа состояла из 15 пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза после струмэктомии по поводу диффузного токсического зоба.

Критерием включения в основную группу было состояние декомпенсации тиреотоксикоза, подтверждаемое уровнем ТТГ менее $0,1$ мМЕ/л, уровнем свободного тироксина (Т₄св.) выше $1,7$ нг/дл, уровнем свободного трийодтиронина (св.Т₃) выше $6,8$ пмоль/л.

Всем пациентам проводилось клиническое, инструментальное и лабораторное исследование с количественным определением концентраций биомаркеров обмена коллагена – TIMP-1, C1P и маркера СН - Nt-proBNP. Клиническое исследование пациентов включало анализ амбулаторной карты, анамнестических данных и полное клиническое обследование. Для оценки кардиоваскулярного статуса использовались СМАД, ХМ-ЭКГ, оценка ВРС с использованием временного и спектрального анализов, Эхо-КГ. Психометрическое тестирование проводилось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, BDI, STAI для оценки ЛТ и РТ, шкалы Гамильтона для оценки тревоги и депрессии. Исследование качества жизни осуществляли с помощью опросника MOS SF-36.

Известно, что основными клиническими проявлениями патологии сердца при тиреотоксикозе являются синусовая тахикардия, мерцание предсердий, СН и метаболическая форма стенокардии. По данным различных авторов, синусовая тахикардия встречается у 42–76% больных, вне зависимости от выраженности тиреотоксикоза [1, 148]. В нашем исследовании у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, находящихся на тиреостатической терапии длительное время, но не достигших компенсации, средЧСС была $73,6 \pm 15,3$ уд/мин, с максимальной ЧСС $151,3 \pm 48,2$ уд/мин, определенная только при суточном мониторинговании. Таким образом, длительная тиреостатическая терапия способствует нормализации базального сердечного ритма и эпизоды тахикардии остаются незамеченными для пациентов и выявляются только при специальном обследовании.

В отсутствии клинических проявлений, различные варианты НРС имели 97% пациентов. В отличие от других работ с указанием на исключительно наджелудочковые нарушения [91], наш анализ 24-часовой записи ЭКГ выявил, что у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией встречаются не только классические «предсердные» НРС. Отмечено превалирование сочетания НЖЭС и ЖЭС вне зависимости от длительности течения основного заболевания и даже после радикального излечения тиреотоксикоза (I группа 57,4%, I-A группа 56,2%, I-B группа 58%, II группа 34%). В литературе есть сведения о росте частоты ФП при увеличении длительности основного заболевания и возраста больных, а также наличия предшествующих ССЗ [73]. В нашем исследовании выявлено ухудшение структуры аритмий при длительном течении тиреотоксикоза (увеличение средней частоты регистрации экстрасистолии за сутки, учащение эпизодов наджелудочковой тахикардии и появление желудочковой тахикардии) с повышением возраста у пациентов I-B группы.

У пациентов основной группы имелась склонность к повышению средней ЧСС за сутки при увеличении Т4своб. и Т3своб., а также увеличение частоты эпизодов наджелудочковой тахикардии в зависимости от уровня Т4своб., что логично следует из патогенеза тиреотоксической кардиомиопатии и согласуется с рядом других немногочисленных работ [38].

Избыток тиреоидных гормонов приводит к снижению ОПСС, что сопровождается снижением диастолического АД и увеличением пульсового [35, 58, 78, 91 127]. В группе больных с тиреотоксической кардиомиопатией основные среднесуточные характеристики АД (среднее САД, среднее ДАД в дневное и ночное время суток) находились в пределах нормальных значений. Однако при проведении СМАД установлено повышение ИВ САД ночью в обеих подгруппах. У пациентов с непродолжительным течением заболевания имелась высокой степени вероятность повышения показателя нагрузки давлением по САД и ДАД в дневное время суток и показателя вариабельности САД в ночные часы при увеличении уровня Т3своб.

Суточный индекс ДАД у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией преимущественно был «dipper». Однако регистрировались парадоксальная ночная гипертензия, избыточное снижение АД в ночное время, с большей частотой отмечался тип «nightbreaker» у лиц с длительным течением заболевания.

При анализе литературы выявлены единичные сведения об особенностях течения АГ при тиреотоксической кардиомиопатии [58, 66], данных о СМАД в условиях нормального АД не найдено.

Все пациенты I группы имели высокое ПАД (50,7 мм рт.ст.) и относились ко второй группе сердечно-сосудистого риска [103]. Однако, по мере увеличения длительности заболевания, имелась тенденция к его снижению, что может свидетельствовать об истощении компенсаторных гемодинамических механизмов (падение сократительной функции миокарда, существенное снижение чувствительности синусного узла к нервным

влияниям, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в результате нарушения перфузии почек, что способствует гиперпродукции альдостерона с повышением объема циркулирующей крови).

После проведенного радикального лечения тиреотоксикоза отмечен ряд положительных явлений функционального характера, а именно достоверно более низкий уровень САД в ночное время суток, отсутствие парадоксального суточного профиля (ночная гипертензия). Однако сохранялись неблагоприятные тенденции в виде повышения ДАД, ИВСАД, ИВДАД в ночное время суток, более высокие цифры показателя «нагрузки давлением» по ДАД (в дневные и ночные часы) относительно пациентов с декомпенсированным заболеванием. Значение ПАД среди послеоперационных пациентов хоть и было несколько ниже показателя основной группы, но укладывалось в параметры повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф. Преобладающим типом ночного снижения САД и ДАД оставался патологический вариант, проявляющийся в отсутствии снижения АД ночью на должный уровень. Отмечены более высокие цифры ЧСС_{макс.} относительно пациентов основной группы.

Известно, что автоматизм присущ различным пейсмекерным тканям, однако частота и ритмичность сердцебиений в значительной степени находятся под воздействием вегетативной нервной системы [62, 147]. Принято считать, что состояние гиперфункции щитовидной железы сопровождается симпатикотонией [172]. При оценке спектральных показателей ВРС по коротким записям ЭКГ (5 минут) в состоянии покоя у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлено некоторое снижение общей мощности спектра, высокочастотного компонента и увеличение мощности в диапазоне низких частот в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$). Отмечено, при увеличении продолжительности заболевания возрастала активность симпатического отдела ВНС.

В группе пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией по результатам ортостатической пробы выявлено нарушение вегетативной реактивности. Отмечено снижение общей мощности спектра, однако выявлен относительный прирост мощности высокочастотных волн (парасимпатические влияния), вследствие чего коэффициент LF/HF оказался ниже в сравнении с группой контроля (1,7 против 4,7). Следовательно, исходный вегетативный тонус соответствует симпатикотонии, а нагрузочная проба отражает ее неадекватную реакцию и свидетельствует о нарушении адаптационных механизмов.

При изучении временных показателей ВРС по холтеровским записям у наших пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией отмечено снижение общего вегетативного тонуса (SDNN до 98,2мс, SDNNi до 54,1мс) в сравнении с нормативными значениями. Выявлено повышение уровня RMSSD до 43,3мс, отражающего парасимпатическую активность, и снижение симпатических воздействий на формирование сердечного ритма, выраженных в параметре SDANN (до 79,7мс). Независимо от длительности заболевания имело место снижение общей мощности ВРС, вегетативный дисбаланс, проявляющийся угнетением активности симпатического звена ВНС в регуляции сердечного ритма и приростом парасимпатических влияний. Достоверен тот факт, что с увеличением продолжительности заболевания активность высокочастотных колебаний также падала. Таким образом, у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией на фоне снижения общего тонуса имелся дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы с повышением активности последнего. Следовательно, можно предположить о снижении чувствительности синусного узла к нервным влияниям в условиях устойчивой и не встречающей сопротивления активацией симпатического звена [62].

После проведенного радикального лечения тиреотоксикоза отмечен ряд положительных явлений функционального характера, а именно более высокие количественные значения временных параметров ВРС, соответствие модели вегетативной реактивности варианту нормы относительно больных с некомпенсированным заболеванием.

Гиперфункция сердца постепенно приводит к развитию гипертрофии миокарда [49, 58, 136]. При тиреотоксикозе отмечается гипертрофия миокарда различной степени, которая в основном формируется по изотоническому типу ("нагрузка объемом") и сопровождается дилатацией полостей сердца. В случае присоединения гиперфункции по изометрическому типу ("нагрузка сопротивлением") гипертрофия становится более выраженной, резко снижается сократительная функция миокарда, развивается недостаточность кровообращения [172]. В нашем исследовании выявлено, что все пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели уменьшение КСР и повышение толщины МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ. Отмечено наличие структурных изменений миокарда ЛЖ в виде концентрической гипертрофии у 50% пациентов, вне зависимости от длительности заболевания. Данные изменения сопровождались увеличением среднего размера левого предсердия, что может косвенно свидетельствовать о повышении давления наполнения и снижении функции ЛЖ (УО находился на нижней границе нормы). При более детальном рассмотрении групп в зависимости от продолжительности заболевания выявлена тенденция к нарастанию гипертрофических процессов у пациентов с длительным течением тиреотоксикоза (снижение КСР, повышение МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ).

При оценке корреляционных взаимоотношений были выявлены следующие зависимости: возрастной фактор был негативно связан со структурно-функциональными характеристиками ЛЖ: КСР, КДР, КСО, КДО ($p < 0,05$). Уровень тиреотропного гормона обратно коррелировал с

показателями КСР, КСО ЛЖ среди всех пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Анализ литературы дает разноречивые данные о нарушениях геометрии ЛЖ. Так в работе Oliveros-Ruiz и соавт. 2013г. описывается регресс параметров дилатационной кардиомиопатии в группе 170 больных тиреотоксикозом при условии длительности заболевания менее 10,38 месяцев до начала лечения. В проспективном украинском исследовании 2015г. (Tsymbaliuk и соавт.) сообщается о наличии концентрической гипертрофии у 72% пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией с сохранением ее у 39% после достижения эутиреоза.

Анализ структурно - функционального состояния миокарда у послеоперационных пациентов выявил, что большая часть эхокардиографических характеристик укладывалась в нормативные значения. Однако сохранялась более высокая толщина МЖП, ЗСЛЖ и значительный ИММЛЖ, что привело к концентрической гипертрофии ЛЖ у всех обследуемых данной группы.

Известно, что гипертрофические процессы в миокарде связаны со снижением высокочастотных влияний на сердечный спектр. Так, толщина ЗСЛЖ увеличивалась при активации низкочастотного компонента и угнетении влияния высокочастотной характеристики ($p < 0,05$) у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией в состоянии покоя. В нашем исследовании были проанализированы два основных показателя, влияющие на обмен миокардиального коллагена – ТИМР-1 (маркер синтеза коллагена) и СИТР-1 (маркер деградации коллагена). При оценке уровня ТИМР-1 у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией отмечено превышение показателей выше референсных значений до $1187,5 \pm 314,9$ нг/мл и по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$). Среди пациентов с гипертрофическими изменениями миокарда выявлено достоверное превышение показателя ТИМР-1. Отмечено, что уровень ТИМР-1 нарастал при увеличении свободной фракции тироксина, т.е. при прогрессировании

активности тиреотоксикоза склонность к коллагенообразованию увеличивалась. Уровень СІТР находился в пределах нормальных значений, однако был выше по сравнению с результатами контрольной группы.

Таким образом, у пациентов с тиреотоксикозом выявлены изменения в состоянии межклеточного коллагенового матрикса в сторону повышенного коллагенообразования. Отмечено превалирование уровней маркеров обмена коллагена среди пациентов, имеющих структурные изменения миокарда (концентрическая гипертрофия).

Известно влияние АГ на фибротические процессы [32, 44, 197]. Мы также выявили связь увеличения среднего пульсового АД, суточного индекса САД, ДАД с нарастанием активности ТИМП-1 и СІТР, причем в большей степени показателя коллагенообразования.

Выявлена положительная связь между активностью парасимпатического звена ВНС и ТИМП-1. Установлена связь между повышением активности СІТР с увеличением параметров КДР, КДО.

На сегодняшний день существуют убедительные данные многочисленных исследований о важной роли кардиального фиброза в иницировании и прогрессировании атеросклероза, ишемической болезни сердца, АГ, а также НРС, в частности ФП. Многочисленные биомаркеры кардиального фиброза связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [25]. В связи с чем некоторые биомаркеры (в частности ТИМП-1, СІТР) были предложены в качестве потенциально полезных инструментов для улучшения диагностики, прогноза и терапии кардиологических заболеваний, которые приводят к СН [105].

Известно, одной из причин ХСН с нормальной ФВ является тиреотоксикоз. Нами было проанализировано состояние биологического маркера ХСН – NT-proBNP, повышенный уровень которого свидетельствует о наличии у пациента поражения миокарда с возможным формированием

СН. Средний уровень маркера составлял $5,1 \pm 2,3$ фмоль/мл, что не достигало диагностического уровня ХСН, но было значимо выше группы контроля. Подобных данных в литературе мы не нашли.

У послеоперационных пациентов сохранялся повышенный уровень ТИМП-1, однако его значения были достоверно ниже относительно тиреотоксической кардиомиопатии. Количество СІТР-1 сохранялось в пределах нормы, но также было ниже исходного уровня. Значения NT-proBNP среди послеоперационных пациентов также снижались.

Таким образом, у послеоперационных пациентов даже в состоянии эутиреоза остаются измененными суррогатные маркеры морфологических изменений миокарда, формирующих стойкую структурную патологию.

Нами были оценены метаболические изменения среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Особенности липидного профиля у пациентов основной группы отражают неблагоприятные тенденции в виде увеличения содержания атерогенных фракций холестерина (ХС-ЛПОНП) и уменьшения уровня ХС-ЛПВП. Отмечена предрасположенность к более высоким концентрациям общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с длительным течением тиреотоксикоза, имеющая достоверный характер. Неблагоприятный вклад вносил возрастной фактор в виде повышения уровня холестерина ($R=0,44$; $p=0,006$) и ХС-ЛПНП ($R=0,6$; $p=0,0008$) у пациентов с тиреотоксикозом. При оценке метаболических характеристик среди пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза отмечалось сохранение неблагоприятных изменений в виде увеличения содержания атерогенных фракций холестерина (ХС-ЛПОНП), повышения уровня ТАГ и уменьшения уровня ХС-ЛПВП.

Стойкое избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает неблагоприятное влияние не только на сердечно-сосудистый модуль, но и на состояние других органов и систем. Тревожное состояние по методике Спилбергера-Ханина было выявлено у всех пациентов с тиреотоксикозом, а

большую частоту высокой степени РТ и ЛТ имели пациенты с длительным течением тиреотоксикоза.

По шкале HARS и HADS получены примерно одинаковые данные, у 56,4% среди пациентов I группы регистрировались симптомы тревоги, которые не достигали выраженной степени, оценивали как субклинический уровень. У пациентов с непродолжительным течением заболевания в 40% случаев отсутствовали признаки тревоги. Соответственно при увеличении длительности заболевания регистрация симптомов тревоги была в 1,5 раза выше (64,3%).

Сведения о наличии депрессивных расстройств у больных с тиреотоксикозом крайне противоречивы, от единичных легких явлений [26, 56, 78, 86] до довольно тяжелых состояний [45, 48, 65, 68, 115, 155]. Наши данные выявили по шкале HADS и шкале HRDS высокий процент регистрации депрессивных расстройств, причем большая часть из них приходилась на клинически выраженный вариант. По BDI у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией в состоянии декомпенсации встречались признаки депрессии преимущественно легкой и умеренной степени выраженности (24,5% и 9,4% соответственно). При увеличении длительности заболевания отмечена тенденция к повышению частоты регистрации депрессивных симптомов, а также утяжелению их проявлений.

Исследования последних лет приводят достоверные свидетельства того что психологические факторы оказывают существенное влияние на возникновение, течение и прогноз ССЗ [11, 39, 41, 43, 113, 161, 189, 191]. Выявлено увеличение риска сосудистых событий при депрессии. Тревожные состояния ухудшают течение сердечно-сосудистой патологии, что доказано в наличии связи между тревогой и неблагоприятными клиническими исходами, а также удвоении ассоциированного риска в положительных исследованиях [70, 180]. Неблагоприятное влияние тревожно-депрессивных расстройств на кардиоваскулярную систему подтверждено в нашем

исследовании. Уровни РТ и ЛТ тревожности были связаны с величиной срДАД как в дневные, так и в ночные часы и с вариабельностью ДАД в ночное время. У пациентов с длительным течением тиреотоксикоза кроме того отмечено и повышение САД и его вариабельности при утяжелении балла тревожно-депрессивных расстройств. Также отмечена негативная связь балла депрессии с уровнем пульсового АД у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Психоземональный статус пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией негативно менялся в сторону повышения ЛТ и депрессивных проявлений при нарастании концентрации холестерина, особенно в подгруппе с длительным течением заболевания. Выявлено достоверное прямое влияние уровня ТТГ на показатель субшкалы депрессии по HADS, что подтверждалось отрицательной взаимосвязью между уровнем Т4своб. и степенью выраженности депрессии (шкала HRDS). Выявленные взаимоотношения согласуются с данными литературы, так в работе Русиновой И.А. 2012г. пациенты в состоянии медикаментозного гипертиреоза имели нарастание балла депрессивных расстройств (опросник Бека) при снижении уровня свободного тироксина.

Повышение тонуса симпатического звена в регуляции сердечного ритма отмечалось при нарастании симптомов тревоги и депрессии. В условиях ортопробы усиление влияния симпатического звена ВНС сопровождалось нарастанием тревожных расстройств. Согласно литературным данным, перспективным направлением представляется оценка ВРС. Популярность метода оценки ВРС обусловлена его высокой достоверностью и информативностью при относительной простоте проведения исследования [5, 27, 62, 95, 166, 170]. Результаты сопоставлений анализа ВРС с клиникой и паракликой заболеваний с высокой степенью достоверности ($p < 0,01 - 0,001$) позволили определить характерные изменения при различных формах кардиоваскулярной патологии, в том числе и при заболеваниях, сопровождающихся увеличением гормонопродукции [51].

Качество жизни является важной характеристикой и сегодня активно изучается при различных нозологиях [52]. Нарушения кардиоваскулярного статуса и психической сферы снизили качество жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, что было выявлено при оценке опросника качества жизни SF-36. Отмечено, что у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией снижались основные показатели качества жизни, причем больший процент приходился на психологический компонент здоровья с его составляющими.

Удивительно, что пациенты с малой продолжительностью заболевания оценивали свое состояние здоровья гораздо ниже относительно другой подгруппы. У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлены корреляции, подтверждающие снижение психического благополучия при увеличении уровня холестерина, ХС-ЛПНП и триглицеридов. Уровень антиатерогенной фракции холестерина (ХС-ЛПВП) благоприятно влиял на показатели социальной активности и психического здоровья.

Нами была выявлена связь некоторых шкал опросника качества жизни SF-36 с кардиоваскулярными характеристиками. Так среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией отмечена отрицательная связь между уровнем общего показателя физического здоровья и вариабельностью ДАД в ночные часы. У пациентов с длительным течением заболевания повышение уровня систолического АД, его вариабельности сопровождалось снижением качества жизни согласно шкалам физического функционирования, жизненной активности и психического здоровья. У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией подтверждалась обратная связь между показателями ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и социальной активности и парасимпатическим компонентом ВНС. Следует отметить, что уменьшение жизненной активности и психического благополучия было связано со снижением общей мощности спектра при проведении ортопробы.

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией повышение показателя ИММЛЖ было связано со снижением показателей интенсивности боли (свидетельствующего об ограничении активности пациента) и социального функционирования (отражающего ограничение социальной активности).

У послеоперационных пациентов в состоянии эутиреоза ситуативная и ЛТ значительно уменьшилась и носила преимущественно умеренный характер, частота встречаемости выраженных тревожных расстройств была гораздо ниже. Подобная картина наблюдалась при оценке депрессивных расстройств. Признаки депрессии носили преимущественно легкую и умеренную степень выраженности. Таким образом, отмечалось положительное влияние радикального излечения на психоэмоциональный статус.

Оценка качества жизни послеоперационных пациентов выявила сохранение низкого суммарного показателя физического здоровья, однако суммарный показатель психологического здоровья был выше относительно пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.

Улучшение характеристик временного анализа ВРС в виде увеличения влияния не только симпатического, но и парасимпатического звена ВНС на сердечный ритм (уравновешивая тем самым между собой оба звена регуляции) способствовало повышению качества жизни.

Таким образом, можно говорить о формировании психовегетативного комплекса у больных с тиреотоксической кардиомиопатией, который регрессирует после радикального излечения.

При обследовании больных с декомпенсированным тиреотоксикозом различной длительностью без клинических признаков СН и НРС выявлены при углубленном специальном исследовании достоверные изменения функционального состояния кардиоваскулярной системы в виде

патологического изменения АД, нарушения вегетативной реактивности ВНС и комбинация наджелудочковых и желудочковых НРС. Найденные отклонения имели тенденцию к улучшению после достижения стойкого эутиреоза при радикальном лечении. Углубленное инструментально-лабораторное исследование подтвердило наличие структурных изменений миокарда. Увеличение содержания маркера коллагенообразования сопровождалось формированием концентрической гипертрофии с сохранением основных функций сердца. Эти изменения были более стойкими и сохранялись в послеоперационном периоде.

Таким образом, пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией являются группой риска по развитию кардиоваскулярных осложнений не только в период активного течения основного заболевания, но и после достижения эутиреоза, что диктует проведение реабилитационных мероприятий и диспансерного наблюдения у кардиолога.

ВЫВОДЫ

1. Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии характеризуются повышенным пульсовым АД, патологическим типом суточного профиля АД, наличием наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, связанных с длительностью и выраженностью основного заболевания. Нарушения регуляции сердечного ритма проявляются угнетением активности симпатического звена и приростом парасимпатических влияний.
2. У большинства больных структурные изменения миокарда при тиреотоксической кардиомиопатии проявляются формированием концентрической гипертрофии левого желудочка, дисбалансом в состоянии межклеточного коллагенового матрикса в сторону повышенного коллагенообразования, сопряженных с гемодинамическими и вегетативными характеристиками.
3. Гемодинамические и структурные изменения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии снижают качество жизни больных и связаны с выраженностью тревожно-депрессивных расстройств. Радикальное устранение тиреотоксикоза сопровождается улучшением качества жизни за счет психологического компонента.
4. Функциональные расстройства гемодинамики, вегетативного обеспечения у больных тиреотоксической кардиомиопатией улучшаются после радикального лечения при сохранении стойких структурных изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики структурных изменений миокарда показано проведение не только эхокардиографического исследования, но и определение сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена (TIMP-1, СІТР).
2. При наличии стойких структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, эмоциональных расстройств у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией после проведенного радикального лечения показана разработка реабилитационных мероприятий, позволяющих уменьшить проявления имеющихся изменений и, соответственно, улучшить качество жизни больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А.С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А.С. Аметов, М.Ю. Кониева, И.В. Лукьянова // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т.05. - № 11.
2. Андронникова, Е.А. Методы исследования восприятия, внимания и памяти: руководство для практических психологов / Е.А. Андронникова, Е.В. Заика // Харьков: Цифровая типография «Зебра», 2011. - 161с.
3. Антонова, К.В. Тиреотоксикоз. Изменения психики. Возможности лечения / К.В. Антонова, // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14. - №13. - С.1-5.
4. Бабенко, А.Ю. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения. / А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева, В.Н. Солнцев // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. – 2013. - №1. – Т.9. - с.29-37.
5. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. реком. / Р.М. Баевский [и др.] // *Урал. кард. журн.* - 2002. - № 1. - С. 17–31.
6. Балаболкин, М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская - М.: «Медицина», 2002. - 752с.
7. Белкин, А.И. Нервно-психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы. / А.И. Белкин - М.: Медицина, 1973. - 230 с.
8. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / Руководство для врачей и научных работников. / А.Н. Белова - М.: «Медицина», 2004. - 434с.
9. Бобров, А.Е. Психические расстройства при болезни Грейвса / А.Е. Бобров, М.А. Белянчикова, А.А. Кобылкина и соавт. // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора А.И.Белкина*. / М., 2004. - С. 118–120.

10. Браверман, Л.И. Болезни щитовидной железы. / Л.И. Браверман - М.: Медицина, 2000. - 432 с.
11. Бройтигам, В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Кратк. учебн. / В. Бройтигам, П. Кристиан, М. Рад. Пер с нем. Г.А. Обухова, А.В. Бруенка; Предисл. В.Г. Остроглазова. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. - 376 с.
12. Бурумкулова, Ф. Ф. Сердечно-сосудистая система при диффузном токсическом зобе / Ф.Ф. Бурумкулова, Г.А. Котова, Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. —1995. — Т 41. — № 6. — с.41–45.
13. Ваздюк, С.Н. Морфофункциональные изменения сердца при экспериментальном тиреотоксикозе / С.Н. Ваздюк, В.В. Файфура, М.С. Гнатюк // Физиол. Журнал. —1991. — Т 37. — № 1. — с.103–105.
14. Вайль, С.С. Миокардиодистрофия Г.Ф.Ланга и современное представление о сущности этого понятия / С.С. Вайль // Клиническая медицина. - 1976. - №5. - С. 3-6.
15. Ваксман, А.В. Особенности агрессивности и враждебности у депрессивных больных с заболеваниями щитовидной железы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора А.И.Белкина / С.С. Вайль - М., 2004. - С. 25–26.
16. Вандерпамп, М. Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза. / Марк Вандерпамп (перевод В.В.Фадеева) // Thyroid International - 2009. - № 2. – С. 1-14
17. Ванушко, В.Э. Болезнь Грейвса (клиническая лекция) / В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев // Эндокринная хирургия – 2013. - №1. - С. 23-33
18. Визир, В.А. Взаимосвязь плазменных маркеров дегградации экстрацеллюлярного матрикса с поражением органов-мишеней при гипертонической болезни. / В.А. Визир, И.Н. Волошина // Украинский Кардиологический Журнал - 2011. - №5. – С. 45-50.
19. Воробьев, А.С. Электрокардиография: Новейший справочник. / А.С. Воробьев – СПб: Эксмо, 2003. – 560 с.

20. Гапонова, С.А., Статистические методы в психологических исследованиях: учебное пособие. / С.А. Гапонова, А.В. Поршнева - Н. Новгород: Сова, 2010. - С. 77-78.
21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. / С. Гланц - М.: Практика, 1998. - 432с.
22. Говорин, А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. — Новосибирск: Наука, 2014. — 448 с.
23. Гома, Т.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью. / Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М. Орлова // Клиническая и экспериментальная тиреодология – 2011. – Т. 7. - №3. - С. 42-47
24. Горобец, Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. / Л.Н. Горобец - М.: Медицина, 2007. - 311 с.
25. Григориади, Н.Е. Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда, прогностическая значимость: автореф. дис.... д-ра мед.наук. / Н.Е. Григориади – Пермь, 2014. – 40 с.
26. Григорьева, Е.А. Депрессия и тиреотоксикоз. / Е.А. Григорьева, Е.А. Павлова // Журнал Социальная и клиническая психиатрия. - 2010.– Т.20. - №2. - С.100-107.
27. Губарева, И.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка. / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т.27. - №3. - С. 53-56.
28. Дедов, И.И. Эндокринология: Учебник. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. - М.: Медицина, 2000. – 632 с.
29. Динамика показателей variability ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца до и после операции прямой реваскуляризации миокарда /Ю. И. Бузиашвили, Е. М. Хананашвили, И. Ю. Сигаев [и др.] // Кардиология. - 2002. - № 7. - С. 12–15.

30. Добржанская, А.К. Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях. / А.К. Добржанская, - М.: Медицина, 1973. - 189 с.
31. Жмуров, В.А. Психические нарушения. / М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 1015 с.
32. Закирова, А.Н. Маркеры фиброза миокарда и ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А.Н. Закирова, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова // Проблемы Женского Здоровья. – 2013. - № 4(8). – С. 43-51.
33. Захаров, В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // Consilium Medicum. - 2011. - Т.13. - №2. - С. 82-90.
34. Ибрагим, М.М. Роль трансформирующего фактора роста 1 и матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. / М.М. Ибрагим // Украинский Кардиологический Журнал. – 2009. - №1. – С. 108-117.
35. Кадин, С.В. Структурные особенности и функциональные характеристики сердца у лиц с некоторыми заболеваниями щитовидной железы: Дис. канд. мед. наук. / С.В. Кадин. - Спб., 2002. - 156 с.
36. Калинин, А.П., Котов, С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П. Калинин, С.В. Котов - М.: Медицина, 2001. - 271 с.
37. Капелько, В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ / В.И. Капелько // Кардиология. – 2001. - №6. – С.49-55.
38. Карась, А.С. Щитовидная железа и сердце. / Карась А.С., Обрезан А.Г. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5. - № 3. - с.37-42
39. Карпов, Ю.А. Депрессивные расстройства в кардиологии / Ю.А. Карпов // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2003. – С. 11.

40. Килинский, Е.Л. Поражение сердца при эндокринных заболеваниях. / Е.Л. Килинский, Л.С. Славина - М.: Медицина, 1972. - 271 с.
41. Кириченко, А.А. Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система / А.А. Кириченко // Лечащий врач. – 2002. – №12. - С.58-61
42. Киселева, И.В. Вариабельность ритма сердца до и после операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Киселева, Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев [и др.] // Кардиология. - 2002. - № 7. - С. 16–20.
43. Киселева, М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний / М.Г. Киселева // Национальный психологический журнал. – 2012. - №1(7). - С.124-130.
44. Конради, А.О. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. / А.О. Конради, А.В. Жукова, Т.А. Винник, Е.В. Шляхто // Артериальная Гипертензия. – 2002. - №8(1). – С. 7-12.
45. Коркина, М.В. Психиатрия. / М.В. Коркина, Н.Д. Лакосина, А.Е. Личко, И.И. Сергеев - М.: МЕДпресс–информ, 2004. –576 с.
46. Котельников, С.А. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах./ С.А. Котельников, А.Д. Ноздрачев, М.М. Одинак, Е.Б. Шустов [и др.] // Физиология человека. – 2002. – Т 28. - №1. – С. 130-143.
47. Котельников, С.А. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний с помощью спектрального анализа ритма сердца. Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. Материалы конференции. / С.А. Котельников, Е.А. Мантонин - СПб, 2000. - С. 463-465.
48. Кочетков, Я.А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система / Я.А. Кочетков. Современные проблемы психиатрической эндокринологии. - М.: Практика, 2004. - С. 161–175.

49. Левина, Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. / Л.И. Левина - Л.: Медицина. 1989. 264 с.
50. Мастицкий, С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований / С. Э. Мастицкий - Мн.: РУП "ИРС", 2009. - 48с.
51. Миронов, В.А. Ритмокардиография в клинической нейрокардиологии. / В.А. Миронов, Т.Ф. Миронова, М.В. Бавыкин [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т.9. - №5 (48). - с. 84-86.
52. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова - М.: ЗАО «ОЛМА Медиа групп», 2007. – 315с.
53. Одинак, М.М. Использование спектрального анализа ритма сердца в неврологической практике / М.М. Одинак, С.А. Котельников, К.М. Наумов, Е.А. Мантонин // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. Материалы конференции. - СПб, 2000. - С. 470-471.
54. Одинак, М.М. Пароксизмальные расстройства сознания неэпилептической природы (синкопы) / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. Эпилепсия: Этиология. Патогенез. Клиника. Дифференциальная диагностика. Медикаментозное лечение. – СПб. : Политехника, 1997. - С. 128-163.
55. Окнин, В.Ю. Сравнительный анализ состояния вегетативной нервной системой у больных тиреотоксикозом и с вегетативными кризами / В.Ю. Окнин, С.Л. Внотченко, Р.К. Садеков // Терапевтический архив. – 1994. – Т.66. - №10. – С. 29-32.
56. Осипов, В.П. Эндокринная система в психопатологии / В.П. Осипов // Врачебная газета. - 1930. - № 8. - С. 585–591.
57. Паршукова, Л. П. Акцентуации характера: учебное пособие. / Л. П. Паршукова, И. В. Выбойщик - Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 2007. – 84с.

58. Петунина, Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы / Н.А. Петунина // Сердце. - 2003. - Т.2. - № 6 (12).- С. 272-279

59. Печерина, Т.Б. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. / Т.Б. Печерина, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Кардиология – 2013. - № 6(53) – С. 18-24.

60. Пресс, М. Тиреотоксикоз: план обследования. / Мартин Пресс // Лечащий врач. – 1998. - №2 – С.19-22.

61. Рекомендации Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) по диагностике и лечению артериальной гипертонии от 2013г / Российский кардиологический журнал. – 2014. - №1 (105). – С. 7-94.

62. Рекомендации рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. // Вестник Аритмологии. – 1999 - № 11. - С. 53-78.

63. Серебрякова, О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: автореф. дис.... д-ра мед.наук. / О.В. Серебрякова – Чита, 2008. – 40 с.

64. Серебрякова, О.В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с синдромом тиреотоксикоза / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник, Е.В. Бакшеева // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2007. - Т.5. - №1. - С. 19-21.

65. Серейский, М.Я. К вопросу о лечении шизофрении гравиданом / М.Я. Серейский // Инс. Неврологии и психиатрии. - 1937. - Т. 6. - № 2. - С. 209–281.

66. Скворцов, В.В. Современные аспекты диагностики и лечения тиреотоксической миокардиодистрофии / В.В. Скворцов, Н.Г. Фомина // Терапевт. - 2010. - № 7. - С. 18-23.

67. Скворцов, В.В. К вопросу о патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных тиреотоксической миокардиодистрофией / В.В. Скворцов, Н.Г. Фомина // Медицинский алфавит. - 2013. - Т.2. - №21. - С. 40-44.

68. Спириец, А.М. Психотические и невротические расстройства у больных с соматической патологией. Методическое руководство. / А.М. Спириец, О.Ф. Ерышев, Е.П. Шаталова, И.М. Филиппова - СПб.: СпецЛит, 2007. – 253 с.

69. Таллер, М.Б. Психофармакотерапия и морфо-конституциональная предрасположенность в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией: Дисс. ... канд. мед. наук. / М.Б. Таллер - М., 1986 - 186 с.

70. Тарбеева, Н.С. Подготовка к оперативному лечению больных с тиреотоксикозом с учетом психовегетативного статуса и гемодинамических особенностей. / Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30. - №5. - С.93-99

71. Тарбеева, Н.С. Полиорганность поражения у пациентов некомпенсированным тиреотоксикозом, комплексный подход для диагностики системных нарушений. / Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. // Теория и практика актуальных исследований: Материалы VII Международной научно-практической конференции. 19 августа 2014 г.: Сборник научных трудов. – Краснодар: Научно-издательский центр Априори, 2014. – с. 178-182.

72. Тарловская, Е.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертонии / Е.И. Тарловская - Киров: КГМА, 2002.- 66с.

73. Трошина, Е.А. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система. / Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, Н.А. Огнева, Н.В. Мазурина. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6. - №1. - с. 12-19.

74. Трошина, Е. А. Принципы тиреостатической терапии болезни Грейвса (лекция) / Е.А. Трошина // Врачебный консилиум. - 2010. - Т. 12. - № 12. - С. 64-68.

75. Туев, А.В. Особенности сывороточных показателей кардиального фиброза у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А.В. Туев, Л.М. Василец, Н.Е. Григориади [и др.] // Сборник материалов 4 международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 22-24 апреля 2013. - С. 60-61.

76. Турна, А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. / Турна А.А., Тогузов Р.Т. // Артериальная Гипертензия. – 2009 - №15 (5). –с. 533-541.

77. Уитман, Э. Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса. / Энтони Уитман // Thyroid international – 2003 – №3. С.1-5

78. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. / В.В.Фадеев. - М.: Издательский дом Видар-М, 2005. 240 с.

79. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза Американской тиреоидной ассоциации клинических эндокринологов / В.В. Фадеев, Е.А. Корселадзе // Клиническая и экспериментальная тиреодология, - 2011. – Т.7. - №4. - С. 8-18

80. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова, узловым/многоузловым зобом), 2014г. <http://www.endocrincentr.ru/science/public/consenss/932/> (дата обращения 29.12.2014)

81. Фёрстер, Э., Рёнц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. / Э. Фёрстер, Б. Рёнц - М.: "Финансы и статистика", 1983 - С. 192-193.

82. Хаспекова, Н.Б. Оценка симпатических и парасимпатических механизмов регуляции при вегетативных пароксизмах / Н.Б. Хаспекова, Х.К. Алиева, Г.М. Дюкова // Советская медицина. – 1989. – №9. – С. 25-28.

83. Хежева, Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией. / Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур // Кардиология – 2006. –Т. 3. - № 46. – С. 64-71.

84. Хомская, Е.Д. Нейропсихология: Учебник для вузов. / Е.Д. Хомская - СПб.: Питер, 2005. — 496 с:

85. Шерешевский, Н.А. Клиническая эндокринология. / Н.А. Шерешевский - М.: Медгиз, 1957. - 308 с.

86. Шерешевский, Н.А. Тиреотоксикозы. / Н.А. Шерешевский - М. Медгиз, 1962. 116 с.

87. Шестакова, Г.В. Предикторы исходов радиойодтерапии болезни Грейвса / Г.В. Шестакова, А.С. Ефимов, Л.Г. Стронгин, С.Н. Карпенко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2010. – Т.6. - №3. – С.48-53.

88. Шульгина, В.Ю. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз / В.Ю. Шульгина, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреодология. - 2006. - Т. 2. - №4. - С. 21–30.

89. Шульгина, В.Ю. Прогностические факторы неблагоприятного исхода тиреотоксической кардиомиопатии / В.Ю. Шульгина, Г.А. Мельниченко, А.Л. Сыркин [и др.] // Кардиология. - 2007. - №11. - С. 21–30.

90. Шустов, С.Б. Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями. / С.Б. Шустов, В.П. Кицышин // Consilium Medicum. – 2006. – Т.1. - №3. - С.48-53.

91. Шустов, С.Б. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы / С.Б. Шустов, В.А. Яковлев, В.В. Яковлев // Клиническая медицина. 2000. - №8. - С. 61-65.

92. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072с.

93. Яблучанский, Н.И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей. / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко - Харьков, 2010. - 131с.

94. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. / Н.Н Яхно //Неврологический журнал. - 2006. - № 11. - С. 4-12.

95. Algra, A. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk of sudden death / A. Algra, J.G.P. Tijssen, J.R.T.S. Roelandt [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol. 88. – P. 180–184.

96. Allahabadia, A. Radioiodine treatment of hyperthyroidism prognostic factors for outcome / A. Allahabadia, J. Daykin, M.C. Sheppard [et al.] // J. Clin.Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol.86(8). - P. 3611–3617.

97. Appel, M.L. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? / M.L. Appel, R.D. Berger, J.P. Saul [et al.] // J Am Coil Cardiol. – 1989. - №14. – P. 1139-1148.

98. Baharav, A. Spectral analysis of heart rate in vasovagal syncope: the autonomic nervous system in vasovagal syncope / A. Baharav, M. Mimouni, T. Lehrman-Sagie, S. Izraeli [et al.] // Clin. Auton. Res. – 1993. – Vol. 3. - №4. – P. 261-269.

99. Bauer, M. Psychiatric and behavioral manifestations of hyperthyroidism and hypothyroidism / M. Bauer, M.P. Szuba, P.C. Whybrow // Psychoneuroendocrinology: the scientific bases of clinical practice O.M.Wolkowitz, A.J.Pothsild (Eds.). - Washington, London: American Psychiatric Publishing, 2003. - P. 419–444.

100. Bauer, M. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging / M. Bauer, E.D. London, D.H.S. Silverman [et al.] // Pharmacopsychiatry. - 2003. - №3. - С.215-221

101. Baum, J. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? / J. Baum, H.S. Duffy // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2011. - №57. – P.376-379.
102. Baumgartner, A. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: parts 1–4 / A. Baumgartner, K.J. Graf, I. Kurten // *Psychiatry Res.* - 1988. - Vol. 24. - P. 271–332.
103. Benetos, A. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. / A. Benetos, M. Safar, A. Rudnichi [et al.] // *Hypertension.* – 1997. - №30. – P.1410-1415.
104. Braga, M. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial / M. Braga, N. Walpert, H.B. Burch [et al.] // *Thyroid.* - 2002. - Vol.12(2). - P. 135–139.
105. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N Engl J Med.* – 2008. - №358. – P.2148–2159.
106. Brown, H.F. How does adrenaline accelerate the heart? / H.F. Brown, D. DiFrancesco, S.J.Noble // *Nature* – 1979. - №280. – P. 235-241.
107. Camelliti, P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. / P. Camelliti, T.K. Borg, P.Kohl // *Cardiovasc Res.* – 2005. - № 65. – P.40-51.
108. Canaris, G.J. «e Colorado» Thyroid Disease Prevalence Study. / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // *Arch Intern Med,* - 2000. - №160. – P.526-534.
109. Casolo, G. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure / G. Casolo, E. Balli, T. Taddei // *Am J Cardiol.* – 1989. – №64. – P.1162-1169.
110. Chess, G.F. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period / G.F. Chess, R.M.K. Tarn, F.R. Calaresu // *Am J Physiol.* – 1975. - №228. – P.775-780.
111. Ching, G. W. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis / G.W. Ching, J.A. Franklyn, T.J. Stallard et al. // *Heart.* — 1996. —Vol.75. — P.363–368.

112. Clarhe, B.L. Adrenocorticotrophic hormone stimulates a transient calcium uptake in rat lymphocytes / B.L. Clarhe, D.R. Moore, J.E. Blalik // *Endocrinology*. - 1994. - Vol. 135. - P. 1780–1786.
113. Contrada, R.J. Psychological factors in heart surgery / R.J. Contrada, D.A. Boulifard // *Health Psychology*. – 2008. – Vol. 27. – P. 309–319.
114. Corr P.B. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. / P.B. Corr, K.A. Yamada, F.X. Witkowski. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. - New York: Raven Press, 1986 – P. 1343-1403.
115. Corrigan, M.H. Panic, suicide, and agitation: independent correlates of the TSH response to TRH in depression./ M.H. Corrigan, G.M. Gillete, G. Quade, J.C. Garbutt // *Biol. Psychiatry*. - 1992. - Vol. 31. - №10. - P. 984–992.
116. De Lisi, L.E. Familial thyroid disease and delayed language development in first admission patients with schizophrenia / L.E. De Lisi, A.M. Boccio, H. Riordan // *Psychiatry Res*. - 1991. - Vol. 38. - P. 39–50.
117. Dement, M.M. Depression and anxiety in hyperthyroidism / M.M. Dement, B. Ozmen, A. Deveci [et al.] // *Arch. Med. Res*. - 2002. - Vol. 33. - №6. - P. 552–556.
118. DiFrancesco, D . Inhibition of the hyperpolarizing-activated current I_f , induced by acetylcholine in rabbit sino-atrial node myocytes. / D. DiFrancesco, C. Tromba // *J Physiol (Lond)*. – 1988. - №405. – P. 477-91.
119. DiFrancesco, D. Muscarinic control of the hyper-polarizing activated current I_f in rabbit sino-atrial node myocytes./ D. DiFrancesco, C. Tromba // *J Physiol (Lond)*. – 1988. - № 405. – P.493-510.
120. DiFrancesco, D. Properties of the hyperpolarizing-activated current (I_f) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. / D. DiFrancesco, A. Ferroni, M. Mazzanti, C. Tromba // *J Physiol (Lond)*. – 1986. - №377. – P. 61-88.
121. DiFrancesco, D. The contribution of the pacemaker current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. / D. DiFrancesco // *J Physiol (Lond)*. – 1991. - №434. – P.23-40.

122. Dreifus, L.S. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. / L.S. Dreifus, J.B. Agarwal, E.H. Botvinick [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. - №22. – P.948-950.
123. Elenka, I. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity // I. Elenka, G. Chrousos // *Ann 4. Acad. Sci.* - 2002. - Vol. 966. - P. 290–303.
124. Ewing, D.J. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24-hour electrocardiograms / D.J. Ewing, J.M.M. Neilson, P. Travis // *Br. Heart J.* - 1984. - Vol. 52. - № 4. - P. 396-402.
125. Fan, D. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. / D. Fan, A.Takawale, J. Lee, Z. Kassiri. // *Fibrogenesis & Tissue Repair.* - 2012. - №5. – P.15
126. Farrar, J.J. Iodine 131 treatment of hyperthyroidism: Current issues / J.J. Farrar, A.D. Toft // *Clin. Endocrinol.* - 1991. - Vol.35. - P. 207–212.
127. Fazio, S. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system / S. Fazio, E.A. Palmieri, G. Lombardi [et al.] // *Recent. Prog. Horm. Res.* - 2004. - Vol.59. - P. 31-50.
128. Flachenecker, P. Power spectrum analysis in heart rate variability in Guillain-Barre syndrome. A longitudinal study / P. Flachenecker, H.P. Hartung, K. Reiners // *Brain.* – 1997. – Vol. 120. - Pt 10. – P. 1885-1894.
129. Flamant, M. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. / M. Flamant, S. Placier, C. Dubroca // *Hypertension.* – 2007. - №50. – P.212-220.
130. Fountoulakis, K.N. Peripheral thyroid dysfunction in depression / K.N. Fountoulakis, S. Kantartzis, M. Siamouli [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* - 1996. - №30. - P. 123–128.
131. Franklin, J.A. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. / J.A. Franklin, M.C. Sheppard, P. Maisonneuve // *JAMA.* – 2005. №294. – P.71-80.

132. Frieri, M. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases / M. Frieri // *An Allergy Astma Immunol.* - 2003. - Vol. 90. - P. 34–40.
133. Frontoni, M. Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis / M. Frontoni, M. Fiorini, S. Strano [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1996. – Vol. 93. - №4. – P. 241-245.
134. Frost, L. Hyperthyroidism and risk factors of atrial fibrillation or flutter: a population-based study // L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Arch Intern Med.* —2004. — Vol.164. — P.1675–1678.
135. Gabbiani, G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. / G. Gabbiani, G.B. Ryan, G. Majne // *Experientia.* – 1971. - №27. – P. 549-550.
136. Galderisi, M. Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism / M. Galderisi, G. Vitale, D'Errico [et al.] // *Ital. Heart J.* - 2004. - Vol.5. - № 4. - P. 257-264.
137. Gordon, D. Heart rate spectral analysis: a noninvasive probe of cardiovascular regulation in critically ill children with heart disease. / D. Gordon, V.L. Herrera, L. McAlpine [et al.] // *Ped Cardiol.* – 1988. - №9. – P. 69-77.
138. Grimm, D.R. Sympathovagal balance of the heart in subjects with spinal cord injury / D.R. Grimm, R.E. De Meersman, P.L. Almenoff [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. - №2 (Pt 2). – P. H835-H842.
139. Hammer, M. Pilot study on the effects of Seroquel on plasma prolactin in schizophrenia / M. Hammer, K.A. Waters // *Proceed. of 25th Congr. of the Int. Society of Psychoneuroendocrinology.* Seattle, 1994. - Abstr. – 140 p.
140. Hammond, H.K. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. / H.K. Hammond, F.C. White, I.L. Buxton, P. Saltzstein [et al.] // *Am J Physiol.* – 1987 - № 252. – P.H283-H290.
141. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology

and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. - 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.

142. Hoerstra, R. Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives. / R. Hoerstra, F.A.L.M. Eskens, J. Verweij // *The Oncologist* – 2001. - № 6 (5). – P.415-27.

143. Hollowell, J.G. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. - №87. – P.489-499.

144. Imseis R.E. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine₁₃₁ in hyperthyroidism / R.E. Imseis, L. Vanmiddlesworth, J.D. Massie [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 1998. - Vol. 83. - P. 685–687.

145. Irisawa H. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node / H. Irisawa, H.F. Brown, W.R. Giles // *Physiol Rev* – 1993. - №73. – P. 197-227.

146. Irisawa, H. Sinus and atrioventricular node cells: Cellular electrophysiology. / H. Irisawa, H.F. Brown, W.R.Giles. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. - Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. – P. 95-102.

147. Jalife, J. Neural control of sinoatrial pacemaker activity / J. Jalife, D.C. Michaels. In: Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of The Heart: Experimental Basis And Clinical Implications*. - Armonk: Futura, 1994. – P. 173-205.

148. Kahaly, G The Various Types of Hyperthyroidism / G. Kahaly, S. Bischof, J. Beyer [et al.] - Eds. D.Reinwein, P.C.Seriba-Munich, 1990 - P. 301–305.

149. Kamath, M.V. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. / M.V. Kamath, E.L. Fallen // *Crit Revs Biomed Eng* – 1993. - № 21. – P.245-311.

150. Kasper, S. Depression and anxiety – separate or continuum / S. Kasper // *World J. Biol. Psychiatry*. - 2001. - Vol. 2. - P. 162–163.
151. Kienzle, M.G. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. / M.G. Kienzle, D.W. Ferguson, C.L. Birkett, G.A. Myers [et al.] // *Am J Cardiol* – 1992. - №69. – P.482-487.
152. Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. / I. Klein // *Amer J Med*. – 1990. - №88. – P.631–638.
153. Laurent, G.J. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. / G.J. Laurent // *Am J Physiol*. – 1987. - №252 (pt 1). – P.C1–C9.
154. Laviades, C. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. / C. Laviades, N. Varo, J. Fernandez, G. Mayor [et al.] // *Circulation*. – 1998. - №98. – P.535-540.
155. Legross, S. Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fraction in psychiatric disorders / S. Legross, J. Mendelewicz, J. Wybran // *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci*. - 1985. - Vol. 235. - №1. - P. 9–11.
156. Levey, G.S. Catecholamine thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. / G.S. Levey, I. Klein // *Amer J Med* – 1990. №88. – P.642-646.
157. Levy, M.N. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. / M.N. Levy // *Circ Res* – 1971. - №29. – P.437-445.
158. Levy, M.N. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. / M.N. Levy, P.J. Schwartz - Armonk: Future, 1994.
159. Lewiński, A. In contrast to matrix metalloproteinases, serum adiponectin concentrations increase after radioiodine treatment of thyrotoxicosis. / A. Lewiński, A. Brona, K.C. Lewandowski, E. Skowrońska-Józwiak [et al.] // *Thyroid Research*. – 2012. - №5. – P.12.
160. Li, J. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. / J. Li,

R.L. Schwimmbeck, C. Tshope [et al.] // *Cardiolovasc. Res.* – 2002. - №56 (2). – P. 235-247.

161. Licht, C.M. Association between anxiety disorder and heart rate variability / C.M. Licht, E.J de Geus // *Psychosomatic Medicine.* – 2009. – Vol. 71.– P. 508–518.

162. Lindsay, M.M. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. / M.M. Lindsay, P. Maxwell, F.G. Dunn // *Hypertension* 2002; 40: 136-41.

163. Lombardi, G. Long-term l-thyroxine suppressive therapy and heart / G. Lombardi, B. Biondi, S. Fazio [et al.] // *Thyroid and Heart.* – Wien, 1994 - P. 86–91.

164. López, B. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases. / B. López, A. González, J. Díez // *Circulation American Heart Association.* – 2010. - №121. – P.1645-1654.

165. Lown, B. Neural activity and ventricular fibrillation. / B. Lown, R.L. Verrier // *N Engl J Med* – 1976. - №294. P.1165-1170.

166. Malik, M. Heart rate variability / M. Malik // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 36–44.

167. Malliani, A. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. / A. Malliani, M. Pagani, F. Lombard, S. Cerutti // *Circulation.* – 1991. - № 84. – P.1482-1492.

168. Marti, V. Myocardial damage does not occurred in untreated hyperthyroidism unless associated with congestive heart failure / V. Marti, M. Ballester, M. Rigla // *Am. Heart. J.* - 1997. - Vol.134. - P. 1134–1137.

169. Mortara, A. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. / A. Mortara, M.T. La Rovere, M.G. Signorini [et al.] // *Br Heart J* – 1994. - №71. – P.422-430.

170. Mroczek-Czemecka, D. Usefulness of multivariate analysis of 24-hour electrocardiograms in order to assess treatment efficacy of unstable angina / D. Mroczek-Czemecka, A. Pietrucha, B. Stobierska-Dzierzek [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16 (Suppl). – P. 471–478.
171. Mukherjee, R. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. / R. Mukherjee, T.A. Brinsa, K.B. Dowdy [et al.] // *Circulation* – 2003. - №107 (4). – P.618-625.
172. Nolan, J. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. / J. Nolan, A.D. Flapan, S. Capewell [et al.] // *Br Heart J.* – 1992. - №69. – P.761-767.
173. Noma, A. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell / A. Noma, W. Trautwein // *Pflugers Arch.* – 1978. - № 377. – P.193-200.
174. Osman, F. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: The hidden menace? / F. Osman, M.D. Gammage, M.C. Sheppard, J.A. Franklyn // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. - №87. – P.963-967.
175. Osterrieder, W. On the kinetics of the potassium channel activated by acetylcholine in the S-A node of the rabbit heart. / W. Osterrieder, A. Noma, W. Trautwein // *Pflugers Arch.* – 1980. - №386. – P. 101-9.
176. Pagani, M. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy / M. Pagani, G. Malfatto, S. Pierini [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* - 1988. - Vol. 23. - №2. - P. 143-153.
177. Panagoulis, C. Hyperthyroidism and the heart. / C. Panagoulis, A. Halapas, E. Chariatis, P. Driva [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2008. - № 49. – P.169-175.
178. Pantos, C. Thyroid hormone and phenotype of cardioprotection. / C. Pantos, V. Malliopolou, D.D. Varonos, D.V. Cokkinos // *Basic Res Cardiol.* – 2004. - № 99. - P.101-120.

179. Parle, J.V. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom / J.V. Parle, J.A. Franklyn, K.W. Cross et al. // *ClinEndocrinol (Oxf)*. — 1991. — № 34. — P.77–83.
180. Pedersen, S.S., Психологические факторы и заболевания сердца: тип D личности. / S.S. Pedersen, N. Kupper, J. Denollet // http://medbe.ru/materials/obshchee/psikhologicheskie-factory-i-zabolevaniya-serdtsa-tip-d-lichnosti/?PAGEN_2=9
181. Petersen, P.K. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation / P.K. Petersen, J.M. Hansen // *Stroke*. — 1988. — Vol.19. —P.15–18.
182. Petrov, V.V. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. / V.V. Petrov, R.H. Fagard, P.J. Lijnen // *Hypertension*. — 2002. - №39. — P.258-263.
183. Placidi, G.P.A. Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients / G.P.A. Placidi, M. Boldrini, A. Patronelli, E. Fiore [et al.] // *Neuripsychobiology*. — 1998. - Vol. 38. - № 4. — P.222–225.
184. Policar, R. The thyroid and the heart / R. Policar, A.G. Burger, U. Scherrer [et al.] // *Circulation* — 1993. - №; 87: 1435–41.
185. Randrup, A. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression / A. Randrup, C. Braestrup // *Psychopharmacology*. - 1977. - Vol. 53. - P. 309–314.
186. Regan, W.M. Thyrotoxicosis manifested as mania. / W.M. Regan // *South Med J* — 1988. - №81. — P.1460–1461.
187. Reiners, C. Radioiodine therapy of thyroid autonomy / C. Reiners, P. Schneider // *Eur. J. Nucl. Med*. - 2002. - Vol.29 (Suppl. 2). - P. 471–478.
188. Ressler, K.J. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders / K.J. Ressler, C.B. Nemeroff // *Depression and Anxiety*. - 2000. - Vol. 12. - Suppl.1. - P. 2–19.

189. Robert, M. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease / M. Robert, E. Kenneth, R.C. Veith // *Psychosomatic Medicine*. – 2005. – №1. – P. 29–33.
190. Rubin, L.J. Thyrotoxicosis as a Risk Factor for Pulmonary Arterial Hypertension / L.J. Rubin, D.B. Badesch // *Ann Intern Med*. — 2006. — Vol.144 (3). — P.222–223.
191. Rymaszewska, J. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients / J. Rymaszewska, A. Kiejna // *Eur Psychiatry*. – 2003. – №18,4. – P. 155–160.
192. Sakmann, B. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. / B. Sakmann, A. Noma, W. Trautwein // *Nature*. – 1983. - №303. – P. 250-253.
193. Sarandol, A. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axis findings in depressive disorder/ A. Sarandol, B. Taneli, V. Sivroglu // *Turk. Psikiatri Derg*. 2003. - Vol. 14. - № 2. - P. 116–124.
194. Schwartz, P.J. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. / P.J. Schwartz, S.G. Priori In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1990. – P.330-43.
195. Scriba, P.C. The Various Types of Hyperthyroidism / Eds. D.Reinwein, P.C.Scriba - Munich, 1990. - P. 182-186.
196. Shimizi, T. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation / T. Shimizi, S. Koide, Noh Yoshimura [et al.] // *Thyroid*. - 2002. – Vol.12. - P. 811–823.
197. Simone, de G. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the Hyper GEN study / G. de Simone, V. Palmieri, J.N. Bella // *J Hypertens* – 2002. - №20. – P.323-331.
198. Souders, C.A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. / C.A. Souders, S.L. Bowers, T.A. Baudino // *Circ Res*. – 2009. - №105. – P.1164-1176.

199. Spallone, V. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes / V. Spallone, G. Menzinger // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46, Suppl 2. – P. S67-S76.
200. Trautwein, W. Intracellular control of calcium and potassium currents in cardiac cells./ W. Trautwein, M. Kameyama // *Jpn Heart J*. – 1986. - №27. – P. 31-50.
201. Tunbridge, W.M.G. Population screening for autoimmune thyroid disease. / W.M.G. Tunbridge // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2000. №29. – P.239-253.
202. Vanderpump, M.P.J. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. / M.P.J. Vanderpump, W.M.G. Tunbridge, J.M. French [et al.] // *Clin Endocrinol*. – 1995. - №43. - P.55-69.
203. Vardas, P.E. Atrial fibrillation: a symptom treated as a disease? / P.E. Vardas, H.E. Mavrakis // *Hellenic J Cardiol*. – 2006. - №47. - P. 191-193.
204. Woeber, K. Thyrotoxicosis and the heart. / K. Woeber // *New Engl J Med*. – 1992. - №327. P. 94–7.