

*На правах рукописи*

ТАРБЕЕВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИО-  
ПАТИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь - 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Туев Александр Васильевич**  
доктор медицинских наук, профессор **Смирнова Елена Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская  
государственная медицинская академия» Минздрава России,  
г. Нижний Новгород **Тарловская Екатерина Иосифовна**

кандидат медицинских наук, врач-кардиолог  
ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер»  
г. Пермь **Кривая Анна Анатольевна**

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Защита состоится «        »        2015 года в        часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом на сайтах: vak.ed.gov.ru и www.pmsa.ru

Автореферат разослан «        »        2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор **Минаева Наталия Витальевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования.**

Общемировые статистические данные свидетельствуют о том, что поражение сердца неишемического генеза встречается довольно часто [Говорин А.В., 2014]. Эндокринная патология, в том числе дисфункция щитовидной железы - гипотиреоз и тиреотоксикоз - среди специфических кардиомиопатий, занимает одно из первых мест [Тарловская Е.И., 2002, Шустов С.Б., 2006, Говорин А.В., 2014]. Кардиоваскулярная система является основной мишенью, которая подвержена воздействию избытка тиреоидных гормонов при диффузном токсическом зобе [Карась, А.С., 2009, Kahaly G. et al. 1990, Franklin J.A. et al., 2005]. Так, по данным некоторых авторов, у 10-15% пациентов с тиреотоксикозом отмечаются предсердные аритмии, включая фибрилляцию или трепетание предсердий, в то время, как в общей взрослой популяции, частота нарушений ритма не превышает 0,4% [Petersen P.K. et al., 1988, Parle J.V. et al., 1991, Frost L. et al., 2004]. Было показано, что развитие нарушений ритма на фоне тиреотоксикоза исходных сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает риск смерти в два раза, являясь причиной кардиоэмболических инсультов и прогрессирования сердечной недостаточности [Бабенко А.Ю., 2013].

Несмотря на то, что влияние тиреотоксикоза на работу сердца известно на протяжении нескольких десятилетий, ряд вопросов не раскрыты и продолжают оставаться актуальными [Скворцов В.В., 2013]. Основными проявлениями тиреотоксической кардиомиопатии традиционно считались клинические проявления: фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка, дилатация полостей сердца с развитием сердечной недостаточности, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция [Шульгина В.Ю., 2007, Скворцов В.В., 2013, Ching G. W. et al. 1996, Frost L. et al., 2004, Rubin L.J. et al., 2006]. Однако развитие инструментальных методов позволяет считать такие критерии поздними проявлениями [Петунина, Н.А., 2003].

Стоит отметить отсутствие четких диагностических критериев тиреотоксической кардиомиопатии. Под тиреотоксической кардиомиопатией подразумевают поражение миокарда, обусловленное токсическим воздействием на него избытка

тиреоидных гормонов [Петунина, Н.А., 2003, Говорин А.В., 2014]. При этом нарушаются энергообразующая функция кардиомиоцитов, внутриклеточный метаболизм и сократительная функция миофибрилл [Серебрякова О.В., 2008, Скворцов В.В., 2013]. Другой механизм действия избытка тиреоидных гормонов на миокард заключается в положительных инотропном и хронотропном эффектах.

Широкое использование эхокардиографии, ритмокардиографии, лабораторных маркеров сердечной недостаточности, коллагенообразования и фибринолиза позволяют зафиксировать патологию сердца как функциональную, так и органическую, еще до развития клинических проявлений сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий [Туев А.В., 2013, Григориади Н.Е., 2014].

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 [Антонова К.В., 2006, Григорьева Е.А., 2010]. Исследования последних лет приводят достоверные свидетельства того, что психологические факторы оказывают существенное влияние на возникновение, течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [Кириченко А.А., 2002, Карпов Ю.А., 2003, Rymaszewska J. et al., 2003, Contrada R.J. et al., 2008, Licht C.M. et al., 2009,] и механизм этого влияния требует дальнейшего изучения [Киселева М.Г., 2012, Robert M. et al., 2005].

Учитывая вышеперечисленные позиции и единичные данные о состоянии сердечно-сосудистой системы у больных с «нетяжелым» тиреотоксикозом, без сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, было решено провести комплексное исследование у данной категории пациентов.

### **Цель исследования**

Изучить особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы 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 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 артериального давления, повышенным пульсовым артериальным давлением, 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 относительно 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, длительно-

стью 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 пульмонологии, 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Общая характеристика собственных наблюдений и методы обследования пациентов.**

Проведено открытое проспективное исследование пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. Критериями включения в исследование служили: возраст



от 25 до 55 лет, состояние некомпенсированного тиреотоксикоза (тиреотропный гормон (ТТГ) менее 0,1мМЕ/л, уровень свободного тироксина (Т4своб.) выше 1,7нг/дл, уровень свободного трийодтиронина (Т3своб.) выше 6,8пмоль/л) и подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: известные сердечно - сосудистые заболевания,; осложнения тиреотоксической кардиомиопатии: нарушения ритма, сердечная недостаточность; наличие заболеваний, способствующих 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 первоначальном этапе проводился скрининг пациентов. Исходя из критериев включения и исключения было отобрано 70 пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, составивших основную группу (I группа).

В зависимости от длительности заболевания пациенты основной группы были подразделены на две подгруппы: подгруппу I-A составили 20 пациентов с длительностью декомпенсированного заболевания до 6 месяцев, I-B подгруппа была представлена 50 пациентами с некомпенсированным тиреотоксикозом более 6 мес.

Во вторую группу были включены 15 пациентов в состоянии медикаментозного эутиреоза более 1 года после проведения радикального лечения тиреотоксикоза. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

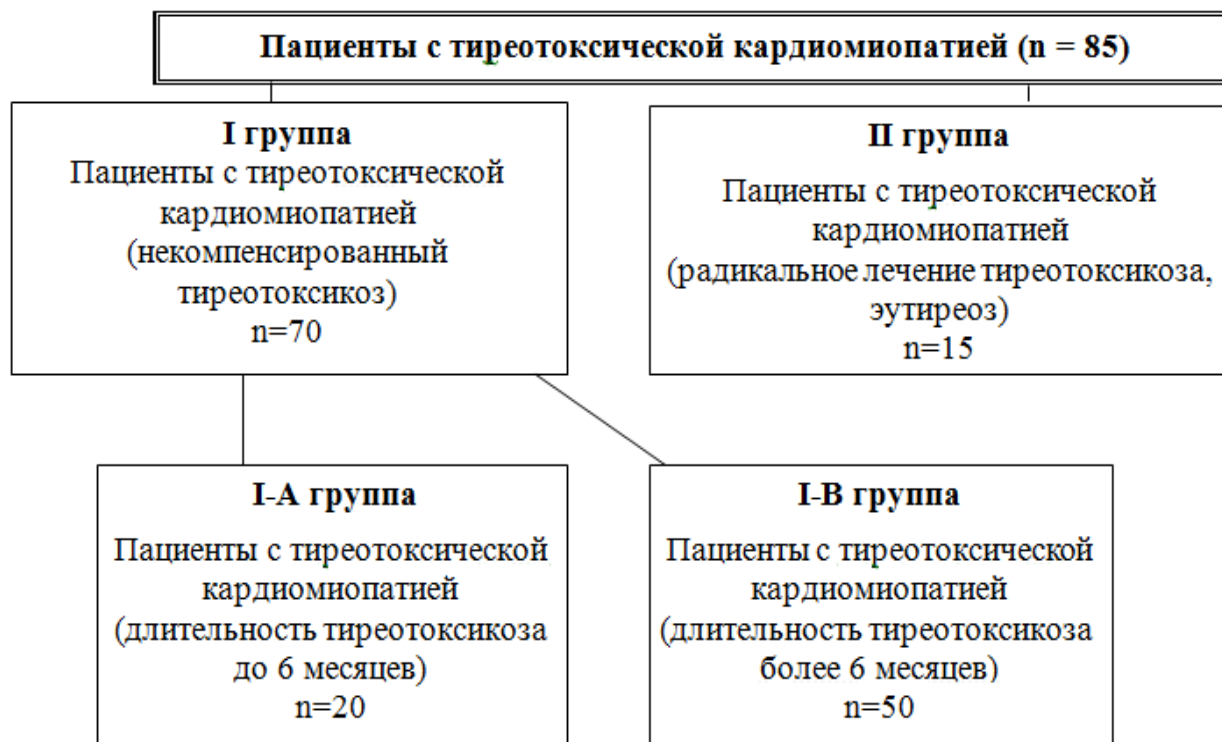


Рисунок 1. Дизайн исследования

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, сердечно-сосудистого статуса и психоэмоциональной сферы дополнительно нами обследована группа контроля, сопоставимая по возрасту (n=15).

Обследование и лечение пациентов проводилось в ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Пермь и отделении эндокринологии КМСЧ №1 г. Перми.

Все пациенты подверглись клиническому обследованию с анализом анамнестических данных и жалоб. Лабораторное исследование включало оценку тиреоидного статуса с определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4своб.), свободного трийодтиронина (Т3своб.), антител к рецептору ТТГ, липидограммы (общий холестерин (ХС), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицериды (ТГ), ХС-ЛПВП).

Оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы осуществляли по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), длительного мониторирования ЭКГ по Холтеру с оценкой вариабельности ритма

сердца (BPC) посредством временного анализа и спектрального анализа (по данным коротких пяти минутных записей ЭКГ).

Анализ структурных изменений миокарда проводили по данным эхокардиографического исследования и определения уровня сывороточных маркеров обмена коллагена – тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1) (с помощью набора реагентов «Human TIMP-1 ELISA» Bender MedSystems, Австрия) и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СITP) (тест-система Serum CrossLaps Elisa). Использовалось количественное определение маркера сердечной недостаточности – мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), проводилось с помощью тест-системы Biomedica Nt-proBNP.

Качество жизни оценивалось по международному опроснику SF-36. Исследование эмоциональной сферы проводили посредством психометрического тестирования: шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, шкала Гамильтона для оценки тревоги и депрессии, госпитальная шкала тревоги и депрессии, опросник депрессии Бека.

Материалы исследования подвергнуты математической обработке с помощью специализированного пакета статистических программ «Статистика 6.1». Результаты в таблицах представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ) при нормальном распределении полученных количественных признаков и в виде медианы, 25, 75 перцентили при ненормальном распределении. Достоверность различий (p) независимых переменных оценивалась по статистическому критерию Манна – Уитни для непараметрических данных. Для проведения корреляционного анализа был использован критерий Спирмана (R). Различие показателей считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При проведении СМАД в группе больных с тиреотоксической кардиомиопатией основные среднесуточные характеристики артериального давления (АД) находились в пределах нормальных значений, однако уровень пульсового давления (ПАД) был высоким, что обуславливает увеличение сердечно-сосудистого риска. При том, пациенты I-A и I-B групп достоверно не отличались друг от друга по

средним уровням систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ( $p>0,05$ ), у пациентов с длительностью заболевания до полугода имелся высокий уровень средней величины ПАД (табл. 1)

Таблица 1

Средние значения САД, ДАД и ПАД у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией ( $M\pm\delta$ )

Показатель	1 группа	I-A группа	I-B группа	$p^{IA-IB}$
	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	<b>0,024</b>

У всех пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией преобладающим типом суточного индекса по САД (СИ САД) явился патологический вариант – «non-dipper» (56%), по ДАД (СИ ДАД) – «dipper» (у 46%). Пациенты I-B группы имели более высокий процент «nightpeaker» нежели больные с непродолжительным течением заболевания (16% против 12%) (рис.2).

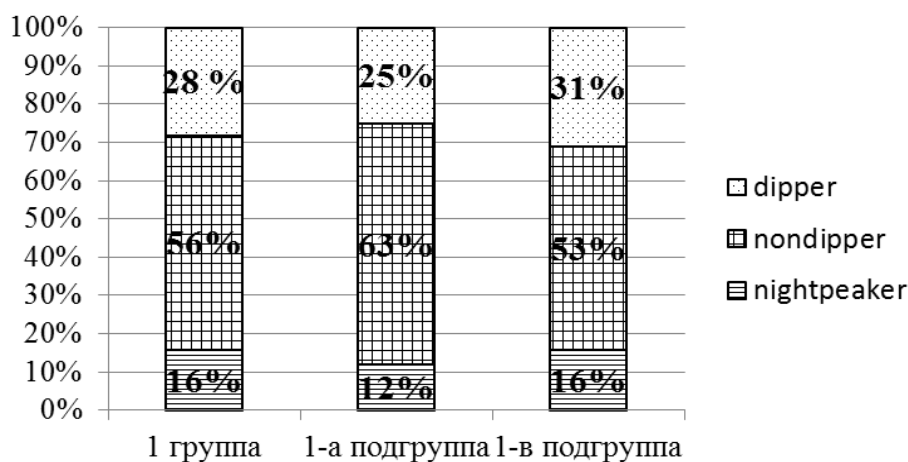


Рисунок 2. Особенности суточного профиля систолического АД среди пациентов в зависимости от длительности заболевания

Гемодинамические параметры (средний уровень САД, ДАД в дневные, ночные часы, индекс времени ДАД в дневное и ночное время суток) имели статистически достоверные корреляционные взаимоотношения с возрастом.

В отсутствии клинических проявлений, нарушения ритма сердца (НРС) имели 97% пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией, большая часть которых приходилась на сочетание наджелудочковой (НЖЭС) и желудочковой экстрасистолии (у 57,4%). Ухудшение структуры аритмий отмечено при более длительном течении заболевания в виде учащения эпизодов наджелудочковой тахикардии (I-A группа – 12,5%, I-B группа – 19,3%) и появления желудочковой тахикардии (I-A группа – 0%, I-B группа – 3,2%). Некоторые параметры мониторинга ЭКГ по Холтеру напрямую коррелировали с возрастом и уровнем тиреоидных гормонов (возраст & средняя частота регистрации НЖЭС за сутки:  $R=0,35$ ;  $p=0,02$ .; средняя ЧСС за сутки & T4своб.:  $R=0,36$ ;  $p=0,021$ , средняя ЧСС & T3своб.:  $R=0,46$ ;  $p=0,022$ ).

После проведенного радикального лечения тиреотоксикоза отмечен ряд положительных явлений функционального характера, а именно достоверно более низкий уровень САД в ночное время суток, отсутствие парадоксального ночного профиля («nightpeaker»). Однако сохранялись неблагоприятные тенденции в виде повышения ДАД, индекса времени САД и ДАД в ночное время суток, более высокие цифры показателя «нагрузки давлением» по ДАД (в дневные и ночные часы) относительно пациентов основной группы. Значение ПАД ( $48,0 \pm 6,63$  мм рт.ст.) среди эутиреоидных пациентов было несколько ниже показателя основной группы. У них продолжали регистрироваться НРС (у 66,7% обследуемых), преимущественно «предсердные» без клинических проявлений.

Спектральные показатели variability ритма сердца (ВРС) по коротким записям ЭКГ (5 минут) в состоянии покоя у пациентов основной группы не выявили значимых изменений общей мощности спектра, высокочастотного (HF) и низкочастотного компонентов (LF) в сравнении с группой контроля ( $p > 0,05$ ). Отмечено, что с увеличением продолжительности заболевания возрастала активность LF ВРС ( $R=0,78$ ;  $p=0,020$ ) и снижалась активность высокочастотной

составляющей спектра ( $R=-0,83$ ;  $p=0,014$ ), вследствие чего увеличивался коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF). Вегетативная реактивность по результатам ортостатической пробы среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией была нарушена. Так, на фоне снижения общего тонуса наблюдался относительный прирост мощности диапазона высокочастотных волн (парасимпатические влияния), вследствие чего коэффициент LF/HF оказался ниже в сравнении с группой контроля (1,7 против 4,7,  $p=0,017$  соответственно). Достоверных отличий по сравниваемым частотным показателям между подгруппами пациентов в зависимости от длительности декомпенсации не было выявлено ( $p>0,05$ ). Отмечены достоверные взаимоотношения между гемодинамическими параметрами и основными спектральными характеристиками (LF&СИ САД  $R=-0,78$ ,  $p=0,036$ ; LF&СИ ДАД  $R=-0,82$ ,  $p=0,023$ ; HF&СИ САД  $R=0,79$ ,  $p=0,034$ ; HF&СИ ДАД  $R=0,80$ ;  $p=0,028$ ).

При изучении временных показателей ВРС по 24-часовой записи ЭКГ среди 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). Достоверен тот факт, что с увеличением продолжительности заболевания активность высокочастотных колебаний также падала ( $pNN50$  I-A группа=34,2±5,5%, I-B группа=25,5±17,0%,  $p=0,021$ ). 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. При длительном течении заболевания отмечался дефицит обоих вегетативных звеньев.

После проведенного радикального лечения тиреотоксикоза на фоне эутиреоза отмечен ряд положительных явлений функционального характера, а

именно более высокие количественные значения временных параметров ВРС, соответствие модели вегетативной реактивности варианту нормы.

Длительно существующая гиперсимпатикотония, имеющая место у больных с тиреотоксической кардиомиопатией, приводит не только к функциональным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы, но и к структурному ремоделированию миокарда левого желудочка. В нашем исследовании выявлено, что все пациенты с тиреотоксической кардиомиопатией имели уменьшение конечно-систолического размера (КСР) и повышение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и индекса массы миокарда (ИММЛЖ). Отмечено наличие структурных изменений миокарда левого желудочка в виде концентрической гипертрофии у 50% вне зависимости от длительности заболевания. Данные изменения сопровождались увеличением среднего размера левого предсердия, что может косвенно свидетельствовать о повышении давления наполнения и снижении функции левого желудочка (ударный объем находился на нижней границе нормы). Выявлена тенденция к нарастанию гипертрофических процессов у пациентов с длительным течением заболевания (снижение КСР, повышение МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ) (табл.2)

Отмечены корреляционные взаимоотношения между эхокардиографическими характеристиками и уровнем ТТГ, возраста и рядом спектральных показателей (табл.3).

Таблица 2

Эхокардиографические параметры пациентов в зависимости от длительности декомпенсации заболевания (M±δ)

Показатель	I-A группа	I-B группа	p <sup>IА-ІВ</sup>
	n=20	n=50	
Левое предсердие, мм	77± 34,4	40,3±4,8	0,286
Левый желудочек КДР, мм	58,6±23,7	46,6± 4,2	0,455
КСР, мм	45,2±31,2	27,3±2,7	<b>0,042</b>
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	<b>0,033</b>
МЖП, мм	11,0±1,1	10,7±1,3	0,522
ЗСЛЖ, мм	11,3±1,0	12±0,2	<b>0,049</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	115,750±20,8	118±19	0,654

Таблица 3

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

Сравниваемые величины	Спирмена R	p
Возраст & КДР	-0,75	<b>0,01</b>
Возраст & КСР	-0,77	<b>0,008</b>
Возраст & КДО	-0,75	<b>0,01</b>
Возраст & КСО	-0,77	<b>0,008</b>
Возраст & УО	-0,71	<b>0,02</b>
LFисх. & ЗСЛЖ	0,94	<b>0,050</b>
HFисх. & ЗСЛЖ	-0,87	<b>0,023</b>
LF/HFисх. & ЗСЛЖ	0,99	<b>0,051</b>
ТТГ & КСР	-0,75	<b>0,018</b>
ТТГ & КСО	-0,81	<b>0,007</b>



Анализ структурно-функционального состояния миокарда в эутиреоидном статусе выявил, что большая часть эхокардиографических характеристик укладывалась в нормативные значения. Однако сохранялась высокая толщина МЖП, ЗСЛЖ, значительный ИММЛЖ и концентрическая гипертрофия левого желудочка.

У пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией выявлены изменения в состоянии межклеточного коллагенового матрикса TIMP-1 в сторону повышенного коллагенообразования. Уровень маркера коллагенолиза СІТР также был выше группы контроля, однако величина его укладывалась в параметры референсных значений. Отмечено значимое превышение уровней маркеров среди пациентов, имеющих концентрическую гипертрофию миокарда (TIMP-1: 1283нг/мл против 963нг/мл,  $p=0,034$ ; СІТР: 0,51нг/мл против 0,42нг/мл,  $p=0,299$ ). Отмечены достоверные статистические взаимоотношения между маркерами обмена коллагена и рядом структурно-функциональных характеристик (рис.3).

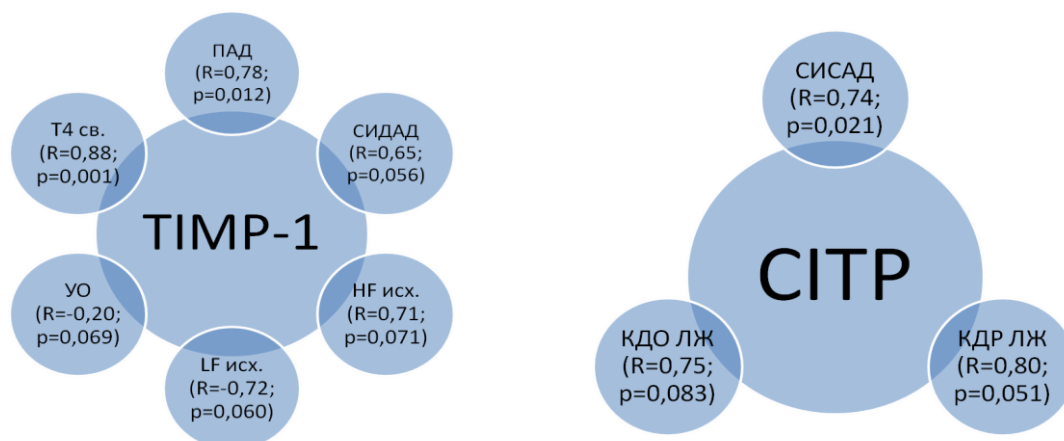
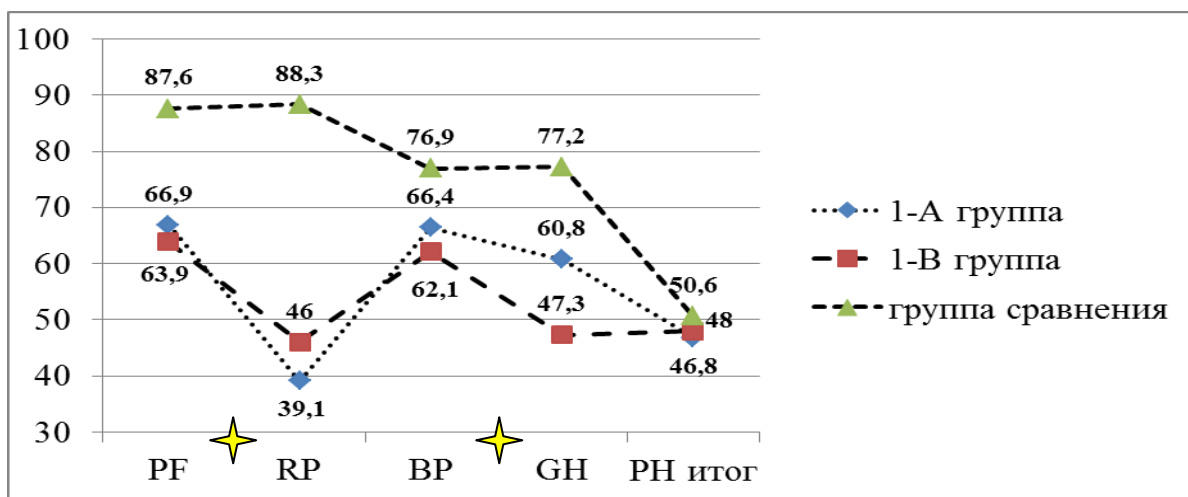


Рисунок 3. Взаимоотношения между маркерами обмена коллагена и структурно-функциональными характеристиками среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией

Известно, что одной из причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) с нормальной фракцией выброса является тиреотоксикоз. Маркер ХСН (Nt-proBNP) среди пациентов основной группы был выше группы контроля (5,1фмоль/мл против 2,6фмоль/мл,  $p=0,007$ ), но не достигал патологического уровня и не зависел от гипертрофических изменений левого желудочка.

При оценке сывороточных маркеров обмена коллагена у послеоперационных пациентов с эутиреозом уровень маркера коллагенообразования был выше группы контроля однако его значения были достоверно ниже относительно больных с некомпенсированным тиреотоксикозом (I группа  $1187,5 \pm 314,9$  нг/мл, II группа  $971,7 \pm 215,3$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Количество СІТР находилось в пределах нормы и значительно ниже, нежели у основной группы.

Изменения кардиоваскулярного статуса нарушают качество жизни пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией. У обследуемых основной группы были значимо снижены основные показатели качества жизни, причем больший процент приходился на психологический компонент здоровья с его составляющими. Анализ физического и психического благополучия среди пациентов в зависимости от длительности декомпенсации выявил более высокий показатель PF и низкий GH при длительном течении заболевания (рис. 4, рис.5).



-  $p \leq 0,05$

Рисунок 4. Шкалы SF-36, составляющие физический компонент здоровья

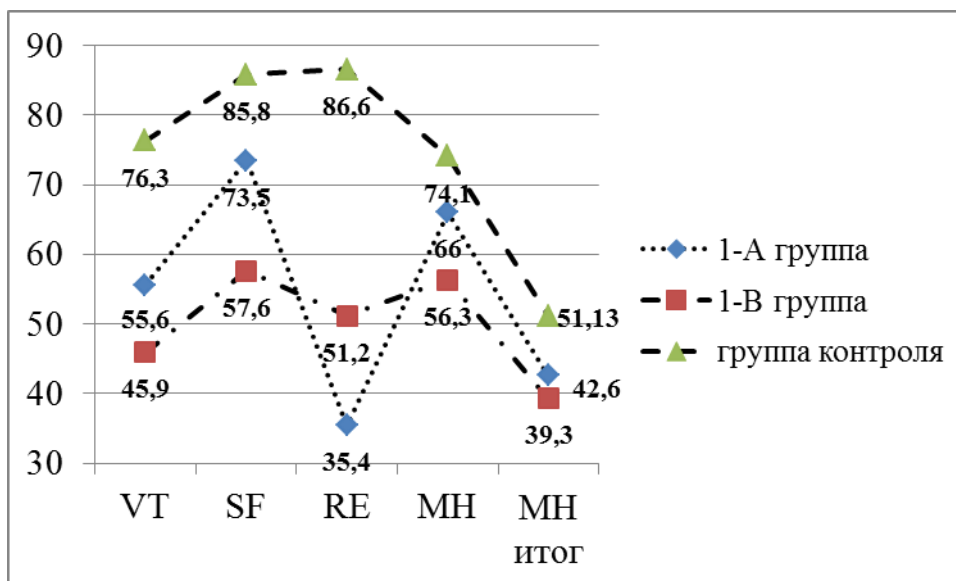


Рисунок 5. Шкалы SF-36, составляющие психический компонент здоровья

Тревожное состояние среди пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией было средней степени выраженности и зависело от длительности декомпенсации, сочетаясь с высокой реактивной и личностной тревожностью.

Характер депрессивных нарушений среди пациентов в состоянии декомпенсации характеризовался наличием малого и большого депрессивных эпизодов, с увеличением регистрации последнего среди обследуемых с длительным течением заболевания.

Неблагоприятное влияние тревожно-депрессивных расстройств на сердечно-сосудистую систему выражалось в повышении среднего диастолического АД, индекса вариабельности диастолического АД в ночные часы при нарастании балла тревоги и депрессии. Отмечена склонность к превалированию влияния симпатического звена вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма при нарастании тревожных расстройств.

У послеоперационных пациентов в состоянии эутиреоза ситуативная и личностная тревожность значительно уменьшилась и носила преимущественно умеренный характер, частота встречаемости выраженности тревожных расстройств была гораздо ниже.

## **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, C1GP).

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.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На большей популяции пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией определить значения тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа, С-концевого телопептида коллагена 1 типа, позволяющие прогнозировать развитие стойких структурных изменений миокарда.

На основании результатов исследования разработать комплекс реабилитационных мероприятий у пациентов с тиреотоксической кардиомиопатией.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Тарбеева Н.С. Подготовка к оперативному лечению больных тиреотоксикозом с учетом психовегетативного статуса и гемодинамических особенностей / Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева // Пермский медицинский журнал - 2013. - № 5. - С. 93-98.
2. Тарбеева Н.С. Особенности формирования «тиреотоксического сердца» у пациентов некомпенсированным тиреотоксикозом, вклад психоэмоциональных характеристик в кардиоваскулярную дисфункцию / Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева // Врач-аспирант. - 2014. - № 5(66). - С.100-106
3. Тарбеева Н.С. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. / Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева, // Современные проблемы науки и образования [Электронный журнал] –2014- № 3. - URL: <http://www.science-education.ru/123-19851>
4. Тарбеева Н.С. Некоторые особенности течения тиреотоксикоза у пожилых пациентов в йоддефицитном регионе/ Д.К. Садыкова, Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева, К.С. Штайн // Вестник (приложение) Санкт-Петербургской государственной мед. академии им. И.И.Мечникова. – 2008. - №3/1 (28). - с.230-231
5. Тарбеева Н.С. Импедансометрическая оценка изменений печеночного кровотока при тиреотоксикозе / К.С. Штайн, Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева, Ю.С. Беликова, Е.А. Жукова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, ко-

лопроктологии. Материалы XIV Российской конференции «Гепатология сегодня», Москва, март 2009. - №1. - Т.19. - Приложение №33. - с.118

6. Тарбеева Н.С. Импедансометрическая оценка изменений внутрипеченочного кровотока у пациентов с тиреотоксикозом / К.С. Штайн, Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева, Ю.С. Беликова // Материалы седьмой международной научной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)», Ярославль, 2009. - с. 226

7. Тарбеева Н.С. Особенности течения диффузного токсического зоба у пожилых пациентов / К.С. Штайн, Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева, Д.К. Садыкова // Российская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы пульмонологии, кардиологии и эндокринологии», посвященная 110-летию со дня рождения академика Н.С.Молчанова, Санкт-Петербург, май 2009. - с.161

8. Тарбеева Н.С. Особенности печеночного кровотока, психовегетативного статуса и качество жизни при тиреотоксикозе / Е.Н. Смирнова, К.С. Штайн, Н.С. Тарбеева, Ю.С. Беликова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы XV Российской конференции «Гепатология сегодня», Москва, март 2010г. - №1. – Т.20. - Приложение №33. - с.106

9. Тарбеева Н.С. Особенности психологического и метаболического статуса у пациентов с патологией щитовидной железы / И.А. Русинова, К.С. Штайн, Н.С. Тарбеева // Материалы научной сессии ПГМА, Пермь, 2010. - С.27-28.

10. Тарбеева Н.С. Состояние сердечно - сосудистой системы и липидного обмена у больных с патологией щитовидной железы // И.А. Русинова, К.С. Штайн, Н.С. Тарбеева // Материалы Тюменского кардиологического конгресса. - Тюмень, 2010. - С.254.

11. Тарбеева Н.С. Состояние сердечно - сосудистой системы и микроциркуляторного русла у пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом // С.Ю. Подтаев, Е.Н. Смирнова, И.А. Мизева, Н.С. Тарбеева // XVIII Зимняя школа по механике сплошных сред, Пермь, 18 – 22 февраля 2013 г. Тезисы докладов. – Пермь – Екатеринбург, 2013 - С.336.

12. Тарбеева Н.С. Полиорганность поражения у пациентов некомпенсированным тиреотоксикозом, комплексный подход для диагностики системных нару-

шений / Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева // Материалы VII Международной научно-практической конференции. Сборник научных трудов. Краснодар. Научно-издательский центр Априори, 2014 – С.178-182.

13. Тарбеева Н.С. Структурно-функциональные особенности миокарда у пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от длительности заболевания / Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева // Материалы 5-ой Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального Округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» Екатеринбург, 30 мая 2015г. - с. 70-72.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- BP – интенсивность боли
- CITP - C-концевой телопептид коллагена 1 типа
- GH – общее состояние здоровья
- HF - высокочастотный компонент
- LF - низкочастотный компонент
- LF/HF - отношение симпатических и парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма (вагосимпатический коэффициент)
- MH – психическое здоровье
- MH итог - суммарный психический компонент
- Nt-proBNP - мозговой натрийуретический пептид
- PF – физическое функционирование
- 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  
TIMP-1 - тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа  
VT – жизненная активность  
АД – артериальное давление  
BPC – вариабельность сердечного ритма  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
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  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия  
НРС – нарушения ритма сердца  
ПАД – пульсовое артериальное давление  
САД – систолическое артериальное давление  
СИ – суточный индекс  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
Т3 св. - свободный трийодтиронин  
Т4 св. – свободный тироксин  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УО - ударный объем левого желудочка  
ФВ - фракция выброса левого желудочка  
ХС – холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность