

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ВЫЯВЛЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н.

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 85), e-mail: winter-girl@mail.ru*

Проведен анализ состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом без клинически значимых проявлений ее дисфункции. Оценено вегетативное обеспечение деятельности ССС. Выявлены основные психоэмоциональные особенности пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом, их вклад в развитие кардиоваскулярных расстройств. Результаты: у пациентов с длительно некомпенсированным тиреотоксикозом при нормальном уровне артериального давления отсутствовало достаточное его снижение в ночное время, отмечено повышение пульсового артериального давления, что создает предпосылки к формированию стойкой артериальной гипертензии. Эти изменения сопряжены с низким уровнем тиреотропного гормона. Выявленные нарушения ритма сердца в виде наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, пароксизмов предсердной и желудочковой тахикардии, измененное вегетативное обеспечение сердечной деятельности в виде истощения симпатического звена усугубляют кардиальную дисфункцию. Доказано неблагоприятное влияние тревожно-депрессивных расстройств на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, кардиоваскулярная система, психоэмоциональный статус.

## INTEGRATED APPROACH TO THE IDENTIFICATION OF CARDIOVASCULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS

Tarbeeveva N.S., Smirnova E.N.

*Perm State Medical Academy n.a. E.A. Vagner, Perm, Russia (614000, Perm, street Pushkina, 85), e-mail: winter-girl@mail.ru*

The analysis of the cardiovascular system (CVS) in patients with thyrotoxicosis uncompensated without clinically important manifestations of its dysfunction. Rated vegetative support of the CVS. The basic features of psycho-emotional uncompensated patients with thyrotoxicosis, their contribution to the development of cardiovascular disorders. The results of our study showed that in patients with long uncompensated thyrotoxicosis with normal blood pressure, there were insufficient decrease it in the night, was an increase in pulse pressure, which creates prerequisites for the formation of resistant hypertension. Identified cardiac rhythm disturbances in the form of supraventricular and ventricular premature beats, paroxysmal atrial and ventricular tachycardia, altered autonomic cardiac software in the form of depletion of the sympathetic component aggravate existing cardiac dysfunction. Proven adverse effect of anxiety-depressive disorders on the cardiovascular system. Formation of "thyrotoxic heart" with the possible development of heart failure, ahead of its appearance of clinical symptoms associated with low levels of thyroid-stimulating hormone.

Keywords: hyperthyroidism, cardiovascular system, psycho-emotional status.

Диффузный токсический зоб является достаточно частой тиреоидной патологией, частота новых случаев варьирует от 30 до 200 на 100 тысяч населения в год. Известно патологическое значение длительного избыточного содержания тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему (ССС) с развитием «тиреотоксического сердца». Практический врач справедливо оценивает в первую очередь наличие сердечной недостаточности, отеков, фибрилляции предсердий, и при их отсутствии тиреотоксикоз рассматривается как нетяжелый. И в данном случае врач, не обращая внимания на «скрытые» признаки кардиальной дисфункции, не мотивирует пациента на адекватное

лечение (радикальное или длительное консервативное), неоднократно благодушно применяет тиреостатики в течение нескольких лет. Отклонения в психоэмоциональной сфере пациентов также этому способствуют и при достижении эутиреоза приводят к отказу от дальнейшего лечения.

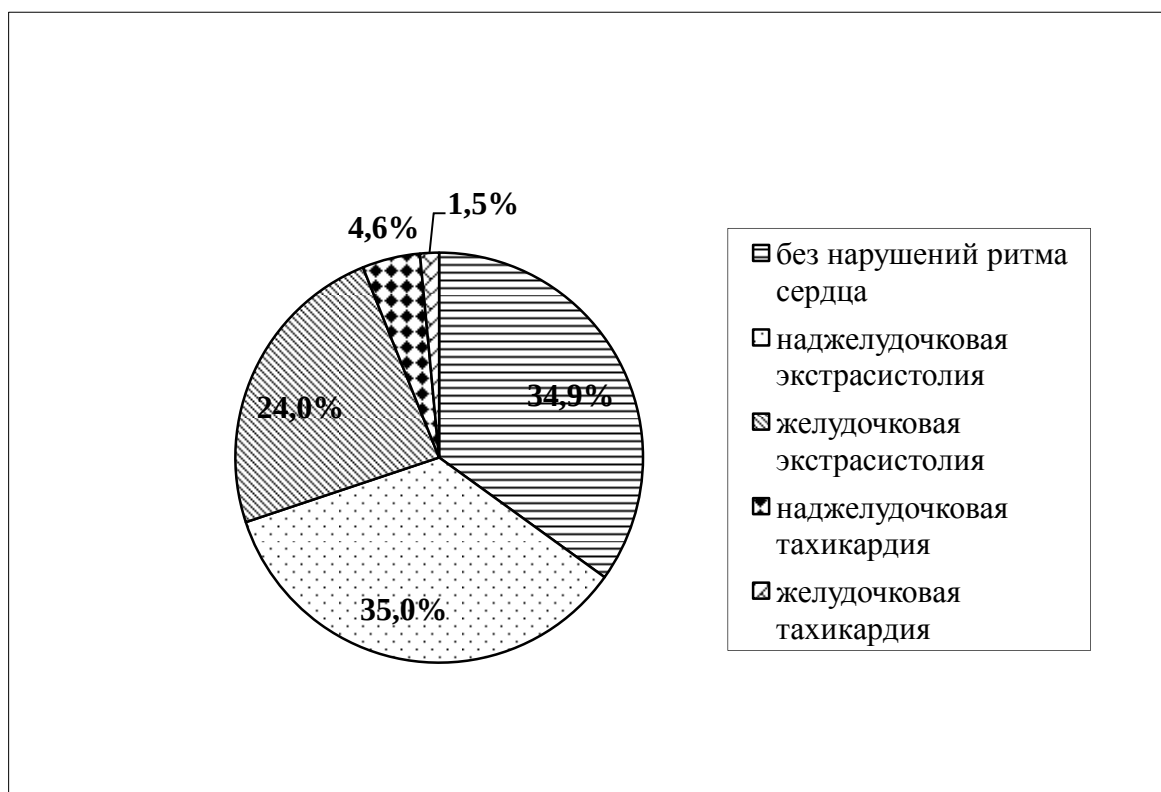
**Цель** нашего исследования – установление значения длительно некомпенсированного нетяжелого тиреотоксикоза на дисфункцию сердечно-сосудистой системы, ее вегетативную регуляцию, метаболические показатели и психоэмоциональные характеристики.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 65 пациентов с диффузным токсическим зобом (возраст  $46 \pm 11,2$  года, длительность заболевания 1,8 (1,0; 4,3) года). На момент обследования все пациенты были в состоянии тиреотоксикоза: ТТГ  $< 0,4$  мМЕ/л, св.Т4 2,3 (1,7; 3,7) нг/дл, св.Т3 10,5 (7,8; 21,5) пмоль/л. В исследование не включались пациенты с уже известной патологией сердечно-сосудистой системы. Оценивался тиреоидный статус (ТТГ, Т4своб., Т3своб.) и липидный спектр. Проводилось инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы: суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате «МнСДП-2» (Нижний Новгород, программа «BPLab»), ЭКГ-мониторирование по Holter (ХМ-ЭКГ) на аппарате Astrocard®; вариабельность ритма сердца (BPC) анализировали по холтеровским записям. При анализе записей ХМ-ЭКГ оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), возможные нарушения ритма, стандартные показатели BPC: SDNN, SDANN, RMSSD, SDNNi, NN50 и pNN50. Оценка вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой системы также 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 (HF), характеризующий парасимпатические влияния, низкочастотный (LF), ответственный за вклад симпатического звена ВНС, общая мощность спектра (TP) и соотношение LF/HF. Показатели HF, LF оценивались в нормализованных единицах (п.у.) по формуле  $HF(LF)/(TP - \text{очень низкие частоты}) \times 100$ . Для уточнения нормативных значения спектрограммы обследована группа лиц без патологии сердечно-сосудистой системы, сопоставимая по возрасту. Эхокардиографию проводили по общепринятой методике на аппарате Vivid S6 (General Electric, США). Психоэмоциональный статус оценивался при проведении психометрического тестирования: шкала тревоги Спилбергера, опросник депрессии Бека.

**Результаты и обсуждение.** Состояние тиреотоксикоза характеризовалось классическими гормонально-метаболическими изменениями со стороны тиреоидного статуса и биохимических показателей. Липидограмма у пациентов некомпенсированным тиреотоксикозом находилась в пределах референсных значений, однако отмечена тенденция

к повышению уровня общего холестерина (ХС) и его атерогенных фракций с увеличением возраста и длительности заболевания. Данная связь подтверждается положительной корреляцией соответствующих параметров: возраст и ХС ( $r=0,529$ ,  $p=0,003$ ), возраст и ХС-ЛПНП ( $r=0,543$ ,  $p=0,0007$ ); длительность заболевания и ХС ( $r=0,605$ ,  $p=0,007$ ), длительность заболевания и ХС-ЛПНП ( $r=0,606$ ,  $p=0,021$ ).

У всех пациентов, включенных в наше исследование, единственной кардиальной жалобой была тахикардия в состоянии покоя, усиливающаяся при нагрузке. Большинство имели синусный ритм сердца с наличием экстрасистол наджелудочковых (35% случаев) и желудочковых (24% случаев), выявлены эпизоды наджелудочковой тахикардии у трех пациентов и желудочковой тахикардии у одного пациента (рис. 1). Отмечена положительная связь показателей Т4своб. с частотой сердечных сокращений ( $r=0,452$ ,  $p=0,034$ ) и с эпизодами тахикардии ( $r=0,435$ ,  $p=0,043$ ).



*Рис. 1. Частота нарушений ритма сердца у больных некомпенсированным тиреотоксикозом*

При изучении временных показателей variability ритма сердца (BPC) по суточным записям ЭКГ отмечено снижение общего вегетативного тонуса (SDNN до 102 мс) и дисбаланс с превалированием парасимпатического звена регуляции (повышение RMSSD до 37 мс) в сравнении с нормативными значениями (согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии, 1993). Выявлена парадоксальная взаимосвязь между уровнями ТТГ,

T4своб. и основными звеньями вегетативной регуляции сердечного ритма. При снижении уровня ТТГ (при уровне < 0,1 мМЕ/л), возрастало влияние высокочастотных компонентов ВРС: RMSSD и pNN50% ( $r=-0,506$ ,  $p=0,038$ ;  $r=-0,513$ ,  $p=0,036$ ). Повышение T4своб. (в пределах гипертиреоидного статуса) ассоциировалось с уменьшением активности низкочастотного компонента – SDANN ( $r=-0,471$ ,  $p=0,036$ ). Эти данные указывают на преобладание парасимпатического звена. Известно, что состояние тиреотоксикоза сопровождается гиперсимпатикотонией [1; 4], однако выявленные взаимосвязи позволяют предположить истощение симпатического отдела ВНС на фоне длительно сохраняющейся патологической гиперпродукции тиреоидных гормонов, что может проявиться в относительном приросте парасимпатических влияний.

Оценивая результаты спектрального анализа коротких записей ЭКГ у пациентов некомпенсированным тиреотоксикозом в состоянии покоя, отмечено недостоверное снижение общей мощности спектра, высокочастотного компонента и увеличение мощности в диапазоне низких частот в сравнении с группой контроля ( $p>0,05$ ). Большой интерес вызвала оценка вегетативной реактивности (ВР) по результатам ортостатической пробы. Пациенты с некомпенсированным тиреотоксикозом отличались более низкими показателями общей мощности – 1407 мс<sup>2</sup> против 3616 мс<sup>2</sup> контрольной группы ( $p=0,01$ ), и низким уровнем LF и LF/HF. Показатель же высокочастотных колебаний был значительно выше в группе пациентов с гиперфункцией щитовидной железы. Следует отметить, что при проведении ортостатической пробы за нормальную ВР 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. Данную модель ВР полностью воспроизводит группа контроля, где виден относительный прирост симпатических влияний после проведения пробы. В группе пациентов некомпенсированным тиреотоксикозом также отмечено снижение общей мощности, однако выявлен относительный прирост мощности высокочастотных волн, вследствие чего коэффициент LF/HF оказался ниже в сравнении с группой контроля (1,774 против 4,775 соответственно,  $p=0,02$ ) (табл. 1).

**Таблица 1**

Сравнение показателей вариабельности сердечного ритма пациентов с тиреотоксикозом и контрольной группы ( $M\pm\sigma$ )

| Показатели          | Пациенты с тиреотоксикозом | Контрольная группа | P     |
|---------------------|----------------------------|--------------------|-------|
| <b>Исходный фон</b> |                            |                    |       |
| SDNN, мс            | 55,750±11,536              | 55,933±24,39       | 0,984 |
| RMSSD, мс           | 54,500±19,079              | 43,733±28,90       | 0,355 |

|                              |                         |                         |                |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| pNN50, %                     | 29,913±12,608           | 2797,313±10756,59       | 0,479          |
| TP, мс^2                     | 2518,375±1088,150       | 3598,400±2744,70        | 0,301          |
| ULF, мс^2                    | 702,000±504,820         | 1149,800±1684,26        | 0,474          |
| VLF, мс^2                    | 598,000±350,222         | 356,933±282,97          | 0,087          |
| LF, мс^2                     | 684,750±375,897         | 946,133±720,96          | 0,352          |
| HF, мс^2                     | 534,000±259,713         | 1145,600±1232,97        | 0,184          |
| LFnorm, п.у.                 | 57,075±12,849           | 51,140±17,24            | 0,403          |
| HFnorm, п.у.                 | 42,925±12,849           | 48,860±17,24            | 0,403          |
| LF/HF                        | 1,595±1,049             | 1,590±2,04              | 0,994          |
| <b>Ортостатическая проба</b> |                         |                         |                |
| SDNN, мс                     | 44,375±9,410            | 54,067±18,78            | 0,187          |
| RMSSD, мс                    | 41,588±14,265           | 28,333±15,84            | 0,061          |
| pNN50, %                     | <b>20,525±11,543</b>    | <b>6,787±9,96</b>       | <b>0,007</b>   |
| TP, мс^2                     | <b>1407,750±534,074</b> | <b>3616,385±2238,10</b> | <b>0,013</b>   |
| ULF, мс^2                    | 366,375±263,210         | 641,692±492,79          | 0,163          |
| VLF, мс^2                    | <b>299,125±233,700</b>  | <b>732,538±505,54</b>   | <b>0,035</b>   |
| LF, мс^2                     | <b>383,625±126,763</b>  | <b>1798,692±1520,99</b> | <b>0,017</b>   |
| HF, мс^2                     | 358,750±173,089         | 443,385±359,59          | 0,543          |
| LFnorm, п.у.                 | <b>52,388±16,200</b>    | <b>79,362±7,65</b>      | <b>0,00005</b> |
| HFnorm, п.у.                 | <b>47,613±16,200</b>    | <b>20,638±7,65</b>      | <b>0,00005</b> |
| LF/HF                        | <b>1,774±2,403</b>      | <b>4,755±2,96</b>       | <b>0,026</b>   |
| Коэффициент 30/15            | 1,371±0,170             | 1,260±0,15              | 0,143          |

Наличие парадоксальной реакции при проведении ортостатической пробы (возрастание парасимпатических влияний) может быть проявлением снижения чувствительности синусного узла к нервным влияниям в условиях длительной гиперсимпатикотонии, что отмечено в работах Kienzle M.G. и соавт. (1992), а также свидетельствовать об истощении активности симпатического звена в регуляции сердечного ритма. Таким образом, несмотря на клинические признаки симпатической активации у наших пациентов, вариабельность ритма сердца значительно снижена и нарушено нормальное вегетативное обеспечение деятельности CCC.

Параметры СМАД у пациентов с тиреотоксикозом находились в пределах нормальных значений: среднее систолическое АД днем (САДд) 125,3±14,1 мм рт. ст., среднее диастолическое АД днем (ДАДд) 74,1±9,0 мм рт. ст., среднее САД ночью 118,8±15 мм рт.ст., среднее ДАД ночью 66,5±8,6 мм рт.ст.. Однако отмечено отсутствие адекватного снижения ночного давления (суточный индекс САД 4,5%) и, следовательно, повышение показателей «нагрузки давлением» в ночные часы (индекс времени САД 20% [0; 50]). Выявлены статистически значимые корреляции между состоянием тиреоидного статуса и показателями СМАД. В частности, уровень Т4своб. напрямую коррелировал с уровнями

среднего САД ( $r=0,420$ ,  $p=0,026$ ) и среднего ДАД ( $r=0,499$ ,  $p=0,006$ ) в ночное время суток, а также с индексом времени ДАДд ( $r=0,507$ ,  $p=0,004$ ). Значение ТЗсвоб. было связано с индексом времени САДд ( $r=0,495$ ,  $p=0,026$ ) и индексом времени ДАДд ( $r=0,554$ ,  $p=0,011$ ). Выявленные изменения сочетались с неблагоприятным влиянием низкого уровня ТТГ на суточный индекс ДАД ( $r=-0,415$ ,  $p=0,043$ ).

Профиль артериального давления больных тиреотоксикозом имеет специфические особенности - характеризуется повышенным пульсовым АД (ПАД). Результаты нескольких крупномасштабных исследований продемонстрировали, что ПАД может быть более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем диастолическое или систолическое АД у лиц пожилого и среднего возраста [3; 5]. По среднему пульсовому АД  $51,7 \pm 9,2$  мм рт.ст. наши пациенты относятся к 3-й группе по рекомендациям A. Venetos, что может сопровождаться увеличением фатальных событий. Найдена положительная корреляция св.Т4 и уровня среднего пульсового АД ( $r=0,406$ ,  $p=0,048$ ).

При анализе основных параметров эхокардиограммы, отражающих размеры и систолическую функцию левого желудочка, очевидных отклонений от нормы не выявлено: КДО=  $106 \pm 19,2$  мл, КСО=  $33,4 \pm 8,9$  мл, УО=  $70,2 \pm 15,8$  мл, ФВ=  $67,7 \pm 4,2\%$ , МЖП=  $10,4 \pm 1,4$  мм, ЗСЛЖ=  $11,2 \pm 1,5$  мм, ИММЛЖ=  $119 \pm 17,5$  г/м<sup>2</sup>. При проведении корреляционного анализа вышеперечисленных значений ЭхоКГ с показателями СМАД и ХМ-ЭКГ отмечены статистически значимые положительные взаимосвязи. Величина ИММЛЖ росла при повышении средн. САДд ( $r=0,809$ ,  $p=0,01$ ), средн. пульсового АД ( $r=0,738$ ,  $p=0,03$ ), показателей «нагрузки давлением» (ИндВрСАДд, ИндВрСАДн, где  $p<0,05$ ), вариабельности САДн ( $r=0,810$ ,  $p=0,01$ ) и средней ЧСС ( $r=0,747$ ,  $p=0,03$ ). Показатель фракции выброса достоверно уменьшался от ЧСС ( $r=-0,705$ ,  $p=0,03$ ). Возрастной фактор и уровень ТТГ были негативно связаны с состоянием основных объемных характеристик левого желудочка (КДО, КСО, УО, где  $p<0,05$ ) (табл. 2).

**Таблица 2**

Взаимосвязь основных параметров Эхо-КГ с показателями СМАД, ХМ-ЭКГ, возрастным фактором и уровнем ТТГ

| Сравниваемые величины      | Спирмена R | p-уров.  |
|----------------------------|------------|----------|
| Возраст & КСР              | -0,773021  | 0,008739 |
| Возраст & КДО              | -0,753803  | 0,011795 |
| Возраст & КСО              | -0,772040  | 0,008880 |
| Возраст & УО               | -0,710366  | 0,021325 |
| ВариабДАДдень & SDNN (ms)  | -0,455747  | 0,033039 |
| ВариабДАДдень & SDANN (ms) | -0,440945  | 0,039965 |
| САД сред.день & ИММЛЖ      | 0,809524   | 0,014903 |
| ИндВрСАДдень & ИММЛЖ       | 0,738095   | 0,036553 |
| СрПульсАДсуточн. & ИММЛЖ   | 0,738095   | 0,036553 |

|                       |           |          |
|-----------------------|-----------|----------|
| ИндВрСАДночь & ИММЛЖ  | 0,706599  | 0,050063 |
| ВариабСАДночь & ИММЛЖ | 0,810197  | 0,014753 |
| ТТГ & КСР             | -0,75442  | 0,018823 |
| ТТГ & КСО             | -0,81223  | 0,007819 |
| Средн.ЧСС & ФВ        | -0,705907 | 0,033579 |
| Средн.ЧСС & ИММЛЖ     | 0,747042  | 0,033177 |

Выявленные особенности позволяют предположить развивающуюся дисфункцию миокарда, в отсутствии ее клинических признаков, прогрессирование которой зависит от степени выраженности тиреотоксикоза, возраста пациента и неблагоприятных изменений суточного профиля АД и ЧСС.

Стойкое избыточное содержание тиреоидных гормонов оказывает неблагоприятное влияние на психоэмоциональную сферу [2]. При анализе шкалы тревоги Спилбергера выявлено наличие тревожных расстройств различной степени выраженности. Высокое тревожное состояние (ТС) отмечено почти у половины пациентов (46%), остальные имели низкий и умеренный уровень тревожности. Выраженная и умеренная личностная тревога (ЛТ) определялись с равной частотой. Наряду с тревожной симптоматикой у половины пациентов определялись и признаки депрессии. Согласно опроснику Бека тяжелая степень депрессии выявлена у 18% пациентов, «легкая» - у 28%. Чем выше были значения ТТГ (от 0,005 до 0,14 мМЕ/л), тем выше балл депрессивных расстройств ( $r=0,435$ ,  $p=0,005$ ). Уровни реактивной и личностной тревоги оказывали прямое влияние на некоторые показатели суточного мониторингирования артериального давления. Балл по ТС коррелировал с величиной средн.САДд ( $r=0,382$ ,  $p=0,040$ ), средн.ДАДд ( $r=0,556$ ,  $p=0,001$ ), средн.ДАДн ( $r=0,513$ ,  $p=0,005$ ), индексом времени ДАДн ( $r=0,436$ ,  $p=0,020$ ). Значение балла ЛТ было связано со средн.САДд ( $r=0,551$ ,  $p=0,001$ ), средн.САДн ( $r=0,403$ ,  $p=0,033$ ) и индексом времени ДАДн ( $r=0,426$ ,  $p=0,023$ ).

Изменения психоэмоциональной сферы способствовали вегетативному дисбалансу в регуляции сердечного ритма. Наличие положительной корреляции между ТС и SDANN ( $r=0,403$ ,  $p=0,045$ ) и обратной связи ЛТ и RMSSD ( $r=-0,568$ ,  $p=0,008$ ) свидетельствовало о повышении тонуса симпатического звена при нарастании симптомов тревоги.

## Выводы

1. У пациентов с тиреотоксикозом без клиники сердечно-сосудистой патологии имеются признаки повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний: отсутствует адекватное снижение АД ночью, увеличение АД нагрузки временем, увеличение ПАД, что коррелирует с выраженностью гиперфункции щитовидной железы.
2. У пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом снижен общий вегетативный тонус, вегетативная реактивность проявляется истощением симпатического звена.

Тревожно-депрессивные расстройства различной степени выраженности сопряжены с вегетативным дисбалансом.

3. Формирование кардиальной дисфункции с возможным развитием сердечной недостаточности, опережая появление ее клинических симптомов, сопряжено с низким уровнем ТТГ.

### **Список литературы**

1. Аметов А.С., Коншева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // Consillium medicus. – 2003. - № 3-11. – С. 1-6.
2. Антонова К.В. Тиреотоксикоз. Изменения психики. Возможности лечения // Русский медицинский журнал. - 2006. - № 13. - С. 951-955.
3. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией: роль пульсового давления и жесткости крупных артерий // Український кардіологічний журнал. – 2003. - № 5. - С. 124-130.
4. Скворцов В.В., Фомина Н.Г. Современные аспекты диагностики и лечения тиреотоксической миокардиодистрофии // Терапевт. - 2010. - № 7. - С. 18-23.
5. Benetos A., Safar M., Rudnichi A. et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population // Hypertension. – 1997. - № 30. – P. 1410-1415.

### **Рецензенты:**

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь;

Щекотов В.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.