

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Феськова Анна Александровна**

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
И ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С  
СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н. А. Я. Кравченко

Воронеж – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Артериальная гипертензия и «традиционные» факторы сердечно-сосудистого риска.....	13
1.2. Определение, этиология и классификация субклинического гипотиреоза.....	15
1.3. Эпидемиология субклинического гипотиреоза.....	17
1.4. Тиреоидный гомеостаз.....	19
1.5. Тиреоидные гормоны и сердечно-сосудистая система.....	22
1.6. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистая система...	24
1.7. Субклинический гипотиреоз и факторы риска сердечно- сосудистых заболеваний.....	29
1.8. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология.....	34
1.9. Субклинический гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца...	37
1.10. Субклинический гипотиреоз и артериальная гипертензия.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	42
2.1. Общая характеристика обследованных.....	42
2.2. Методы исследования композиции тела.....	46
2.3. Лабораторные методы обследования.....	47
2.4. Инструментальные методы исследования.....	49
2.5. Исследование психологического статуса и качества жизни.....	52
2.6. Статистическая обработка.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1. Исследование связи артериальной гипертензии с антропометрическими, гормонально-метаболическими и клинико- психологическими факторами.....	58
3.2. Корреляция показателей тиреоидного статуса с другими лабораторными и инструментальными параметрами.....	64
3.3. Сравнение клинических, лабораторных, инструментальных параметров, качества жизни и психо-эмоционального статуса у обследованных с эутиреозом и СГТ.....	74
3.4. Сравнение клинических, инструментальных, лабораторных показателей, качества жизни и психо-эмоционального статуса в группах пациентов, сформированных методом «подбора пар».....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96

ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АДФ - аденозиндифосфат  
АТПО – антитела к тиреопероксидазе  
ВОМ – внешне-ориентированное мышление  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗГТ – заместительная гормональная терапия  
ИА – индекс атерогенности  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
КДР – конечный диастолический размер  
КЖ – качество жизни  
ЛТ – личностная тревожность  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
ОБ – общий балл по шкале TAS-20  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОХС – общий холестерин  
ПАД – пульсовое артериальное давление  
ППТ – площадь поверхности тела  
САД – систолическое артериальное давление  
св. Т3 – свободный трийодтиронин  
св. Т4 – свободный тироксин  
СГТ – субклинический гипотиреоз  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СНСАД – степень ночного снижения АД  
С-РБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ССРБ-2 – стерол-связывающий регуляторный белок-2  
ССС – сердечно-сосудистая система  
СТ – ситуативная тревожность  
Т3 – трийодтиронин  
Т4 – тироксин  
ТГ – триглицериды  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТИЧ – трудность идентификации чувств  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТОЧ – трудность определения чувств  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ФК – функциональный класс  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ХС – холестерин  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности  
ХС ЛППП – холестерин липопротеинов промежуточной плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХЭТБ – холестерин-эфирный транспортный белок  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭТ – эутиреоз  
ЭхоКГ – эхокардиография  
SF-36 – Study-Short Form

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространённым и важнейшим факторам риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, о чём свидетельствуют результаты отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований (Оганов Р. Г. и др., 2012; Bromfield S. et al., 2013). В мире распространённость АГ достигает 45% (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013), в России – 44% (Бойцов С. А. и др., 2014).

В нашей стране осложнения АГ вносят наибольший вклад в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и являются причиной смертности в 49,9% случаев (Шальнова С. А. и др., 2012, Прибылов С. А. и др., 2014). Кроме того, осложнения АГ являются частой причиной временной и стойкой нетрудоспособности (Молодцов Р. Н. и др., 2014). У больных АГ значительно снижается качество жизни (Крохина Е. В., 2006; Мамонова С. Б. и др., 2014) и ухудшается психо-эмоциональный фон (Будневский А. В. и др., 2014, Скибицкий В. В. и др., 2015).

Известно, что сосудистый тонус обеспечивают вазопрессорная и вазодилатирующая системы. Однако механизмы координации систем регуляции АД до сих пор полностью не изучены. Активно изучается роль гормонов в регуляции сосудистого тонуса и патогенезе АГ (Yao X. et al., 2015; Mao Y. et al., 2016). Особый интерес представляет значение тиреоидного статуса в регуляции АД. В отдельных работах установлена взаимосвязь тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов с уровнем АД у лиц с нормальной функцией щитовидной железы (ЩЖ) (Delitala A. P. et al., 2015; Langén V. L. et al., 2015). Результаты других работ свидетельствуют об изменениях в работе сердечно-сосудистой системы (ССС) при нарушении функции ЩЖ. Из всех нарушений тиреоидного статуса наиболее распространён субклинический гипотиреоз (СГТ). Поэтому является актуальным исследование взаимосвязи субклинической гипофункции ЩЖ и

АГ и определение её влияния на сердечно-сосудистый риск и качество жизни (КЖ) пациентов.

Распространённость СГТ в зависимости от пола, возраста, региона проживания, этнической принадлежности, по данным различных исследователей варьирует от 4 до 10% в общей популяции, и от 7 до 26% среди пожилых людей (Будневский А. В. и др., 2003). В течение года от 5% до 10% случаев СГТ переходят в манифестную форму (Дедов И. И. и др., 2005; Фадеев В. В., 2013). Отсутствие явных клинических проявлений СГТ стало причиной множества дискуссий о том, является ли СГТ патологическим состоянием, требующим заместительной терапии, или лабораторным феноменом, не нуждающимся в коррекции гормональными препаратами. В ряде исследований продемонстрированы изменения в работе органов и систем организма, отклонения некоторых показателей метаболизма и благоприятное влияние терапии тиреоидными гормонами на возникшие нарушения и КЖ пациентов с СГТ. Так, наиболее чувствительными к нарушениям тиреоидного статуса оказались ССС (Вербовой А. Ф. и др., 2015; Fraczek M. M. et al., 2014) и психическая сфера (Auer J. et al., 2003; Bakiner O. et al., 2003; Parsaik A. K. et al., 2014).

Известно, что среди лиц с выявленным СГТ заболеваемость ИБС и смертность от сердечно-сосудистой патологии выше по сравнению с аналогичными показателями у лиц с эутиреоидным статусом (Агеев Ф.Т. и др. 2014). Степень риска инфаркта миокарда у лиц с СГТ не уступает таковой у курящих и страдающих сахарным диабетом (Нак А. Е. et al., 2003, Khitan Z. et al., 2015).

По результатам исследования вазодилатирующей функции эндотелия у лиц с СГТ было обнаружено снижение NO-опосредованной эндотелий-зависимой вазодилатации (Caraccio N. et al., 1999; Türemen E. E. et al., 2011; Niknam N. et al., 2016). В ряде исследований у пациентов с СГТ зарегистрированы более высокое сосудистое сопротивление и большая величина среднего артериального давления (АД) по сравнению с лицами,

имеющими эутиреоидный статус. Также у этих пациентов обнаружено снижение эластичности артериальной стенки (Dagre A. G. et al., 2005, Owen P.J.D. et al., 2006, Kwon B. J. et al., 2014).

Помимо непосредственного влияния на ССС, субклиническая гипофункция ЩЖ приводит к изменению метаболизма липидов в сторону увеличения синтеза атерогенных липопротеинов и уменьшения синтеза неатерогенных, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (Rucci E. et al., 2000; Sun X. et al., 2015). Кроме того, СГТ влечёт за собой нарушения углеводного обмена, проявляющиеся в виде инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (A Ning Y. et al., 2015).

Таким образом, ограниченность и противоречивость данных о влиянии СГТ на клиническое течение артериальной гипертензии, степень сердечно-сосудистого риска и КЖ пациентов обусловило актуальность темы диссертационного исследования.

**Цель диссертационной работы** – изучение влияния СГТ на клиническое течение АГ, суточный ритм АД, факторы сердечно-сосудистого риска, качество жизни и психологический статус больных АГ.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Изучить особенности клинической картины АГ у пациентов с СГТ.
2. Изучить влияние СГТ на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с АГ.
3. Изучить и проанализировать корреляционные связи систолического и диастолического АД с тиреоидным статусом, показателями липидного и углеводного метаболизма, водно-электролитного баланса, маркерами воспаления, с состоянием функции почек, уровнями тревожности, депрессии, алекситимии, качеством жизни пациентов с АГ.
4. Выявить и проанализировать корреляционные связи ТТГ и тиреоидных гормонов с параметрами липидного и углеводного метаболизма, водно-электролитного баланса, маркерами воспаления, с состоянием

функции почек, уровнями тревожности, депрессии, алекситимии, качеством жизни пациентов с АГ.

5. Изучить у пациентов с СГТ особенности клинической картины АГ, антигипертензивной терапии, параметров липидного и углеводного метаболизма, водно-электролитного баланса, провоспалительного статуса, функции почек, качества жизни, выраженности тревожно-депрессивных расстройств и алекситимии.

### **Новизна исследования**

В работе получены следующие основные результаты, характеризующиеся научной новизной:

- установлено наличие корреляционных связей тиреоидного статуса с параметрами липидного и углеводного метаболизма, водно-электролитного баланса, маркеров воспаления, функции почек, показателями качества жизни, уровнем тревожности, депрессии и алекситимии у пациентов с АГ;

- установлено негативное влияние субклинической гипотиреозной функции ЩЖ на клиническое течение и эффективность медикаментозной терапии АГ;

- установлено ухудшение показателей липидного и углеводного метаболизма, водно-электролитного обмена, провоспалительного статуса, функции почек, суточной динамики АД, качества жизни, усиление выраженности тревожности, депрессии и алекситимии у пациентов с АГ на фоне СГТ.

### **Практическая значимость**

Выявлены особенности клинического течения и антигипертензивной терапии АГ при сопутствующем СГТ, заключающиеся в отрицательном влиянии субклинической гипотиреозной функции ЩЖ на контроль АД, липидный и углеводный метаболизм, водно-электролитный обмен, качество жизни и психологический статус пациентов с АГ. Раннее выявление СГТ необходимо для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, изменения

тактики антигипертензивной терапии и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования могут быть использованы в работе терапевтов, кардиологов и врачей общей практики, а также включены в учебный процесс по соответствующей тематике в рамках дисциплин внутренние болезни и общая врачебная практика (семейная медицина).

**На защиту выносятся следующие положения.**

1. СГТ утяжеляет клиническое течение АГ.
2. На фоне СГТ снижается эффективность антигипертензивной терапии.
3. У пациентов с АГ на фоне субклинической гипофункции ЩЖ в большей степени снижено качество жизни и более выражены депрессия, тревожность и алекситимия.
4. Субклиническая гипофункция ЩЖ способствует потенцированию факторов сердечно-сосудистого риска.

**Достоверность и обоснованность результатов.**

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивается представительностью выборки, системностью исследовательских методик, обширным первичным материалом, тщательным количественным и качественным анализом данных, использованием современных методов математической и статистической обработки данных.

**Личный вклад автора**

Автору принадлежит значительный вклад в разработку дизайна исследования и его реализацию. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования. Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, произведён набор больных, разделение их на рандомизированные группы, осуществлено клиническое наблюдение, создана база данных обследованных, произведена статистическая обработка

клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежский области «Воронежская областная клиническая больница №1» (главный врач – к.м.н. В. А. Вериковский), бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области "Воронежская городская поликлиника № 7" (главный врач – к.м.н. А. В. Разворотнев), бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области "Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1" (главный врач – к.м.н. И. Н. Банин), БУЗ ВО «Аннинская районная больница» (главный врач – В. С. Пегарьков) и учебный процесс на кафедре факультетской терапии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А. В. Будневский).

### **Апробация результатов исследования.**

Материалы и основные положения диссертации представлены на Российской научно-практической конференции с международным участием «От функциональной разобщенности к разумной интеграции. Преемственность и взаимодействие при оказании амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи» (Курск, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015), V научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Нальчик, 2015), V Международном форуме кардиологов и терапевтов, Фонд содействия прогрессу кардиологов (Москва, 2016).

### **Апробация работы** состоялась на межкафедральном заседании кафедры

факультетской терапии и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в т.ч. 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Объём и структура диссертационной работы.**

Структура диссертационной работы включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Текст диссертации изложен на 125 страницах машинописного текста, в котором приведены 33 таблицы и 42 рисунка. Список литературы содержит 149 источников, из которых 50 отечественных и 99 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Артериальная гипертензия и «традиционные» факторы сердечно-сосудистого риска

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении нескольких десятилетий занимает одно из лидирующих мест как в структуре сердечно-сосудистой, так и в структуре общей заболеваемости (Шальнова С.А. и др., 2001). В мире распространённость АГ составляет 35% – 45% (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013). Результаты обследования, проведённого в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», показали, что в 2009 г. распространённость АГ составила 40,8% (у мужчин 36,6%, у женщин 42,9%). (Леонова М.В. и др., 2015). По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации») в 2013 г. среди лиц 25 – 65 лет распространённость АГ составляет 44%, при этом среди мужчин АГ встречается чаще, чем среди женщин (48,1 и 40,7% соответственно). Смертность от осложнений АГ в структуре смертности от ССЗ составляет 49,9% (Бойцов С.А. и др., 2014).

Несмотря на давнюю известность и высокую значимость АГ, её этиология и патогенетические механизмы до конца не изучены. АГ – это мультифакторное заболевание, в развитии которого играют роль как наследственные, так и ненаследственные факторы. Гены детерминируют функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазодилатирующую функцию эндотелия, особенности нейро-гуморальной регуляции сосудистого тонуса и особенности метаболизма (Прибылов С. А. и др., 2011). Сочетание генетической предрасположенности с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как абдоминальное ожирение, гиподинамия, чрезмерное потребление поваренной соли, хронический

психоэмоциональный стресс, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение углеводного и липидного обмена приводит к развитию АГ (Чазова И.Е. и др., 2014). Повышенное АД является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Степень сердечно-сосудистого риска при сочетании АГ с другими «традиционными» факторами изучена в многочисленных эпидемиологических исследованиях. На основании результатов этих исследований разработана шкала оценки коронарного риска (SCORE). Она позволяет рассчитать риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет на основании возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и систолического артериального давления (САД) (Conroy R. M. et al., 2003). Очевидно, что шкала SCORE охватывает не все факторы риска. Риск ССО, рассчитанный по шкале SCORE, бывает реально выше у пациентов с поражением органов-мишеней, отягощённым наследственным анамнезом, ожирением, гипергликемией (Sehestedt T. et al., 2010).

В настоящее время большое количество исследований направлено на выявление «новых» факторов, способных оказать влияние на риск развития АГ и её осложнений. Такими факторами являются С-реактивный белок (Krzesiński P. et al., 2015, Seyfeli E. et al., 2015, Cortez A. F. et al., 2016), гипергомоцистеинемия (Han L. et al., 2015), повышение уровня мочевой кислоты (Giallauria F. et al., 2016) и фибриногена (Agorasti A. et al., 2012, Rodríguez Cristóbal J. J. et al., 2012). Актуальным представляется изучение механизмов влияния гормонов щитовидной железы (ЩЖ) на риск развития АГ и её осложнений, т.к. тиреоидными гормонами осуществляется регуляция всех видов метаболизма. Возможно, минимальный дефицит тиреоидных гормонов вызывает метаболические изменения, которые могут стать основой для развития АГ или увеличить степень риска развития ССО и смерти от ССЗ (Kwon B. J. et al., 2014).

## 1.2. Определение, этиология и классификация субклинического гипотиреоза

В последнее время большой интерес проявляется к исследованию тиреоидной патологии. Частота встречаемости и последствия нарушений тиреоидного статуса делают тиреодологию одним из приоритетных направлений эндокринологии. Среди нарушений функции ЩЖ гипотиреоз занимает одну из лидирующих позиций.

Гипотиреозом называют клинический синдром, развивающийся при стойком дефиците тиреоидных гормонов (Дедов И. И. и др., 2000).

Если нарушение синтеза тиреоидных гормонов вызвано поражением ЩЖ, то гипотиреоз классифицируется как первичный, если дефицит тиреоидных гормонов связан с нарушением синтеза ТТГ гипофизом – как вторичный, если дефицит тиреоидных гормонов вызван нарушением синтеза тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом – как третичный. В случае, когда имеет место нарушение транспорта, метаболизма или действия тиреоидных гормонов, гипотиреоз называют периферическим (Вербовой А.Ф., 2015).

Первичный гипотиреоз может быть врождённым и приобретённым.

Этиологические факторы врождённого гипотиреоза:

1. Нарушение внутриутробного развития ЩЖ (гипоплазия, аплазия ЩЖ).
2. Дефицит синтеза тиреоидных гормонов у матери.
3. Дефицита аккумуляции йода ЩЖ.
4. Нарушение процесса йодирования тиреоидных гормонов.

Этиологические факторы приобретённого гипотиреоза:

1. Воспалительные заболевания ЩЖ (наиболее частое – хронический аутоиммунный тиреоидит).
2. Операции на ЩЖ.
3. Лечение радиоактивным йодом.
4. Нарушения эмбриогенеза.

5. Передозировка тиреостатиков.
6. Дефицит йода в окружающей среде.

Первичный гипотиреоз по степени тяжести может быть:

1. Латентным (субклиническим);
2. Манифестным: субкомпенсированным и декомпенсированным;
3. Тяжёлым (осложнённым).

Осложнениями первичного гипотиреоза являются миокардиодистрофия, сердечная недостаточность, выпоты в серозные полости, вторичная аденома гипофиза (Балаболкин М. И. и др. 2007).

Субклиническим гипотиреозом (СГТ) называется клинико-лабораторный синдром, характеризующийся повышенным уровнем в крови тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) (Фадеев В.В. и др., 2001).

Различают следующие уровни ТТГ (Фадеев В. В., 2013):

1. Подавленный (ТТГ менее 0,1 мЕд/л): достоверный признак избытка гормонов ЩЖ (тиреотоксикоза). Он является целевым в случае проведения тиреостатической терапии по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ.

2. Сниженный (ТТГ 0,1 – 0,4 мЕд/л): свидетельствует о высоком риске развития тиреотоксикоза.

3. Низконормальный (ТТГ 0,4 – 2,5 мЕд/л): наиболее часто встречающийся у здоровых людей диапазон, для беременных 2,5 мЕд/л – верхняя граница референсных значений (при уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л у женщин в I триместре беременности диагностируется гипотиреоз). По материалам некоторых рекомендаций это целевой уровень при проведении заместительной гормональной терапии гипотиреоза.

4. Высоконормальный (ТТГ 2,5 – 4,0 мЕд/л): является, по результатам ряда проспективных и эпидемиологических исследований, предрасполагающим фактором гипотиреоза.

5. Повышенный (ТТГ 4,0 – 10,0 мЕд/л): принято считать этот диапазон соответствующим СГТ.

6. Резко повышенный (ТТГ более 10 мЕд/л): может соответствовать как манифестному, так и субклиническому гипотиреозу.

По рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации различают лёгкое повышение ТТГ (4,0–10,0 мЕд/л) и более выраженное повышение (более 10,0 мЕд/л). Такой подход к разделению уровней ТТГ основан на выраженности неблагоприятного влияния дефицита тиреоидных гормонов на органы и системы организма, наличии или отсутствии необходимости в заместительной терапии СГТ и её эффективности.

### **1.3. Эпидемиология субклинического гипотиреоза**

Благодаря применению высокоточных методов клинико-лабораторной диагностики функции ЩЖ стало возможным выявление субклинических форм её дисфункции. В рамках многих эпидемиологических исследований изучалась распространённость заболеваний ЩЖ, в том числе и СГТ. Результаты этих исследований позволяют считать СГТ одной из наиболее распространённых форм нарушения тиреоидного статуса.

Первые данные о распространённости СГТ были получены в 1977 году в ходе одномоментного Викгемского исследования. Среди 2779 обследованных старше 18 лет СГТ выявлен у 4–5% женщин в возрасте 18–44 лет, у 8–10% женщин в возрасте 45–74 лет и у 17,4% женщин старше 75 лет. Среди мужского населения в возрасте 18 – 65 лет СГТ обнаружен у 1–3%, старше 65 лет – у 6,2% (Tunbridge W.M., at al., 1977).

По итогам Фрамингемского исследования, проведённого в 80-х годах, повышенный уровень ТТГ был выявлен у 10,3% из 2139 обследованных лиц старше 60 лет. При этом среди женщин высокий уровень ТТГ отмечался у 13,6% обследуемых, среди мужчин – у 5,7%. СГТ в 2 раза чаще

диагностировался среди женщин – в 7,7% случаев, в то время, как среди мужчин распространённость СГТ составила 3,3% (Sawin C.T. et al., 1985).

В рамках Колорадского исследования Canaris G. J. et al. (2000) было обследовано 25 862 человека. В 9,5% случаев было зафиксировано повышение уровня ТТГ, из них в 74% случаев был выявлен уровень ТТГ в пределах 5,1 – 10 мЕд/л, а в 26% – выше 10 мЕд/л. СГТ обнаружили у 9,0% обследованных.

Исследование NHANES-3 (National Health and Nutrition Examination Survey), проведённое Hollowell J. G. et al. (2000), продемонстрировало распространённость гипотиреоза среди 17 353 жителей США в возрасте старше 12 лет. Наблюдался рост уровня ТТГ с увеличением возраста обследуемых, при этом у представителей чернокожей расы уровень ТТГ был выше. СГТ был выявлен у 4,3% обследованных. В когорте лиц 70 – 79 лет СГТ чаще встречается у белых (у 4% женщин и у 6% мужчин), чем у чернокожих (2% мужчин и 3% женщин) американцев.

В результате исследования EPIC-Norfolk (обследовано 11554 человека в возрасте 45 – 79 лет) СГТ был выявлен у 8,8% из 6348 обследованных женщин и у 4,6% из 5206 обследованных мужчин (Boekholdt S.M. et al., 2010).

Распространённость СГТ отличается в районах с йодным дефицитом и в районах с нормальным или повышенным потреблением йода. Этому явлению было посвящено несколько работ отечественных и зарубежных авторов. В г. Москве, являющимся регионом лёгкого йоддефицита, среди 260 пациентов домов престарелых дисфункция ЩЖ была выявлена у 11,2%. Из лиц с нарушениями тиреоидного статуса в 5,8% случаев был выявлен СГТ. (Фадеева В., Захарова С., 2004). В регионах с повышенным потреблением йода распространённость СГТ оказалась большей по сравнению с йоддефицитными регионами. По данным Vanderpump M. P. (2005), в Исландии СГТ выявлен у 18% населения, в Венгрии – у 24% населения, проживающего в регионах с избыточным потреблением йода. В рамках

исследования распространённости йоддефицитных заболеваний среди населения Китая обнаружено, что максимальная распространённость СГТ – 20,09% – зарегистрирована в регионах с повышенным потреблением йода, а минимальная – 2,25% – в йоддефицитных регионах. В регионах с нормальным потреблением йода СГТ выявлен у 10,41% населения. Кияев А. В. и др. (2015) при исследовании влияния избыточного потребления йода на распространённость тиреоидной патологии в Свердловской области установил, что в регионе с повышенным йодпотреблением распространённость СГТ среди взрослого населения составляет 22%, в то время как в регионе с нормальным потреблением йода – 6%.

На основании данных эпидемиологических исследований можно заключить, что распространённость СГТ возрастает с увеличением возраста обследуемых и среди женщин значительно больше, чем среди мужчин (Будневский и др., 2003; Дробышева Е. С. и др., 2014). Актуальность проблемы также связана с тем, что у 5 – 15% субклиническая гипотиреозная функция ЩЖ в течение года переходит в манифестную (Петунина Н. А, 2008).

#### **1.4. Тиреоидный гомеостаз**

ЩЖ синтезирует тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Т3 синтезируется примерно в 10 раз меньше, чем Т4. В крови тиреоидные гормоны находятся в связанном с белками плазмы состоянии. Известно два белка плазмы, связывающих гормоны ЩЖ: тироксин-связывающий глобулин и тироксин-связывающий преальбумин. Биологический эффект оказывают свободные гормоны. Свободная фракция Т3 больше по сравнению со свободной фракцией Т4 вследствие того, что трийодтиронин обладает меньшим, чем тироксин, сродством к белкам плазмы. Из общего количества Т3 только 5 – 10% синтезируется ЩЖ, остальное количество образуется из Т4 в периферических тканях с участием йодтиронин-селено-дейодиназной ферментной системы, которая обеспечивает дейодирование тироксина. В

настоящее время известно три типа дейодиназ: D1, D2 и D3. В различных тканях преобладает какой-либо один тип дейодиназ. Дейодиназа D1 экспрессируется преимущественно в клетках печени и почек, D2 – в клетках центральной нервной системы, висцеральной жировой, костной ткани, а также в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, экспрессия D3 происходит на эмбриональном этапе развития. Посредством дейодиназы D1 образуется около 30 – 40% нетиреоидного T3, посредством дейодиназы D2 – 60 – 70%. Внутри клетки тиреоидные гормоны связываются с мембранными, митохондриальными и ядерными рецепторами тиреоидных гормонов. Известные изоформы рецепторов тиреоидных гормонов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Изоформы рецепторов тиреоидных гормонов

Изоформа рецепторов тиреоидных гормонов	К какому гормону чувствителен	Необходимость в конверсии T4 в T3	Локализация
TRa –	Чувствительность к T4 и T3 одинакова	Нет	В митохондриях и мембранах клеток
TRb1 –	Более чувствителен к T3	Есть	В ядре клеток органов, высокочувствительных к действию тиреоидных гормонов: (печени, почек, миокарда, скелетных мышц, лёгких и кишечника).
TRb2 –	Более чувствителен к	Есть	В ядре клеток органов, умеренно чувствительных

	Т3		к действию тиреоидных гормонов (головной мозг). Играют важную роль в регуляции синтеза и секреции ТТГ по принципу отрицательной обратной связи.
--	----	--	--

Следствием активации тиреоидных рецепторов является усиление транскрипции генов транспортных АТФаз, в частности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФазы; рецепторных генов, например,  $\beta$ -адренорецепторов, рецепторов к ЛПНП; генов лабильных белков клетки: лёгких цепей миозина, ферментов гликолиза и липолиза.

Физиологические эффекты, вызываемые тиреоидными гормонами, различны в органах и тканях. Они реализуются за счет метаболических эффектов.

Метаболические эффекты тиреоидных гормонов (Вербовой А. Ф., 2015):

1. Калоригенный эффект за счёт увеличения утилизации кислорода в митохондриях.
2. Стимуляция синтеза белков путём активации генетического аппарата клетки и повышения проницаемости мембран клетки для аминокислот.
3. Гипергликемический эффект за счёт активации гликогенолиза, снижения интенсивности гликонеогенеза и увеличения проницаемости мембраны клеток для глюкозы.
4. Гиперинсулинемия за счёт повышения концентрации глюкозы в крови.
5. Липолитический и гиперхолестеринемический благодаря усилению синтеза и экскреции холестерина.

## 1.5. Тиреоидные гормоны и сердечно-сосудистая система

Как было упомянуто в п. 1.3., в кардиомиоцитах обнаружена дейодиназа D2, однако убедительные данные о том, что в кардиомиоцитах происходит образование T3 из T4 в настоящее время отсутствуют. Ряд авторов считает, что функциональное состояние кардиомиоцитов определяется в большей степени сывороточным T3, т. е. трийодтиронином тиреоидного происхождения. Каков механизм проникновения T3 через мембрану кардиомиоцита, к настоящему времени изучено недостаточно. Имеются данные о наличии специфических транспортных белков для T3. Тиреоидные гормоны реализуют эффект по нескольким механизмам: 1) взаимодействие с ядерными рецепторами и генетическим аппаратом кардиомиоцитов; 2) взаимодействие с внеядерными рецепторами клеточной мембраны, эндоплазматического ретикулума и митохондрий клеток миокарда; 3) непрямым влиянием путём активации синтеза  $\beta$ -адренорецепторов в сердечной мышце (Fraczek M.M., Łacka K., 2014).

Трийодтирони, воздействуя на ядерные рецепторы, способствует увеличению синтеза  $\alpha$ -изоформы тяжёлой цепи миозина, обладающей большей по сравнению с  $\beta$ -изоформой, АТФазной активностью и сократительной способностью, а также  $\text{Ca}^{2+}$ -активированной АТФазы, обеспечивающей возвращение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазмы обратно в саркоплазматический ретикулум. Скоростью обмена  $\text{Ca}^{2+}$  определяется систолическая сократительная функция и диастолическая релаксация миокарда. Таким образом, влияя на синтез изоформ миозина и транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоците, тиреоидные гормоны осуществляют регуляцию систолической и диастолической функции миокарда. Помимо прямого действия на генетический аппарат, тиреоидные гормоны регулируют функции миокарда опосредованно путём активации синтеза  $\beta$ -адренорецепторов. Плотность этих рецепторов увеличивается, что приводит к повышению чувствительности миокарда к катехоламинам и, следовательно,

к увеличению ЧСС, пульсового давления и минутного объема сердца (Dillmann W.H., 1990).

Эффекты ядерных механизмов регуляции функций миокарда тиреоидными гормонами можно наблюдать через несколько часов, в то время как внеядерные механизмы реализуются в течение 30 минут – 2 часов. При взаимодействии Т3 и Т4 с внеядерными рецепторами митохондрий и саркоплазматического ретикулула, тиреоидные гормоны поддерживают нормальное функциональное состояние кардиомиоцитов путём увеличения потребления кислорода, ускорения поглощения АДФ митохондриями, увеличения активности ферментов дыхательной цепи и увеличения уровня свободного  $Ca^{2+}$ . Тиреоидные гормоны также увеличивают активность  $Na^+/K^+$ -АТФазы, способствуя усилению транспорта  $K^+$  в кардиомиоцит. Имеются сведения о способности тиреоидных гормонов влиять на натриевые, калиевые и кальциевые каналы, изменяя при этом внутриклеточное содержание калия и кальция и усиливая инотропный, хронотропный, дромотропный и батмотропный эффекты (Sehestedt T. et al. 2010).

Установлено влияние тиреоидных гормонов на периферическую гемодинамику. Гормоны ЩЖ способны оказывать прямое действие на гладкомышечные клетки сосудов, вызывая их расслабление. Трийодтиронин способствует выходу  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулула в саркоплазму миоцита, ингибирует взаимодействие комплекса  $Ca^{2+}$ -кальмодулин с киназой лёгкой цепи миозина, блокируя тем самым сокращения гладкомышечной клетки. Кроме этого тиреоидные гормоны увеличивают синтез оксида азота (II) эндотелиоцитами. В результате снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), диастолическое и среднее артериальное давление. Следствием снижения ОПСС является увеличение синтеза ренина и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Увеличение концентрации альдостерона способствует задержке  $Na^+$  и увеличению объема циркулирующей крови. В юкстагломерулярном аппарате вследствие снижения ОПСС активируется

синтез эритропоэтина, что приводит к увеличению массы эритроцитов в крови. В совокупности эти изменения приводят к увеличению массы циркулирующей крови, увеличению сердечного выброса и скорости кровотока в условиях, требующих повышенной метаболической активности организма (Delitala A.P. et al., 2015).

Таким образом, тиреоидные гормоны, реализуя геномные и внегеномные механизмы регуляции деятельности миокарда и периферической гемодинамики, модулируют работу сердечно-сосудистой системы.

### **1.6. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистая система**

Учитывая роль тиреоидных гормонов в поддержании адекватного потребностям организма функционального состояния сердечно-сосудистой системы, становится очевидным, что любое изменение тиреоидного статуса влечёт за собой нарушения работы системы кровообращения. Ряд авторов полагает, что минимальный дефицит тиреоидных гормонов оказывает значимое влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии только у лиц, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска. СГТ при этом выступает не как самостоятельный фактор риска, а как фактор, усиливающий действие других имеющихся факторов. В связи с этим становится актуальным изучение механизма структурно-функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе при субклинической гипофункции ЩЖ. Каким образом минимальный дефицит тиреоидных гормонов влияет на течение сердечно-сосудистой патологии, до сих пор является предметом дискуссионным.

К настоящему времени накоплена достаточно большая доказательная база, демонстрирующая патогенетические механизмы отклонений в работе ССС при ЩЖ. Незначительная на первый взгляд нехватка тиреоидных гормонов изменяет как функциональное состояние миокарда, так и периферическую гемодинамику.

G. Brenta et al. в 2001 году с применением радионуклидной вентрикулографии исследовали диастолическую функцию миокарда у 10 пациентов с СГТ и её изменения на фоне 6-месячной терапии L-тиоксином. Время пикового заполнения – показатель, характеризующий диастолическую функцию желудочков, – у пациентов с субклинической функцией ЩЖ было больше, чем у пациентов с эутиреозом. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) способствовала уменьшению времени пикового заполнения и, следовательно, улучшению диастолической функции миокарда. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о нарушении диастолической функции миокарда при СГТ.

M. R. Zile (2002) полагает, что изолированную диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка можно считать неблагоприятным прогностическим фактором, т. к. в общей популяции она ассоциирована с более высокой смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Изменение не только диастолической, но и систолической функции миокарда были выявлены F. Monzani et al. (2001). У 20 обследованных с СГТ методами доплеровского исследования и ультразвуковой видеоденситометрии оценивалось структурное и функциональное состояние миокарда до и после назначения ЗГТ. В группе пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ выявлены более высокий индекс систолической вариации для межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (показатель систолической функции миокарда) и удлинение периода изоволюмического расслабления (показатель диастолической функции миокарда), чем в группе пациентов с эутиреоидным статусом. Десять пациентов и группы СГТ в течение 12 месяцев получали L-тироксин, 10 пациентов – плацебо. При исследовании систолической и диастолической функции миокарда у пациентов с СГТ, получавших ЗГТ, наблюдалась положительная динамика определяемых показателей. У пациентов, получавших плацебо динамики не отмечалось.

J.J. Staub et al. (1992) оценивали степень риска атеросклероза и ишемической болезни сердца у пациентов с СГТ (n=69), манифестным гипотиреозом (n=17) и эутиреозом (n=52). Систолическая функция миокарда оценивалась по методике Weissler (параллельная регистрация ЭКГ, фонокардиограммы и каротидной пульсации). В сравнении с контрольной группой статистически значимые различия показателей систолической функции сердца отмечались лишь при манифестной гипофункции ЩЖ. Среди пациентов группы СГТ и группы сравнения статистически значимой разницы параметров систолической функции миокарда не выявлено.

R. Arem et al. (1996) при изучении систолической и диастолической функций миокарда методом доплерографии не выявили статистически значимых различий между группой пациентов с СГТ и группой пациентов с эутиреоидным статусом.

Однако позднее другие авторы подтвердили нарушение систолической функции миокарда. В частности, F. Monzani et al. (2001) с применением доплерографии и ультразвуковой видеоденситометрии исследовали систолическую и диастолическую функции миокарда у 20 лиц с СГТ. По сравнению с контрольной группой у пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ авторы обнаружили статистически значимое увеличение времени изоволюмической релаксации и уменьшение индекса циклической вариации миокарда левого желудочка. F. Aghini-Lombardi et al. (2006) оценивая сократительную способность миокарда методом доплерографии, отметили статистически значимое утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, увеличение конечного систолического размера, соотношения «время пресистола/время систолы» левого желудочка и удлинение периода изоволюмического сокращения в группе лиц с СГТ, состоящей из 24 обследуемых, по сравнению с контрольной группой, включающей также 24 пациента. F. A. Oner et al. (2011) получили аналогичные данные. В группе лиц с СГТ, включающей 27 пациентов, доплерографические и эхокардиографические показатели систолической и

диастолической функции миокарда оказались хуже по сравнению с контрольной группой, состоящей из 22 пациентов.

В. В. Скибицкий и др. (2011) при изучении структурно-функциональных особенностей миокарда ЛЖ у женщин с АГ и метаболическим синдромом на фоне гипофункции ЩЖ выявили более выраженные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) у женщин с гипотиреозом. Авторы также установили, что при сочетании АГ, метаболического синдрома и гипотиреоза достоверно чаще встречается концентрическая ГЛЖ.

Т.к. гормоны ЩЖ участвуют в регуляции тонуса сосудов, при минимальном дефиците тиреоидных гормонов наблюдаются изменения тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки и нарушение процесса вазодилатации, обусловленной функциональным состоянием эндотелия. S. Taddei et al. (2003) исследовали эндотелиальную функцию у 14 пациентов с СГТ путём определения степени дилатационного ответа на введение ацетилхолина, медиатора эндотелий-зависимой вазодилатации, до и после внутривенного введения N-монометил-L-аргинина (LMMNA), являющегося ингибитором синтеза NO. Критерием оценки дилатационного ответа в исследовании служила скорость кровенаполнения области плеча по результатам плетизмографии. В группе пациентов с СГТ в ответ на введение ацетилхолина скорость кровенаполнения оказалась меньшей по сравнению с контрольной группой (n=28) и до, и после введения LMMNA. В ходе исследования у пациентов с СГТ введение LMMNA не оказывало дополнительного ингибирующего эффекта, что позволило сделать вывод об опосредованности эндотелиальной дисфункции дефектом синтеза NO. N. Caraccio et al. (1999) при исследовании NO-опосредованной эндотелий-зависимой вазодилатации обнаружил значительное её снижение у лиц с СГТ по сравнению с контрольной группой. Türemen E. E. et al. (2011) сделали аналогичный вывод при изучении эндотелий-зависимой вазодилатации у 37

лиц с СГТ и 23 лиц с эутиреозом. Авторы также наблюдали увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) в группе СГТ.

Результаты ряда исследований демонстрируют увеличение сосудистого сопротивления и более высокое значение среднего артериального давления у лиц с СГТ, не страдающих артериальной гипертензией, по сравнению с пациентами с нормальной функцией ЩЖ. A. Ripoli et al. (2005) подтвердили повышение системного сосудистого сопротивления у 30 пациентов с СГТ (ТТГ  $8,7 \pm 3,7$  мЕд/л) по сравнению с группой из 20 здоровых обследуемых с использованием компьютерного магнитного резонанса.

СГТ способствует также снижению эластичности стенки артерий. Это заключение сделали Dagne A. G. et al. (2005) при исследовании свойств артериальной стенки у 35 пациентов с различным уровнем ТТГ. Обследуемые были разделены на 3 группы: в 1-ую группу ( $n=12$ ) вошли пациенты с уровнем ТТГ  $< 2$  мЕд/л, во 2-ую ( $n=11$ ) – с уровнем ТТГ  $2,01-4,0$  мЕд/л и в 3-ю ( $n=12$ ) – с уровнем ТТГ  $> 4$  мЕд/л. Авторы отметили отрицательную корреляцию между уровнем ТТГ и величиной САД, пульсового АД и скоростью распространения пульсовой волны. Owen P.J.D. et al. (2006) зарегистрировали статистически значимо больший градиент нарастания давления в центральном сосуде во время систолы и меньшую скорость распространения пульсовой волны в группе лиц с СГТ ( $n=19$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n=10$ ), что свидетельствует о повышении жёсткости артериальной стенки при СГТ. Скорость распространения пульсовой волны также тесно связана с жесткостью стенки артерии, а её уменьшение является одним из признаков атеросклероза.

Возможные патогенетические аспекты АГ у больных первичным СГТ изучали Мазур Е. С. и др. (2012). Для оценки роли тиреоидных гормонов в регуляции сосудистого тонуса 49 пациентам с АГ и СГТ проводилась коррекция тиреоидного статуса L-тироксидом в течение 3 месяцев. Авторы отметили, что при достижении эутиреоза происходит статистически значимое снижение АД и сосудистого сопротивления. Повышенное

сосудистое сопротивление они связывают с увеличением объёма внеклеточной жидкости и отёком сосудистой стенки, степень которых уменьшается на фоне заместительной гормональной терапии L-тироксином.

### **1.7. Субклинический гипотиреоз и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Помимо прямого влияния на миокард и сосудистую стенку, минимальный дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменениям липидного и углеводного обмена, а также изменяет в неблагоприятную сторону течение некоторых заболеваний, относящихся к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, сахарного диабета, метаболического синдрома).

Многие авторы по результатам исследований нарушений обмена липидов при дефиците гормонов щитовидной железы делают вывод, что дислипидемия при гипотиреозе характеризуется увеличением концентрации в крови атерогенных липопротеинов и уменьшением концентрации антиатерогенных липопротеинов.

Дефицит тиреоидных гормонов изменяет метаболизм холестерина (ХС) в печени в сторону увеличения синтеза липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП). Участие тиреоидных гормонов в метаболизме липидов заключается в: 1) эффективном использовании липидных субстратов гепатоцитами, 2) увеличении синтеза и мобилизации триглицеридов (ТГ) жировой ткани; 3) увеличении концентрации незатерифицированных жирных кислот в крови; 4) увеличении активности печёночной липазы. Хорошо изучен патогенез дислипидемии при гипотиреозе. Он связан как с изменением экспрессии генов рецепторов ЛПНП, так и с нарушением обмен эфиров ХС между липопротеинами.

Внутриклеточное содержание ХС по принципу отрицательной обратной связи осуществляет регуляцию экспрессии рецепторов ЛПНП

опосредованно стерол-связывающим регуляторным белком-2 (ССРБ-2). Тиреоидные гормоны активируют ССРБ-2, что приводит к активации АпоВ и АпоЕ-рецепторов липопротеинов. Дефицит гормонов ЩЖ приводит к уменьшению количества рецепторов ЛПНП в печени, вследствие этого уменьшается печёночная экскреция ХС и повышается уровень ЛПНП и ЛПОНП (Shin D.-J. at al., 2003). Кроме того, недостаток тиреоидных гормонов снижает активность печёночной липазы, гликопротеида, способствующего ремоделированию липопротеинов в гепатоцитах, нарушая, таким образом превращение ЛПОНП в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а ЛППП в свою очередь в липопротеины высокой плотности (ЛПВП) (Zambon A. at al., 2003). В результате снижения активности печёночной липазы нарушается утилизация сывороточных остаточно-подобных частиц. Помимо печёночной липазы при гипотиреозе также угнетается активность холестерин-эфирного транспортного белка (ХЭТБ), плазменного белка, обеспечивающего обмен эфиров ХС между липопротеинами, что приводит к нарушению обратного транспорта ХС (Tan K.C. at al., 1998).

При СГТ достаточно часто наблюдается изменение липидного спектра, сходного с таковым при клинически выраженном гипотиреозе. G. J. Canaris et al. (2013) дислипидемию при СГТ характеризуют как промежуточную («an intermediate state») между манифестным гипотиреозом и эутиреоидным статусом и допускают, что её патогенез аналогичен механизму нарушения обмена липидов при манифестном гипотиреозе. Установлено, что от 1 до 11% пациентов с дислипидемией страдают СГТ, последствия влияния субклинической гипофункции ЩЖ на уровень липидов в сыворотке крови менее ясны. Т. к. уровень Т3 и Т4 при СГТ находится в пределах референсных значений, нарушения липидного обмена могут быть вызваны их дефицитом на уровне периферических тканей. Некоторые исследователи связывают возникновение при СГТ симптомов, характерных для

манифестного гипотиреоза, при нормальном количестве Т3 и Т4 в крови именно с дефицитом тиреоидных гормонов в периферических тканях.

Пристальное изучение проблемы нарушения обмена липидов при СГТ началось относительно недавно. В 90-х годах по итогам ряда исследований установлено повышение уровня ОХС и ЛПНП и снижение уровня ЛПВП в группе лиц с СГТ по сравнению с контрольной группой. J. J. Staub et al. (2002) оценивали липидный профиль у женщин с манифестным (17 человек) и субклиническим (69 человек) гипотиреозом. Для контроля была сформирована группа из 52 человек с эутиреоидным статусом. В группе СГТ частота выявления повышенного уровня ЛПНП и апопротеина А была значительно выше по сравнению с контрольной группой (42,9% против 11,4%), но в группе манифестного гипотиреоза наблюдалось более выраженное увеличение общего холестерина (ОХС), ТГ, апопротеина А. Схожие данные были получены в исследовании, проведённом в Австралии. J. P. Walsh et al. (2005) провели обследование 2108 человек, у 119 из которых был выявлен СГТ. У пациентов с СГТ уровень ОХС статистически значимо отличался от показателей липидного профиля у лиц с эутиреозом и составил  $6,3 \pm 1,3$  ммоль/л и  $4,1 \pm 1,2$  ммоль/л соответственно, в то время как у лиц с эутиреозом концентрация ОХС не превышала 6,0 ммоль/л, а ЛПНП 4,5 ммоль/л. Аналогичные результаты были выявлены в 2010 году в Японии при изучении дислипидемии у 830 лиц (97 мужчин и 733 женщин), страдающих тиреоидитом Хашимото. Пациенты в возрасте 18 – 89 лет по данным исследования тиреоидного статуса были разделены на группы: лица с тиреотоксикозом (100 человек), эутиреозом (426 человек), СГТ (79 человек) и манифестным гипотиреозом (225 человек). В результате исследования была выявлена отрицательная корреляция уровня ТТГ и ЛПНП. Уровень ЛПНП был значительно выше в группе лиц с манифестным гипотиреозом по сравнению с другими группами. В группе АГ+СГТ по сравнению с группой АГ+ЭТ значения ЛПНП было несколько выше. Во многих исследованиях за период с 2000 по 2013 год, посвящённых изучению факторов сердечно-

сосудистого риска у лиц различных популяций, страдающих СГТ, также выявлено увеличение уровня ОХС и ЛПНП и уменьшение уровня ЛПВП. Z. Canturk et al. (2003) оценивали риск развития атеросклероза у женщин с СГТ. В исследовании принимали участие 36 женщин с СГТ и 30 с эутиреоидным статусом. В группе СГТ уровень ОХС и ЛПНП превышал референсные значения. Исследователи сделали вывод, что СГТ увеличивает риск развития атеросклероза. Крупномасштабное исследование, проведённое в Корее, продемонстрировало распространённость СГТ среди населения и зависимость показателей липидного профиля от уровня ТТГ. С. Н. Jung et al. (2003) установили у лиц с СГТ повышенный уровень ОХС и ЛПНП ( $201,9 \pm 39,9$  мг/дл и  $123,7 \pm 31,5$  мг/дл). Pyati Anand et al. (2012) обнаружил в результате обследования 30 женщин с СГТ статистически значимое повышение уровня ОХС, ТГ и ЛПНП по сравнению с контрольной группой. По результатам исследования EPIC-Norfolk (2007 – 2010гг.) выявлено значительное повышение уровня ОХС, ЛПНП и ТГ среди женщин с СГТ по сравнению с женщинами с эутиреозом (Boekholdt S. M. et al., 2010). Среди мужчин с СГТ отклонения показателей липидного профиля были незначительными. S. Tognini et al. (2012) изучали гендерные и возрастные различия в уровнях ТТГ и их влияние на обмен липидов. Результаты исследования показали, что при СГТ дислипидемия более выражена у женщин, чем у мужчин.

Следует отметить, что для коррекции дислипидемии при СГТ назначение гипохолестериновой диеты и гиполипидемических средств может оказаться недостаточным. Однако, заместительная терапия L-тироксина приводит к существенному увеличению эффективности гиполипидемической терапии.

Помимо участия в липидном обмене, тиреоидные гормоны осуществляют регуляцию углеводного обмена. Гормоны ЩЖ путём влияния на экспрессию генов белков, участвующих в гликолизе и осуществляющих транспорт глюкозы, в периферических тканях оказывают действие, сходное с

эффектами инсулина. Т4 и Т3 индуцируют синтез белка-транспортёра глюкозы ГЛЮТ-4, который увеличивает базальный и инсулинстимулированный транспорт глюкозы. В ряде исследований были изучены особенности углеводного обмена у пациентов с СГТ. В нескольких работах была выявлена инсулинорезистентность. Так, Maratou E. et al. (2009) при сравнении показателей обмена углеводов обнаружили статистически значимое различие индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в группах манифестного гипотиреоза (n=12), СГТ (n=13) и эутиреоза (n=21):  $1,97 \pm 0,22$ ;  $1,99 \pm 0,13$  и  $1,27 \pm 0,16$  соответственно. Vyakaranam S. et al. (2014) выявили более высокий индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у 30 пациентов с СГТ по сравнению с 30 пациентами с эутиреозом ( $2,03 \pm 0,95$  против  $1,05 \pm 0,45$ ,  $p < 0,01$ ). Yang N. et al. (2015) оценивали показатели инсулинорезистентности у 102 пациентов с СГТ и 78 пациентов с манифестным гипотиреозом в сравнении с 90 обследуемыми с эутиреоидным статусом. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR в группе манифестного гипотиреоза составил  $1,99 \pm 0,57$ , СГТ –  $1,6 \pm 0,52$ , эутиреоза –  $1,25 \pm 0,31$ . В каждом случае различия статистически значимы:  $p < 0,001$ . Несмотря на развитие инсулинорезистентности, у пациентов с сахарным диабетом при СГТ гипергликемия развивается достаточно редко вследствие сниженной утилизации глюкозы в тканях и угнетения глюконеогенеза в гепатоцитах. В связи с этими изменениями на фоне субклинической гипофункции ЩЖ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа повышается риск гипогликемии и возникает необходимость коррекции дозы инсулина, а у пациентов с сахарным диабетом 2 типа труднее достигается контроль уровня гликемии, что приводит к повышению риска микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний.

## 1.8. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология

Не подлежит сомнению, что СГТ оказывает негативное влияние на метаболизм и работу органов и систем организма. Несмотря на то, что изучению механизмов влияния гормонов ЩЖ на систему кровообращения посвящено достаточно большое количество исследований, крупные эпидемиологические исследования, отражающие связь субклинических нарушений функции ЩЖ с риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, немногочисленны и результаты некоторых из них весьма противоречивы. Одним из первых исследований, продемонстрировавших и распространённость СГТ в популяции, и зависимость распространённости сердечно-сосудистой патологии от тиреоидного статуса, было Викгемское исследование. Tunbridge W.M. et. al. (1977) при первоначальном анализе результатов не выявили какого-либо, в т. ч. и отрицательного, влияния аутоиммунного тиреоидита на течение заболеваний ССС. Спустя 20 лет Vanderpump M. P. et. al. (1996), анализируя связь СГТ и риска ИБС, также не обнаружили увеличения риска ИБС у обследуемых с СГТ. Однако Роттердамское исследование, охватившее 1149 женщин в возрасте  $69,0 \pm 7,5$  лет, продемонстрировало более высокую распространённость атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у лиц с СГТ. А. Е. Нак et al. (2000) утверждают, что риск атеросклероза аорты у лиц с субклинической гипофункцией ЩЖ в 1,7 раза выше по сравнению с лицами с эутиреозом, а степень риска инфаркта миокарда при СГТ сопоставима с риском инфаркта миокарда при сахарном диабете и курении. Такие противоречивые данные могут быть обусловлены различиями в поло-возрастной структуре обследуемых, наличием или отсутствием у них сердечно-сосудистых заболеваний, уровнем ТТГ. Следует также отметить, что Tunbridge W.M. et. al. и Vanderpump M. P. et. al. ассоциировали риск ССЗ и ССО с уровнем антител к ткани ЩЖ, а А. Е. Нак et al. – с уровнем ТТГ. В 2010 году результаты Викгемского исследования были вновь проанализированы, но уже с учётом ТТГ. Razvi S.

et al. (2010) по итогам 20-летнего наблюдения сделали вывод о том, что СГТ увеличивает риск ИБС в 1,76 раз и смертность от ССЗ в 1,79 раза.

Walsh J.P. et al. (2005) в рамках исследования Busselton Health Study изучали риск возникновения сердечно-сосудистой патологии и смертности от ССЗ у лиц с субклиническими формами дисфункции ЩЖ. В 1981 году у 2108 обследуемых, не имеющих ССЗ, определяли уровень ТТГ и свободного Т4. По результатам исследования тиреоидного статуса СГТ выявлен у 119 участников, субклинический гипертиреоз – у 39, эутиреоз – у 1906. В 2001 году авторы исследования оценили частоту развития ИБС и смертность от ССЗ в каждой группе обследуемых. По результатам исследования в группе СГТ количество кардиоваскулярных событий составило 33, количество смертельных исходов от ССЗ – 21, что в обоих случаях превысило прогнозируемые (14,7 и 9,5 случаев соответственно). Результаты исследования демонстрируют более высокий риск развития ССЗ и ССО с учётом «традиционных» факторов риска в группе СГТ и позволяют считать субклиническую гипофункцию ЩЖ самостоятельным фактором, предрасполагающим к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Mya M. M. et al. (2003) оценивали распространённость ИБС у 280 обследуемых, из которых у 18 пациентов диагностирован СГТ, у 18 – манифестный гипотиреоз, у 13 – субклинический тиреотоксикоз, у 231 – эутиреоидный статус. В группе пациентов с СГТ ИБС встречалась у 56% обследуемых (10 человек), в группе пациентов с манифестным гипотиреозом – у 50% (9 человек), в контрольной группе – у 16% (38 человек). Различия в распространённости ИБС между группами статистически значимо:  $p < 0,001$  между группами пациентов с СГТ и эутиреозом,  $p < 0,005$  между группами пациентов с манифестным гипотиреозом и эутиреозом и  $p < 0,05$  между группами пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Авторы заключили, что ИБС более распространена среди лиц с СГТ по сравнению с лицами с эутиреоидным статусом.

Накопленные данные демонстрируют более высокую распространённость сердечно-сосудистой патологии и неблагоприятный прогноз заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с сопутствующей субклинической гипofункцией щитовидной железы. Метаанализ 15 проспективных исследований, проведённый Razvi S. et al. (2008) и охвативший 26491 человека с эутиреозом и 2531 человека с СГТ, демонстрирует увеличение риска ССЗ, распространённости ИБС и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СГТ моложе 65 лет. При этом среди женщин с субклинической гипofункцией ЩЖ распространённость ИБС выше, чем у мужчин, а среди лиц старше 65 лет заболеваемость ИБС статистически значимо не различается у лиц с СГТ и эутиреозом.

Схожие результаты были получены Ochs N. et al. (2008) при метаанализе данных 12 проспективных исследований, в рамках которых было обследовано 14 449 человек.

Rodondi N. et al. (2010) проанализировали результаты 11 проспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 55287 участников. Авторы сделали вывод, что риск развития и смертность от ИБС положительно коррелирует с уровнем ТТГ. Смертность от ИБС статистически значимо выше при высоких уровнях ТТГ, в особенности при значениях ТТГ более 7 мЕд/л, а риск развития ИБС у лиц, не имеющих на момент обследования сердечно-сосудистой патологии, увеличивается при уровнях ТТГ, превышающих 10 мЕд/л.

Collet T. H. et al. (2014) были проанализированные данные 38 274 человек (средний возраст составил 55 лет), из них у 1691 обследуемого выявлен СГТ, за период с 1950 по 2011гг. с целью сравнения риска ИБС у лиц с СГТ и оценки зависимости развития сердечно-сосудистых событий и уровня антител к тиреопероксидазе (АТПО). По результатам анализа авторы заключили, что смертность от ИБС и риск ССЗ положительно коррелирует с уровнем ТТГ – среди лиц с эутиреоидным статусом смертность от ИБС ниже, чем среди лиц с субклинической гипofункцией ЩЖ, в то время как уровень

АТПО (показателя активности хронического аутоиммунного тиреоидита, одной из наиболее частых причин СГТ) не влиял ни на заболеваемость ССЗ, ни на смертность от ИБС, ни на риск сердечно-сосудистых событий у всех обследованных.

### **1.9. Субклинический гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца**

Достаточно большое количество эпидемиологических исследований показало, что ИБС более распространена среди обследуемых, чей тиреоидный статус соответствует определению субклинического гипотиреоза. Результаты этих исследований демонстрируют также более высокий риск развития ССЗ у лиц с субклинической гипофункцией ЩЖ. При этом исследования, посвящённые изучению особенностей клинической картины и течения кардиоваскулярной патологии, малочисленны, а результаты их противоположны.

Так, Fiarresga A. J. et al. (2009) при оценке степени коронарного атеросклероза как этиологического фактора ИБС не выявили зависимости между количеством поражённых коронарных артерий и концентрацией ТТГ. Из 354 обследуемых у 26 был выявлен СГТ. По результатам коронароангиографии среди лиц с эутиреоидным статусом однососудистое поражение диагностировано у 6,3%, среди лиц с СГТ – у 29,5% ( $p=0,051$ ), двухсосудистое – у 12,5% и 13,4% соответственно ( $p=0,892$ ); трёхсосудистое – у 9,4% и 9,9% соответственно ( $p=0,919$ ). При этом отсутствие признаков коронарного атеросклероза обнаружено у 62,4% обследуемых с эутиреоидным статусом и у 45,3% с СГТ, что также не является статистически значимым различием ( $p=0,064$ ).

Противоположные результаты получили в ходе похожего исследования Ling Y. et al. (2015). Авторами была оценена распространённость ИБС и выраженность атеросклероза коронарных артерий при различных изменениях тиреоидного статуса. Проведённая в рамках исследования

коронароангиография продемонстрировала более высокую распространённость атеросклероза коронарных артерий у лиц с повышенным уровнем ТТГ и низким уровнем свободного Т4.

Фадеев В. В. и др. (2006) отметили благоприятное влияние 6-месячной заместительной гормональной терапии L-тироксина на клиническое течение ИБС у пациентов с СГТ, в то время как у пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ, которым не проводилась коррекция тиреоидного статуса, динамика исследуемых параметров (сократительная способность и диастолическая функция миокарда, показатели липидного метаболизма) отсутствовала.

Л.А. Панченкова и др. (2003) оценивали особенности ишемической болезни сердца у 108 лиц с ИБС и узловым зобом. В зависимости от наличия изменений в структуре ЩЖ и нарушений тиреоидного статуса обследуемые были разделены на 4 группы: больные с неизменной щитовидной железой и нормальным содержанием тиреоидных гормонов (n=35); больные с интактной щитовидной железой и хотя бы одним измененным показателем гормонального статуса, т. е. с наличием синдрома эутиреоидной патологии (n=13); больные ИБС с узловым коллоидным нетоксическим зобом и нормальным содержанием тиреоидных гормонов (n=49); больные ИБС с узловым коллоидным нетоксическим зобом и СГТ (n=11). По результатам суточного мониторирования ЭКГ у больных ИБС с узловым коллоидным нетоксическим зобом и СГТ авторы выявили значительно бóльшую общую продолжительность эпизодов ишемии миокарда, длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда по сравнению с этими показателями у пациентов без нарушений тиреоидного статуса.

Схожие данные были получены Будневским А. В. и др. (2011) в рамках исследования клинического течения ИБС на фоне субклинической гипофункции ЩЖ и влияния на него коррекции тиреоидного статуса. В исследовании приняло участие 56 пациентов с СГТ и 107 пациентов с эутиреозом. У обследуемых с СГТ по сравнению с пациентами с нормальным

тиреоидным статусом по данным суточного мониторирования ЭКГ отмечались более длительные и частые эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, по данным теста с 6-минутной ходьбой – более низкая толерантность к физической нагрузке. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о более неблагоприятном течении ИБС при сопутствующем СГТ.

### **1.10. Субклинический гипотиреоз и артериальная гипертензия**

Традиционно гипотиреоз ассоциируется с артериальной гипотензией, связанной с угнетением энергетического обмена, урежением ЧСС и уменьшением объёма циркулирующей крови за счёт микседематозного отёка. Однако у 10 – 20% лиц со сниженной функцией ЩЖ отмечаются высокие цифры АД (Дедов И. И., 2000). Данные об особенностях АГ на фоне гипофункции ЩЖ получены в ходе большого числа исследований.

Gumieniak O. et al. (2005) отметили, что у обследуемых с отягощённой наследственностью по АГ чаще, чем у лиц с неотягощённым наследственным анамнезом по гипертензии, определяется высоконормальный уровень ТТГ. Авторы выдвинули гипотезу о наличии генетической предрасположенности к высоконормальному уровню ТТГ у лиц с отягощённым семейным анамнезом по АГ.

Iqbal A. et al. (2006) исследовали зависимость уровня АД от концентрации ТТГ при нормальном его содержании в сыворотке. В исследовании приняло участие 5872 человек. Результаты исследования показали, что у обследуемых с АГ уровень ТТГ достоверно выше, чем у лиц с нормальным АД. Также в рамках референсных значений ТТГ авторы выявили слабую положительную корреляцию АД и ТТГ, причём корреляции ДАД и ТТГ теснее, чем корреляция САД и ТТГ.

Пагаева Ф. П. (2007) проводила исследование особенностей АГ у больных с сопутствующим манифестным гипотиреозом. Автором в группе

обследованных с манифестным гипотиреозом (n=60) выявлено преобладание пациентов с АГ III степени (70%) и нарушения циркадного ритма ДАД, в то время как в группе лиц с эутиреоидным статусом (n=40) АГ III степени выявлена в 60% случаев и отмечены преимущественно нарушения циркадного ритма САД.

Кравец Е.Б. и др. (2008) изучали особенности суточного профиля АД у лиц с нарушениями функции ЩЖ, не имеющих на момент включения в исследование АГ. Результаты СМАД показали, в группе обследованных с СГТ было САД и ДАД достоверно выше, чем в группе эутиреоза. У пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ уровень АД находился в диапазоне повышенного нормального АД, у пациентов с нормальной функцией ЩЖ – в диапазоне оптимального АД. Индекс времени гипертензии по САД днём и по ДАД в течение суток у лиц с СГТ выше, чем у лиц с эутиреозом, а индексы гипотонии по САД и по ДАД днём и ночью – ниже. При анализе особенностей циркадного ритма САД обнаружено, что в группе СГТ количество *dipper* составило 47,8%, *non-dipper* – 39,2%, *over-dipper* – 4,3%, *night-picker* – 8,7%, в группе эутиреоза было *dipper* – 92% (p<0,001), *non-dipper* – 8% (p<0,01).

Сведения об особенностях течения АГ при СГТ получены Орловым Ю. А. (2012) при изучении влияния коррекции тиреоидного статуса на течение АГ у женщин с первичным СГТ. В исследовании приняли участие 79 женщин с СГТ и 99 – с эутиреозом. Результаты СМАД продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий между группой СГТ и эутиреоза по всем исследуемым параметрам.

Langén V. L. et al. (2015) при исследования взаимосвязи уровня ТТГ и АД среди финского населения получили противоположные результаты. Случайная выборка включала 5655 человек из регистра пациентов с АГ. Всем обследуемым определяли уровень ТТГ и измеряли АД. Между уровнем АД и ТТГ была выявлена умеренная корреляция, при этом более тесная корреляционная связь обнаружена между ТТГ и ДАД. Результаты

исследования позволили авторы предположить, что в патогенезе АГ принимают участие не только тиреоидные гормоны, но и ТТГ.

Высокая распространённость АГ и СГТ, противоречивость данных о роли ТТГ и тиреоидных гормонов патогенезе АГ, отсутствие данных о степени риска ССО и неблагоприятных исходов АГ на фоне субклинической гипотиреоза объясняет актуальность проводимого исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика обследованных

Исследование проводилось с 2013 по 2016 годы на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» (главный врач – д.м.н. Чернов А. В.) и кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Будневский А. В.).

Для достижения цели исследования было обследовано 180 пациентов (122 женщины и 58 мужчин) в возрасте  $53,1 \pm 9,5$  лет с эссенциальной АГ 1 – 3 степени низкого, среднего и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Пациенты старше 65 лет, страдающие нестабильной стенокардией, постоянной формой фибрилляции предсердий, ХСН 3 – 4 функционального класса (ФК), хронической болезнью почек, сахарным диабетом и другими эндокринными заболеваниями, перенесшие инфаркт миокарда, ишемический или геморрагический инсульт, принимающие тиреостатики в исследование включены не были. Каждый пациент, который удовлетворял критериям отбора, получил полную информацию о целях и основных положениях исследования, что подтверждается подписанным письменным информированным согласием на участие в исследовании. Исследование проводилось согласно стандартам «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice) в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной ассоциации врачей, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19 июня 2003 года.

Для исключения симптоматического характера АГ проводилось обследование, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по лечению и диагностике АГ 2010 года.

Соотношение женщин и мужчин, принявших участие в исследовании, представлено на рисунке 1.

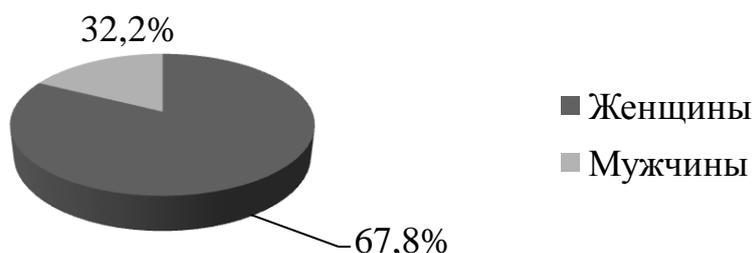


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин среди всех обследованных (n=180).

Для исследования особенностей клинического течения АГ был собран подробный анамнез жизни и заболевания. В таблице 2 представлены данные об уровне образования обследованных.

Таблица 2

#### Уровень образования пациентов

Уровень образования	Число обследованных	Доля обследованных, %
Среднее	7	3,9
Среднее специальное	82	45,6
Высшее	91	50,5

Таблица 3 содержит сведения о профессиональной деятельности обследованных.

Таблица 3

#### Профессиональная деятельность обследованных

	Число обследованных	Доля обследованных, %
Работающие, из них:	102	56,7
• работники умственного труда	63	35
• работники физического труда	39	21,7
Неработающие, из них:	78	43,3
• пенсионеров по возрасту	56	31,1
• пенсионеров по инвалидности	22	12,2

Особое внимание уделялось информации о наличии факторов риска ССО.

В исследовании было 73 курящих (40,6%), 94 некурящих (52,2%) и 13 человек (7,2%), бросивших курить более 1 года назад.

ИМТ у обследованных составил  $29,7 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup>.

В таблице 4 представлены сведения об имеющейся у обследованных сопутствующей патологии.

Таблица 4

Сопутствующие заболевания у обследованных.

Заболевание	Число пациентов	Доля пациентов, %
Хронический гастрит	12	6,7
Язвенная болезнь желудка и ДПК в анамнезе	8	4,4
Хронический панкреатит	11	6,1
Хронический холецистит и ЖКБ	9	5
Хронический пиелонефрит	3	1,7
Остеохондроз	16	8,9

ХСН 1 ФК выявлена у 164 пациентов (91,1%), 2 ФК – у 16 (8,9%).

Одномоментное наблюдательное исследование состояло 2 из этапов. На первом этапе всем пациентам производилось клиническое обследование, включающее антропометрию, биоимпедансметрию, исследование тиреоидного статуса, показателей липидного и углеводного обмена, водно-электролитного баланса, исследование функции почек, оценку качества жизни, выраженности тревожности, депрессии, алекситимии и последующее сравнение полученных данных между группой пациентов с выявленным СГТ и эутиреозом. На втором этапе из общего числа обследованных были сформированы две группы методом «подбора пар», рандомизированные по полу, возрасту, ИМТ и окружности талии. Основная группа (АГ+СГТ, n=26) сформирована из обследованных с АГ и сопутствующим СГТ. Группу сравнения (АГ+ЭТ, n=26) составили пациенты с АГ и нормальной функцией ЩЖ, соответствующие пациентам из основной группы по полу, возрасту, ИМТ и окружности талии.

СГТ диагностировался на основании исследования тиреоидного статуса: определения в крови уровня ТТГ, свободного Т3 и Т4. Согласно клиническим рекомендациям по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации 2013, повышение уровня ТТГ более 4,0 мЕд/л в сочетании с нормальным содержанием тиреоидных гормонов в крови является критерием диагностики СГТ. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ пациентам рекомендовалось повторное исследование тиреоидного статуса через 2 месяца. У 19 пациентов имелись результаты предыдущих исследований функции ЩЖ, подтверждающих высокий уровень ТТГ, а у 12 пациентов повышенный уровень ТТГ был выявлен впервые. При повторном исследовании функции ЩЖ у 7 из 12 человек уровень ТТГ был выше 4,0 мЕд/л, а уровень тиреоидных гормонов находился в пределах нормы. Таким образом, критериям диагностики СГТ удовлетворяли 26 из 180 обследованных (14,4%).

Распространённость СГТ среди всех обследованных демонстрирует рисунок 2.

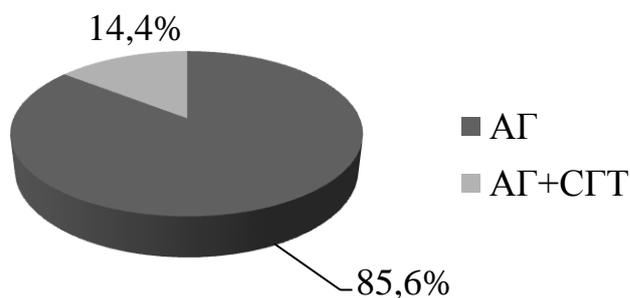


Рис.2. Распространённость СГТ среди обследованных (n=180).

Среди 180 обследованных пациентов СГТ выявлен у 20 женщин и у 6 мужчин, что отражено. Соотношение мужчин и женщин, имеющих субклиническую гипофункцию ЩЖ, представлено на рисунке 3.

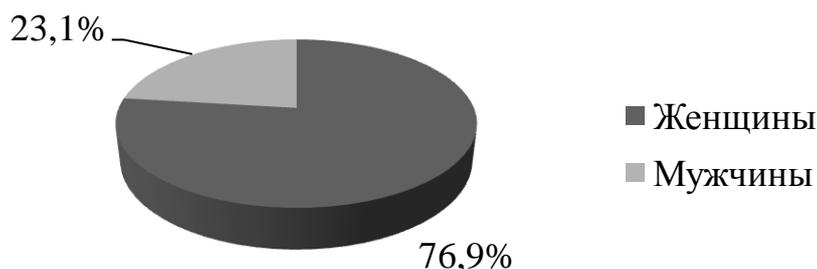


Рис.3. Соотношение мужчин и женщин среди обследованных с СГТ (n=26).

Из 122 обследованных женщин СГТ выявлен у 20, что графически отражено на рисунке 4.

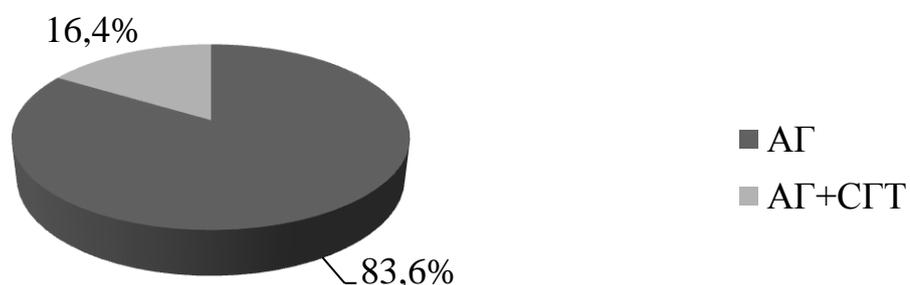


Рис. 4. Распространённость СГТ среди обследованных женщин (n=122).

Из 58 обследованных мужчин СГТ выявлен у 6 человек (рисунок 5).

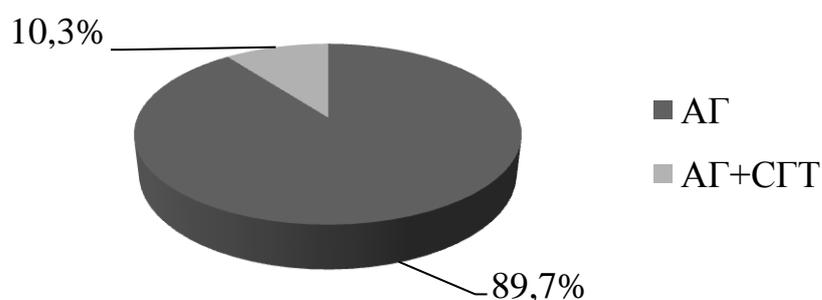


Рис. 5. Распространённость СГТ среди обследованных мужчин (n=58).

## 2.2. Методы исследования композиции тела

Антропометрия включала измерение роста и окружности талии. Измерение роста производилось с использованием ростомера РМ-2 Диакомс (Россия), окружности талии – с помощью сантиметровой ленты. По результатам измерения роста и веса рассчитывался ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Измерение массы тела, содержания в организме общего и висцерального жира, воды выполнялось методом биоимпедансметрии с помощью анализатора состава тела InBody 770 (Корея).

Результаты антропометрии и биоимпедансметрии всех пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты антропометрии и биоимпедансметрии (n=180)

Показатель	Значение (M±CO)
Окружность талии, см	85,9±11,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7±2,4
Общий жир, %	32,7±6,2
Висцеральный жир, %	10,1±2,9
Вода, %	38,0±2,8

### 2.3. Лабораторные методы обследования

Определение показателей липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), и углеводного (глюкоза) обмена, концентрации электролитов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) и С-реактивного белка осуществлялось с использованием биохимического анализатора Biolyzer 600 (Германия) и тест-систем Randox (Япония). Исследование тиреоидного статуса (ТТГ, св.Т4, св.Т3), уровня инсулина, альдостерона, NT-proBNP, ФНО-α производилось с помощью автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора IMMULITE 2000 XPi (Siemens, США) с помощью набора соответствующих реагентов. Для исследования тиреоидного статуса использовались наборы реагентов «Тиреоид-ИФА» (Алкор-Био, Россия), уровня NT-proBNP и ФНО-α использовался набор реактивов «Вектор-Бест» (Новосибирск), уровня инсулина и альдостерона – DRG Instruments GmbH (Германия). Забор крови производился из периферической вены в 8:00 утра до приёма пищи и лекарственных препаратов.

По результатам исследования липидного и углеводного обмена были получены расчётные показатели: индекс атерогенности и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Индекс (коэффициент) атерогенности рассчитывался по формуле, предложенной Климовым А.Н. (1977). Для этого необходимы данные об уровне ОХС и ХС ЛПВП:

$$ИА = \frac{ОХС - ХС ЛПВП}{ХС ЛПВП}$$

Расчёт индекса инсулинорезистентности НОМА-IR требует определения уровня глюкозы натощак и иммунореактивного инсулина. Формула для вычисления разработана Matthews D.R. et al. (1985 г.):

$$НОМА-IR = [глюкоза (ммоль/л) * ИРИ (мкЕд/мл)] / 22,5.$$

Данные, полученные с помощью лабораторных методов исследования, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты лабораторных методов исследования (n=180)

<b>Показатель</b>	<b>Значение (M±CO)</b>
ТТГ, мЕд/л	2,94±1,45
св. Т4, пмоль/л	14,21±2,48
св. Т3, пмоль/л	5,42±0,87
Глюкоза, ммоль/л	4,30±0,33
Инсулин, мкЕд/л	12,26±2,01
НОМА-IR	2,36±0,51
ОХС, ммоль/л	6,51±0,71
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,52±0,58
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07±0,17
ТГ, ммоль/л	2,41±0,57
ИА	5,27±1,43
Na, ммоль/л	138,64±2,89
K, ммоль/л	4,09±0,40
Mg, ммоль/л	1,23±0,14
Ca, ммоль/л	2,51±0,09
Креатинин, мкмоль/л	110,51±15,21
СКФ, мл/мин	74,72±19,33

С-РБ, мг/л	2,24±0,89
ФНО-α, пг/мл	4,63±1,23
NT-proBNP, пг/мл	79,88±35,91
Альдостерон, пг/мл	76,58±49,53

## 2.4. Инструментальные методы исследования

Для исследования циркадного ритма АД проводилось СМАД с использованием монитора «Кардиотехника-04-АД-1» (Россия) согласно порядку, рекомендованному Европейским обществом гипертонии. В рамках исследования определяли уровень среднесуточного систолического АД (САД), среднесуточного диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД и степени ночного снижения АД (СНСАД).

До назначения антигипертензивной терапии по результатам СМАД у 49 из 180 обследованных пациентов выявлено высоконормальное АД, у 115 – АГ I степени, у 10 – АГ II степени и у 6 – АГ III степени (рисунок 6).

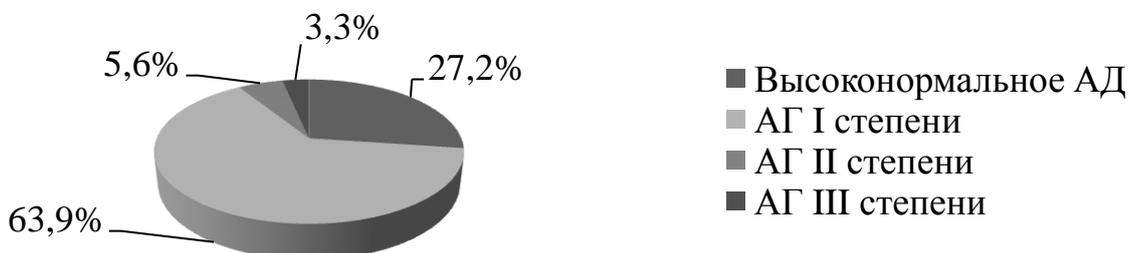


Рис.6. Структура степеней АГ среди всех обследованных (n=180).

При оценке СНСАД было выявлено, что из всей группы обследованных 67 человека являются «dipper» (из них 5 пациентов с СГТ), 93 – «non-dipper» (из них 11 – с СГТ) и 20 – «night-picker» (из них 10 – с СГТ) (рисунок 7).

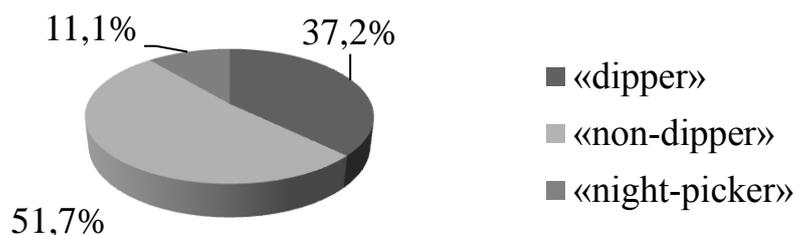


Рис. 7. Структура типов СНСАД среди всех обследованных (n=180).

Двухмерная ЭхоКГ для измерения линейных показателей миокарда (конечного диастолического размера (КДР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ)) выполнялась на аппарате «Logiq-7» (Япония). Эхокардиографическое исследование проводили согласно Рекомендациям Американского общества ЭхоКГ 1996г. На основании полученных результатов производили расчёт индекса массы миокарда левого желудочка по формуле

$$MI = \frac{M}{S}, \text{ где}$$

MI – индекс массы миокарда левого желудочка,

M – масса миокарда левого желудочка,

S – площадь поверхности тела.

Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (Lang R. M., 2006):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6, \text{ где}$$

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка,

КДР – конечный диастолический размер,

ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу,

ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Для расчёта площади поверхности тела использовали формулу DuBois D. DuBois D. F. (1916):

$$\text{ППТ} = \frac{\text{вес(кг)}^{0,425} \times \text{рост(см)}^{0,725}}{139,2}, \text{ где}$$

ППТ – площадь поверхности тела.

Из 180 обследованных у 140 человек ИММЛЖ превышал нормальное значение, при этом у всех пациентов с сопутствующей гипофункцией ЩЖ ИММЛЖ был выше нормы.

В таблице 7 представлены результаты инструментальных методов обследования пациентов.

Таблица 7

Результаты инструментальных методов исследования (n=180)

Показатель	Значение (M±CO)
КДР, см	5,28±0,36
ТМЖП, см	1,03±0,17
ТЗСЛЖ, см	1,10±0,19
ММЛЖ, см	227,56±72,25
ИММЛЖ, см	115,51±37,25
Ср. САД, мм. рт. ст.	143,08±6,52
Ср. ДАД, мм. рт. ст.	89,26±6,31
ПАД	53,90±4,39
Среднее АД, мм. рт. ст.	107,11±6,01
СНСАД, %	6,90±5,44

С учётом выявленной степени АГ, имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска и поражений органов-мишеней пациентам была назначена антигипертензивная терапия: 29 пациентам – монотерапия, 104 пациентам – комбинация из двух антигипертензивных препаратов, 47 пациентам – из трёх. На рисунке 8 представлена доля пациентов, получающих постоянную антигипертензивную терапию в виде монотерапии, двухкомпонентной и трёхкомпонентной терапии.

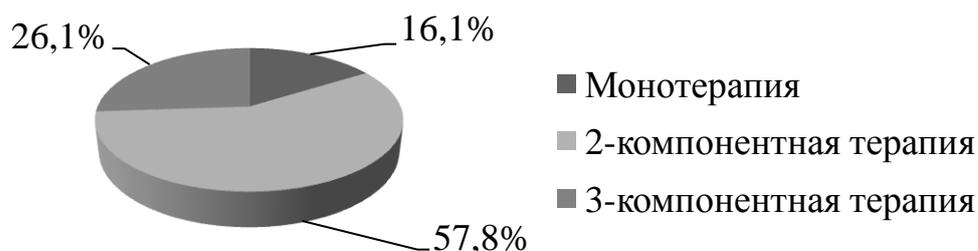


Рис.8. Постоянная антигипертензивная терапия среди всех обследованных (n=180).

При этом необходимость в дополнительном приёме антигипертензивных препаратов (для купирования гипертонического криза, при появлении симптомов повышения АД и в других ситуациях) из 180 обследуемых 1 раз в неделю и реже испытывал 51 пациент, 2-3 раза в неделю – 52, 4-5 раз в неделю – 47, более 5 раз в неделю – 10. Не принимали дополнительно антигипертензивные препараты 20 человек из общего числа обследованных. Рисунок 9 демонстрирует частоту дополнительного применения антигипертензивных препаратов.

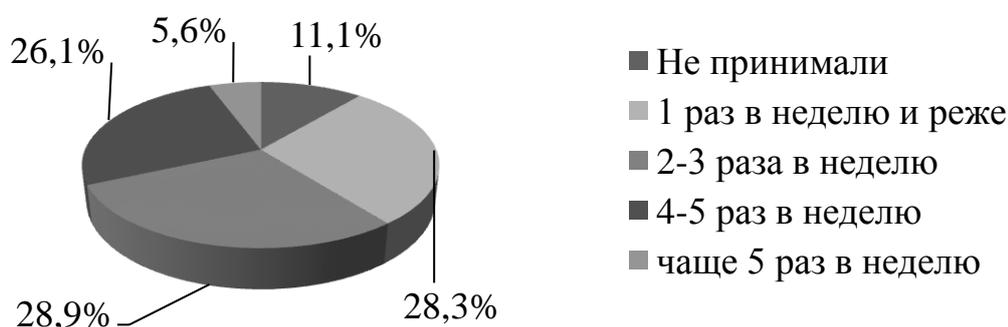


Рис. 9. Необходимость в дополнительном приёме антигипертензивных препаратов (n=180).

## 2.5. Исследование психологического статуса и качества жизни

Исследование психологического статуса включало оценку уровня тревожности по шкале Спилбергера-Ханина (Ханин Ю.Л., 1976), уровня депрессии по шкале Цунге (Zung W. W., 1965) и уровня алекситимии по Торонтской алекситимической шкале, состоящей из 20 вопросов (TAS-20) (Старостина Е. Г. и соавт., 2010).

Шкала Спилбергера-Ханина является методикой, позволяющей дифференцированно оценить уровень личностной и ситуативной тревожности. Для оценки каждого вида тревожности разработана отдельная субшкала, состоящая из 20 утверждений. Для оценки уровня ситуативной тревожности обследуемому предлагают выбрать из четырёх вариантов ответов: «нет, это не так», «пожалуй, так», «верно», «совершенно верно» –

один, наиболее подходящий на момент обследования. Для утверждений субшкалы личностной тревожности пациент может дать ответ «никогда», «иногда», «часто» или «почти всегда». При анализе результатов за каждый ответ начисляются баллы от 1 до 4. В каждой субшкале содержатся как прямые, так и обратные вопросы. Итоговый результат для каждой субшкалы рассчитывается как сумма баллов за «прямые» и «обратные» вопросы.

Показатель личностной тревожности рассчитывается по формуле:

$ЛТ = \text{Сумма баллов за прямые вопросы} - \text{Сумма баллов за обратные вопросы} + 35$ .

Расчёт показателя ситуативной тревожности производится по формуле:

$СТ = \text{Сумма баллов за прямые вопросы} - \text{Сумма баллов за обратные вопросы} + 50$ .

Если полученный результат составляет менее 30 баллов, уровень тревожности оценивается как низкий, от 31 до 45 – умеренный; более 46 – высокий.

Личностная тревожность низкого уровня выявлена у 20 человек, среднего – у 84 и высокого – у 76, что продемонстрировано на рисунке 10.

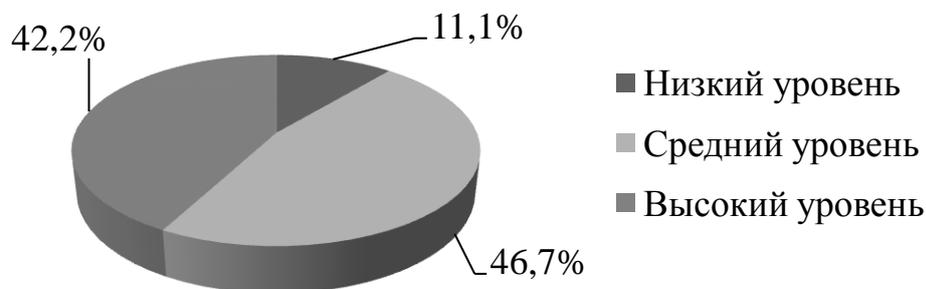


Рис.10. Структура уровней личностной тревожности среди всех обследованных (n=180).

Уровень ситуативной тревожности у 26 обследованных был низким, у 82 – средним и у 72 человек – высоким. Распространённость уровней ситуативной тревожности представлена на рисунке 11.

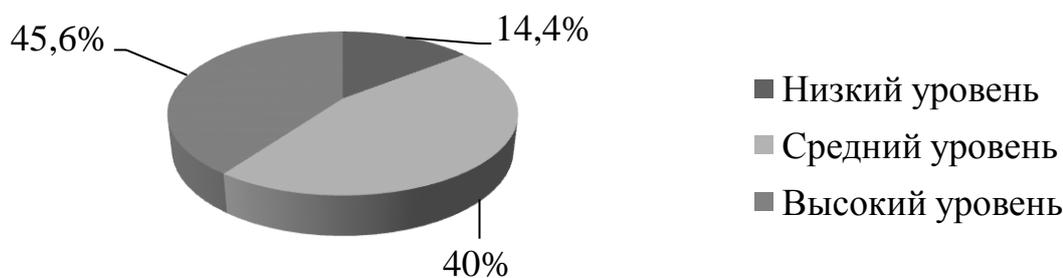


Рис. 11. Структура уровней ситуативной тревожности среди всех пациентов (n=180).

Оценка уровня депрессии проводилась с использованием шкалы Цунге, которая даёт возможность дифференцировать депрессивные и субдепрессивные состояния. Опросник состоит из 20 утверждений, на которые пациенту предлагается из вариантов ответов «никогда или изредка», «иногда», «часто», «почти всегда или постоянно» выбрать наиболее подходящий на момент проведения обследования. За каждый ответ начисляется от 1 до 4 баллов. Итоговый результат получается при суммировании баллов за «прямые» и «обратные» вопросы. Отсутствие депрессии диагностируется при сумме баллов менее 50, лёгкая депрессия ситуативного или невротического генеза – при сумме баллов 50 – 59, субдепрессивное состояние или маскированная депрессия – при сумме баллов 60 – 79, истинная депрессия – при сумме баллов 70 и более.

По результатам исследования уровня депрессии отсутствие депрессии диагностировано у 61 больного, лёгкая депрессия – у 75, маскированная – у 29 и истинная – у 15.

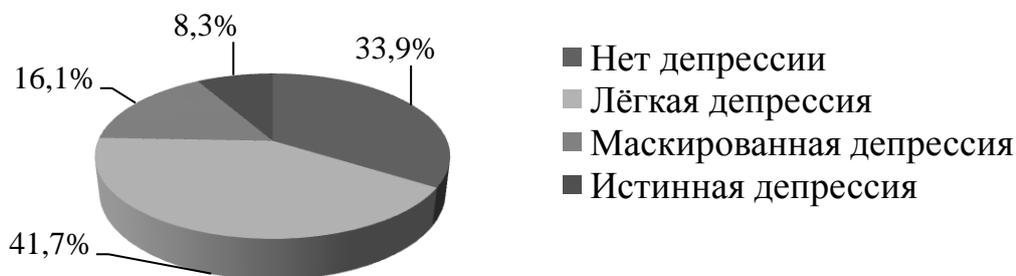


Рис. 12. Структура депрессивных состояний среди всех обследованных (n=180).

Исследование уровня алекситимии выполнялась с использованием Торонтской шкалы алекситимии (Toronto Alexithymia Scale, или TAS-20), которая позволяет количественно оценить степень дефицита когнитивной переработки и нарушения регуляции эмоций. TAS-20 включает 20 утверждений, отражающих трудность идентификации чувств (ТИЧ), трудность с описанием чувств другим людям (ТОЧ) и внешне-ориентированный (экстернальный) тип мышления (ВОМ). На каждое утверждение предлагаются следующие варианты ответов: «совершенно не согласен», «отчасти не согласен», «ни то, ни другое», «отчасти согласен», «совершенно согласен». Оцениваются ответы по шкале Лайкерта в баллах от 1 до 5 соответственно. Каждому компоненту алекситимии в TAS-20 соответствует определённый перечень вопросов. Результаты могут быть представлены как для каждого компонента по отдельности, так и в виде общего среднего балла. Диапазон суммарного балла – от 20 до 100.

Результаты оценки уровня алекситимии всех пациентов, а также отдельно пациентов с эутиреоидным статусом и субклинической гипотиреозом представлены в таблице 8. Средний (общий) балл по TAS-20 является наиболее показательным параметром, характеризующим степень алекситимии в целом.

Исследование КЖ проводили с помощью опросника Medical Outcomes Study-Short Form (SF-36), состоящий из 36 утверждений, сгруппированных по шкалам физического и психологического компонента. Физический компонент включает субшкалы физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP), выраженности боли (BP), общего здоровья (GH), психологический компонент – субшкалы ролевого эмоционального функционирования (RE), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH) и социальной активности (SF). Каждый ответ обследуемого оценивается в баллах, которые затем переводятся в проценты от 0 до 100% по каждой субшкале.

Результаты исследования качества жизни и психо-эмоционального статуса обследованных (n=180)

Показатель	Значение (M±CO)
<b>КЖ</b>	
Физическое функционирование (PF)	73,83±21,57
Ролевое физическое функционирование (RP)	49,44±30,67
Выраженность боли (BP)	55,34±27,00
Общее здоровье (GH)	47,49±27,15
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	55,50±31,59
Жизненная активность (VT)	55,67±20,81
Психическое здоровье (MH)	69,64±18,08
Социальная активность (SF)	50,32±8,46
<b>Тревожность и депрессия</b>	
Уровень реактивной тревожности	42,49±12,88
Уровень личностной тревожности	45,44±13,02
Уровень депрессии по шкале Цунге	50,14±16,34
<b>Алекситимия</b>	
ТИЧ	19,24±8,38
ТОЧ	16,77±7,01
ВОМ	21,82±7,95
ОБ	57,83±21,52

## 2.6. Статистическая обработка

База данных обследованных создана с помощью таблиц Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере. Для статистического анализа полученных данных применялся статистический пакет программы STATISTICA 6.1 (StatSoft). Тестирование нормальности распределений проводилось с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий количественных параметров с нормальным распределением между независимыми группами оценивали с помощью t-критерия Student, с распределением, отличающимся от нормального – методом Mann-Whitney. Оценка тесноты связи между

количественными признаками проводилась с помощью параметрического метода корреляционного анализа Pearson и непараметрического метода корреляционного анализа Spearman. Связь между признаками считалась тесной при значении коэффициента  $r$  более 0,7, умеренной – при значении  $r$  0,4 – 0,69 и лёгкой (незначительной) – при  $r$  менее 0,4. Для изучения связи между признаками использовался метод парной линейной регрессии. Сравнение частот качественных признаков с нормальным распределением проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  Pearson, с распределением, отличающимся от нормального, – точного метода Fisher. Различия параметров и корреляция считались достоверными при  $p$  менее 0,05. В тексте и таблицах количественные данные представлены в виде среднего стандартного отклонения для признаков с нормальным распределением и медианы и межквартильного интервала – для признаков с распределением, отличающимся от нормального.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Исследование связи артериальной гипертензии с антропометрическими, гормонально-метаболическими и клинико-психологическими факторами

По результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в когорте больных АГ (n=180) установлено, что среднесуточный уровень систолического артериального давления (САД) составил 143 (138; 146) мм рт. ст., среднесуточный уровень диастолического артериального давления (ДАД) – 89,2 (86; 89) мм рт. ст., среднесуточный уровень среднего АД – 107 (103; 107) мм рт. ст., среднесуточное пульсовое артериальное давление (ПАД) – 53,9 (51; 57) мм рт. ст., степень ночного снижения артериального давления (СНСАД) – 6,9 (5; 11) %.

Корреляция среднесуточного САД, среднесуточного ДАД и среднего АД с показателями гормонального статуса представлена в таблице 9. С ПАД ни один показатель гормонального статуса не коррелировал.

Таблица 9

Корреляция параметров СМАД и показателей гормонального статуса у больных АГ (n=180)

Параметр	Среднесуточное САД		Среднесуточное ДАД		Среднее АД	
	R	p	R	p	R	P
ТТГ, мЕд/л	<b>0,50</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,45</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>
св. Т4, пмоль/л	-0,21	0,053	-0,16	0,098	-0,20	0,063
св. Т3, пмоль/л	<b>-0,61</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,63</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,72</b>	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP, пг/мл	<b>0,32</b>	<b>0,002</b>	<b>0,38</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,36</b>	<b>0,001</b>
Альдостерон, пг/мл	0,17	0,102	<b>0,22</b>	<b>0,036</b>	0,15	0,162

Из данных, представленных в таблице 9 видно, что у пациентов с АГ между среднесуточными уровнями САД, ДАД и средним АД и ТТГ

существует умеренная прямая корреляционная связь ( $r=0,50$ ,  $r=0,45$  и  $r=0,46$  соответственно,  $p<0,001$  во всех случаях). С уровнем св.Т4 не коррелировало ни среднесуточное САД и ДАД, ни среднее АД, в то время как между св.Т3 и среднесуточными САД и ДАД выявлена умеренная отрицательная корреляция ( $r=-0,61$  и  $r=-0,63$  соответственно,  $p<0,001$  для каждой пары) и тесная обратная корреляция со средним АД ( $r=-0,72$ ,  $p<0,001$ ).

Корреляция среднесуточного уровня САД, ДАД и среднего АД с NT-proBNP является прямой слабой ( $r=0,32$ ,  $p=0,002$ ,  $r=0,38$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,36$ ,  $p=0,001$  соответственно). С уровнем альдостерона слабую прямую корреляционную связь имеет только св.Т3 ( $r=0,22$ ,  $p=0,36$ ), среднесуточное САД и среднее АД с альдостероном не коррелируют ( $r=0,17$ ,  $p=0,102$  и  $r=0,15$ ,  $p=0,162$  соответственно).

Результаты исследования корреляционной взаимосвязи показателей СМАД и параметров липидного и углеводного метаболизма демонстрирует таблица 10.

Таблица 10

Корреляция показателей СМАД и параметров липидного и углеводного метаболизма у пациентов с АГ (n=180)

Параметр	Среднесуточное САД		Среднесуточное ДАД		Среднее АД	
	R	p	R	p	R	p
Окружность талии, см	-0,09	0,410	-0,07	0,503	-0,08	0,434
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,10	0,354	-0,15	0,199	-0,12	0,257
Общий жир, %	0,07	0,531	0,09	0,375	0,07	0,496
Висцеральный жир, %	<b>0,24</b>	<b>0,024</b>	0,16	0,122	0,17	0,104
Глюкоза, ммоль/л	<b>0,27</b>	<b>0,011</b>	<b>0,40</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,31</b>	<b>0,003</b>
Инсулин, мкЕд/л	<b>0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,38</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,001</b>
НОМА-IR	<b>0,43</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,42</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,41</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОХС, ммоль/л	0,16	0,139	0,10	0,330	0,10	0,335
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,16	0,144	0,12	0,256	0,10	0,345
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,19	0,077	-0,08	0,439	-0,10	0,334
ТГ, ммоль/л	<b>0,33</b>	<b>0,007</b>	<b>0,24</b>	<b>0,022</b>	<b>0,25</b>	<b>0,016</b>
ИА	0,19	0,080	0,10	0,364	0,11	0,311

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о слабой прямой корреляции среднесуточного САД ( $r=0,27$ ,  $p=0,011$ ) и среднего АД ( $r=0,31$ ,  $p=0,003$ ), а также об умеренной прямой корреляции среднесуточного ДАД ( $r=0,40$ ,  $p<0,001$ ) с уровнем глюкозы. Слабая корреляционная связь выявлена между показателями среднесуточного ДАД ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ) и среднего АД ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ) с уровнем инсулина, в то время как среднесуточное САД с инсулином имеет умеренную прямую корреляцию ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ). С индексом инсулинорезистентности НОМА-IR умеренно коррелирует среднесуточное САД ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ), среднесуточное ДАД ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ) и среднее АД ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ).

С уровнем креатинина корреляция среднесуточного САД является умеренной ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), среднесуточного ДАД – слабой ( $r=0,34$ ,  $p=0,001$ ), так же, как и среднего АД ( $r=0,36$ ,  $p<0,001$ ). Со СКФ слабо коррелировали среднесуточное САД ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ ), среднесуточное ДАД ( $r=-0,24$ ,  $p<0,001$ ) и среднее АД ( $r=-0,32$ ,  $p<0,001$ ).

Слабая корреляция выявлена между уровнем С-реактивного белка и среднесуточным САД ( $r=0,26$ ,  $p=0,012$ ), среднесуточным ДАД ( $r=0,23$ ,  $p=0,027$ ) и средним АД ( $r=0,21$ ,  $p=0,047$ ).

Среднесуточное САД ( $r=0,34$ ,  $p=0,001$ ), среднесуточное ДАД ( $r=0,37$ ,  $p=0,000$ ) и среднее АД ( $r=0,32$ ,  $p=0,002$ ) слабо коррелируют с ФНО- $\alpha$ .

Корреляция показателей СМАД, данных ЭхоКГ и ИММЛЖ представлена в таблице 11.

Таблица 11

Корреляция параметров СМАД и некоторых эхокардиографических показателей у пациентов с АГ (n=180)

Параметр	Среднесуточное САД		Среднесуточное ДАД		Среднее АД	
	R	p	R	p	R	P
КДР, см	<b>0,28</b>	<b>0,007</b>	<b>0,30</b>	<b>0,005</b>	<b>0,27</b>	<b>0,011</b>
ТМЖП, см	<b>0,26</b>	<b>0,013</b>	0,19	0,080	<b>0,21</b>	<b>0,049</b>
ТЗСЛЖ, см	0,10	0,325	0,07	0,489	0,07	0,519
ММЛЖ, г	<b>0,32</b>	<b>0,002</b>	<b>0,27</b>	<b>0,009</b>	<b>0,28</b>	<b>0,007</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	<b>0,33</b>	<b>0,001</b>	<b>0,28</b>	<b>0,008</b>	<b>0,30</b>	<b>0,005</b>

Из данных, приведённых в таблице 11, следует, с КДР имеет слабую корреляционную связь и среднесуточное САД ( $r=0,28$ ,  $p=0,007$ ), и среднесуточное ДАД ( $r=0,030$ ,  $p=0,005$ ), и среднее АД ( $r=0,27$ ,  $p=0,011$ ). Корреляция среднесуточного САД с ТМЖП является слабой ( $r=0,26$ ,  $p=0,013$ ), среднесуточное ДАД с ТМЖП не коррелирует ( $r=0,26$ ,  $p=0,080$ ), а связь среднего АД и ТМЖП имеет характер тенденции ( $r=0,21$ ,  $p=0,049$ ). Слабая прямая корреляция выявлена между среднесуточным САД и ММЛЖ ( $r=0,32$ ,  $p=0,002$ ), среднесуточным ДАД и ММЛЖ ( $r=0,27$ ,  $p=0,009$ ) и средним АД и ММЛЖ ( $r=0,28$ ,  $p=0,007$ ). С ИММЛЖ слабо коррелирует среднесуточное САД ( $r=0,33$ ,  $p=0,001$ ), среднесуточное ДАД ( $r=0,28$ ,  $p=0,008$ ) и среднее АД ( $r=0,30$ ,  $p=0,005$ ). С ТЗСЛЖ не коррелировало ни среднесуточное САД ( $r=0,10$ ,  $p=0,325$ ), ни среднесуточное ДАД ( $r=0,07$ ,  $p=0,489$ ), ни среднее АД ( $r=0,07$ ,  $p=0,519$ ).

В таблице 12 представлена корреляция показателей СМАД и значений шкал опросника качества жизни SF-36.

Таблица 12

Корреляция параметров СМАД и показателей качества жизни у пациентов с АГ ( $n=180$ )

Параметр	Среднесуточное САД		Среднесуточное ДАД		Среднее АД	
	R	p	R	p	R	P
Физическое функционирование (PF)	<b>-0,33</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,23</b>	<b>0,028</b>	<b>-0,31</b>	<b>0,003</b>
Ролевое физическое функционирование (RP)	<b>-0,35</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,24</b>	<b>0,024</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,002</b>
Выраженность боли (BP)	<b>-0,34</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,034</b>	<b>-0,30</b>	<b>0,004</b>
Общее здоровье (GH)	<b>-0,26</b>	<b>0,012</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,082</b>	<b>-0,23</b>	<b>0,029</b>
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	<b>-0,22</b>	<b>0,037</b>	<b>-0,25</b>	<b>0,018</b>	<b>-0,26</b>	<b>0,013</b>
Жизненная активность (VT)	<b>-0,32</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,036</b>	<b>-0,29</b>	<b>0,006</b>
Психическое здоровье (MH)	<b>-0,28</b>	<b>0,007</b>	<b>-0,21</b>	<b>0,050</b>	<b>-0,28</b>	<b>0,009</b>
Социальная активность (SF)	-0,06	0,546	-0,08	0,462	-0,09	0,413

Со среднесуточным САД слабая обратная корреляция выявлена по шкалам физического функционирования ( $r=-0,33$ ,  $p=0,001$ ), ролевого

физического функционирования ( $r=-0,35$ ,  $p=0,001$ ), выраженности боли ( $r=-0,34$ ,  $p=0,001$ ), общего здоровья ( $r=-0,26$ ,  $p=0,012$ ), ролевого эмоционального функционирования ( $r=-0,22$ ,  $p=0,037$ ), жизненной активности ( $r=-0,32$ ,  $p=0,002$ ) и психического здоровья ( $r=-0,28$ ,  $p=0,007$ ). С уровнем социальной активности среднесуточное САД не коррелировало ( $r=-0,06$ ,  $p=0,546$ ). Среднесуточное ДАД имеет слабую обратную корреляцию с уровнем физического функционирования ( $r=-0,23$ ,  $p=0,028$ ), ролевого физического функционирования ( $r=-0,24$ ,  $p=0,024$ ), выраженности боли ( $r=-0,22$ ,  $p=0,034$ ), ролевого эмоционального функционирования ( $r=-0,25$ ,  $p=0,018$ ), жизненной активности ( $r=-0,22$ ,  $p=0,036$ ) и не имеет корреляции с уровнем общего здоровья ( $r=-0,18$ ,  $p=0,082$ ), психического здоровья ( $r=-0,21$ ,  $p=0,050$ ) и социальной активности ( $r=-0,08$ ,  $p=0,462$ ). Слабая обратная корреляционная связь выявлена между средним АД и шкалами физического функционирования ( $r=-0,31$ ,  $p=0,003$ ), ролевого физического функционирования ( $r=-0,33$ ,  $p=0,002$ ), выраженности боли ( $r=-0,30$ ,  $p=0,004$ ), общего здоровья ( $r=-0,23$ ,  $p=0,029$ ), ролевого эмоционального функционирования ( $r=-0,26$ ,  $p=0,013$ ), жизненной активности ( $r=-0,29$ ,  $p=0,006$ ), психического здоровья ( $r=-0,28$ ,  $p=0,009$ ). Уровень социальной активности с уровнем среднего АД не коррелирует ( $r=-0,09$ ,  $p=0,413$ ).

Таблица 13 демонстрирует результаты корреляционного анализа среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, среднего АД с уровнем ситуативной, личностной тревожности и депрессии.

Таблица 13

Корреляция показателей СМАД и уровней тревожности и депрессии у пациентов с АГ ( $n=180$ )

Параметр	Среднесуточное САД		Среднесуточное ДАД		Среднее АД	
	R	p	R	p	R	P
Реактивная тревожность	<b>0,35</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,25</b>	<b>0,018</b>	<b>0,32</b>	<b>0,001</b>
Личностная тревожность	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,25</b>	<b>0,020</b>	<b>0,34</b>	<b>0,001</b>
Уровень депрессии по шкале Цунге	<b>0,22</b>	<b>0,036</b>	0,13	0,205	0,14	0,175

Среднесуточное САД имеет слабую прямую корреляционную связь с уровнем реактивной ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ) и личностной ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ) тревожности. Уровень среднесуточного ДАД также слабо коррелирует с выраженностью реактивной и личностной тревожности ( $r=0,25$  для обоих показателей,  $p=0,018$  и  $0,020$  соответственно). Со средним АД выявлена прямая слабая корреляция как с уровнем реактивной ( $r=0,32$ ,  $p=0,001$ ), так и с уровнем личностной тревожности ( $r=0,34$ ,  $p<0,001$ ).

Из показателей СМАД только среднесуточное САД ( $r=0,22$ ,  $p=0,036$ ) слабо коррелирует с выраженностью депрессии, определённой по шкале Цунге. Со среднесуточным ДАД и средним АД выраженность депрессии не коррелирует ( $r=0,13$ ,  $p=0,205$  и  $r=0,14$ ,  $p=0,175$  соответственно).

Корреляция уровня алекситимии с показателями СМАД показана в таблице 14.

Таблица 14

Корреляция параметров СМАД и уровня алекситимии у пациентов с АГ  
( $n=180$ )

Параметр	Среднесуточное САД		Среднесуточное ДАД		Среднее АД	
	R	p	R	p	R	P
ТИЧ	<b>0,32</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,29</b>	<b>0,006</b>	<b>0,30</b>	<b>0,004</b>
ТОЧ	<b>0,25</b>	<b>0,015</b>	0,13	0,230	0,17	0,109
ВОМ	<b>0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,30</b>	<b>0,004</b>	<b>0,36</b>	<b>0,001</b>
ОБ	<b>0,38</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,28</b>	<b>0,008</b>	<b>0,31</b>	<b>0,003</b>

Примечание. ТИЧ – трудность идентификации чувств, ТОЧ – трудность в определении чувств, ВОМ – внешне-ориентированное мышление, ОБ – общий балл алекситимии.

Среднесуточное САД имеет слабую прямую корреляцию со значениями субшкалы ТИЧ ( $r=0,32$ ,  $p<0,001$ ) и умеренную прямую связь со значениями субшкалы ВОМ ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ). Выявлена слабая прямая корреляция среднесуточного ДАД с показателями субшкалы ТИЧ ( $r=0,29$ ,  $p=0,006$ ) и ВОМ ( $r=0,30$ ,  $p=0,004$ ). Также слабая корреляция выявлена между

уровнем среднего АД с уровнем ТИЧ ( $r=0,30$ ,  $p=0,004$ ) и уровнем ВОМ ( $r=0,36$ ,  $p=0,001$ ). Общий балл алекситимии слабо коррелирует со среднесуточным САД ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ), среднесуточным ДАД ( $r=0,28$ ,  $p=0,008$ ) и средним АД ( $r=0,31$ ,  $p=0,003$ ). Выраженность ТОЧ не коррелировала с уровнем среднесуточного ДАД ( $r=0,13$ ,  $p=0,230$ ) и средним АД ( $r=0,18$ ,  $p=0,109$ ).

### 3.2. Корреляция показателей тиреоидного статуса с другими лабораторными и инструментальными параметрами

В ходе исследования у всех пациентов с АГ выявлена умеренная корреляционная связь среднесуточных уровней САД и ДАД, а также среднего АД с уровнем ТТГ и свободным Т3. Представляет интерес изучение корреляционных связей ТТГ, св.Т3 и св.Т4 с показателями липидного, углеводного, водно-электролитного обмена, функции почек, ИММЛЖ, СНСАД, уровнем качества жизни, тревожности, депрессии и алекситимии. В таблице 15 представлены результаты анализа корреляции показателей тиреоидного статуса и липидного обмена.

Таблица 15

Корреляция показателей тиреоидного статуса и параметров липидного обмена у пациентов с АГ (n=180)

Показатель	ТТГ		св.Т4		св.Т3	
	R	p	R	p	R	p
Окружность талии, см	0,03	0,753	0,11	0,308	-0,02	0,824
Общий жир, %	<b>0,34</b>	<b>0,001</b>	0,20	0,053	0,04	0,677
Висцеральный жир, %	<b>0,78</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,19	0,073	-0,03	0,748
ОХС, ммоль/л	<b>0,54</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,12	0,323	0,01	0,941
ХС ЛПНП, ммоль/л	<b>0,63</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,08	0,473	-0,01	0,952
ХС ЛПВП, ммоль/л	<b>-0,47</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,08	0,436	0,05	0,627
ТГ, ммоль/л	<b>0,80</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,05	0,610	-0,05	0,673
ИА	<b>0,55</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,10	0,348	-0,02	0,811

Представленные в таблице 15 данные свидетельствуют об отсутствии корреляционной связи окружности талии с ТТГ ( $r=0,03$ ,  $p=0,753$ ), св.Т4 ( $r=0,11$ ,  $p=0,308$ ) и св.Т3 ( $r=-0,02$ ,  $p=0,824$ ). ТТГ с содержанием общего жира имеет слабую прямую корреляционную связь ( $r=0,34$ ,  $p=0,001$ ), а св.Т4 ( $r=0,20$ ,  $p=0,053$ ) и св.Т3 ( $r=0,04$ ,  $p=0,677$ ) не коррелируют. Содержание висцерального жира умеренно коррелирует с ТТГ ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует ни с св.Т4 ( $r=0,19$ ,  $p=0,073$ ), ни с св.Т3 ( $r=-0,03$ ,  $p=0,748$ ). Также выявлена умеренная прямая корреляция ОХС и ТТГ ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ) и отсутствие корреляции ОХС со св.Т4 ( $r=0,12$ ,  $p=0,323$ ) и св.Т3 ( $r=0,01$ ,  $p=0,941$ ). ХС ЛПНП умеренно коррелирует с ТТГ ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует с уровнем св.Т4 ( $r=0,08$ ,  $p=0,473$ ) и св.Т3 ( $r=-0,01$ ,  $p=0,952$ ). Между ХС ЛПВП и ТТГ выявлена умеренная обратная корреляция ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ), при этом отсутствует корреляция ХС ЛПВП со св.Т4 ( $r=-0,08$ ,  $p=0,436$ ) и со св.Т3 ( $r=0,05$ ,  $p=0,627$ ). Тесная прямая корреляционная связь выявлена между уровнем ТГ и ТТГ ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ), при этом содержание ТГ не коррелирует ни со св.Т4 ( $r=0,05$ ,  $p=0,610$ ). ИА умеренно коррелирует с ТТГ ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует со св.Т4 ( $r=0,10$ ,  $p=0,348$ ) и со св.Т3 ( $r=-0,02$ ,  $p=0,811$ ).

Линейная регрессия ТТГ (в мЕд/л) и содержания висцерального жира (в %) представлены на рисунке 13.



Рис. 13. График линейной регрессии уровня ТТГ и содержания висцерального жира.

На рисунке 14 представлено уравнение и график линейной регрессии ТТГ (в мЕд/л) и уровня ХС ЛПНП (в ммоль/л).

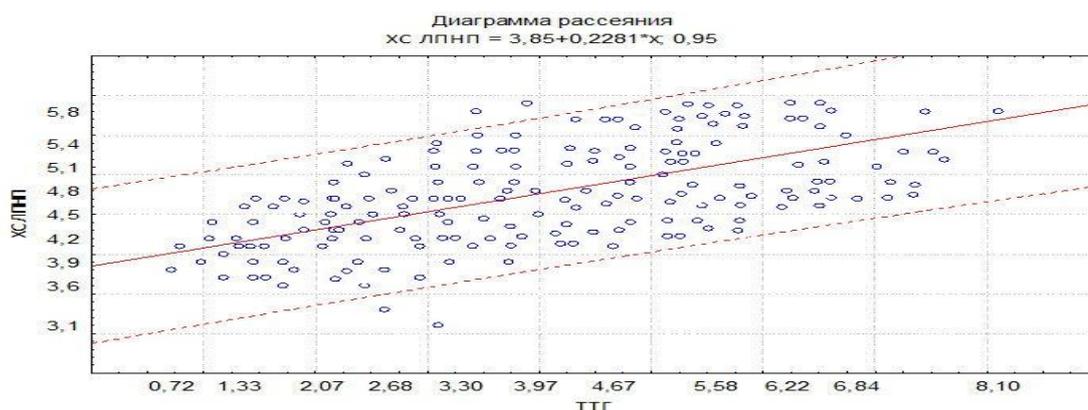


Рис. 14. График линейной регрессии содержания уровня ТТГ и ХС ЛПНП.

Рисунок 15 демонстрирует уравнение и график линейной регрессии уровня ТТГ (в мЕд/л) и ТГ (в ммоль/л).

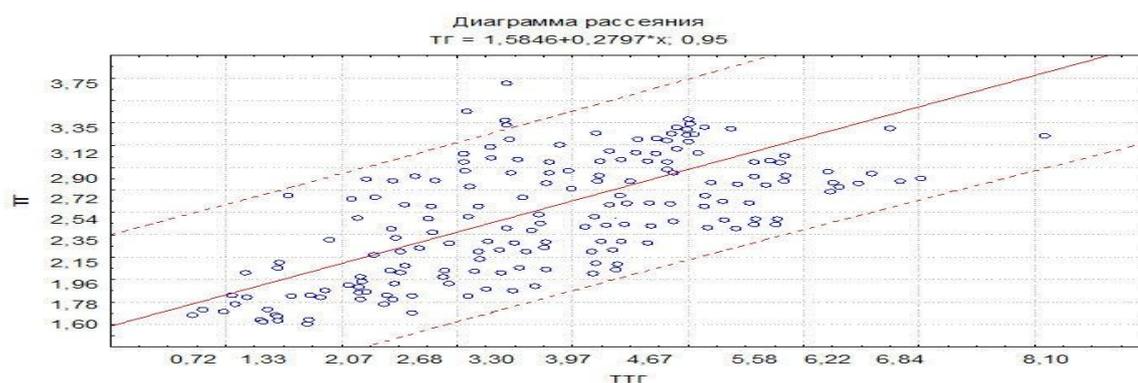


Рис. 15. График линейной регрессии содержания ТТГ и уровня ТГ.

Корреляция ТТГ, св.Т3 и св.Т4 с показателями углеводного обмена показана в таблице 16.

Таблица 16

Корреляция параметров тиреоидного статуса и показателей углеводного обмена у пациентов с АГ (n=180)

Показатель	ТТГ		св.Т4		св.Т3	
	R	p	R	p	R	P
Глюкоза, ммоль/л	<b>0,57</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,11	0,296	-0,14	0,186
Инсулин, мкЕд/л	<b>0,88</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,03	0,758	-0,11	0,322
НОМА-IR	<b>0,87</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,04	0,706	-0,12	0,275

Данные, приведённые в таблице 16 демонстрируют умеренную прямую корреляцию ТТГ и уровня глюкозы ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ) и отсутствие корреляции со св.Т4 ( $r=0,11$ ,  $p=0,296$ ) и со св.Т3 ( $r=-0,14$ ,  $p=0,186$ ). С инсулином выявлена тесная прямая корреляция уровня ТТГ ( $r=0,88$ ,  $p<0,001$ ) и не выявлено – со св.Т4 ( $r=0,03$ ,  $p=0,758$ ) и со св.Т3 ( $r=-0,11$ ,  $p=0,322$ ). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR тесно коррелирует с ТТГ ( $r=0,87$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует с уровнем св.Т4 ( $r=0,04$ ,  $p=0,706$ ) и св.Т3 ( $r=-0,12$ ,  $p=0,275$ ).

На рисунке 16 представлены уравнение и график линейной регрессии индекса инсулинорезистентности ТТГ (в мЕд/л) и НОМА-IR.

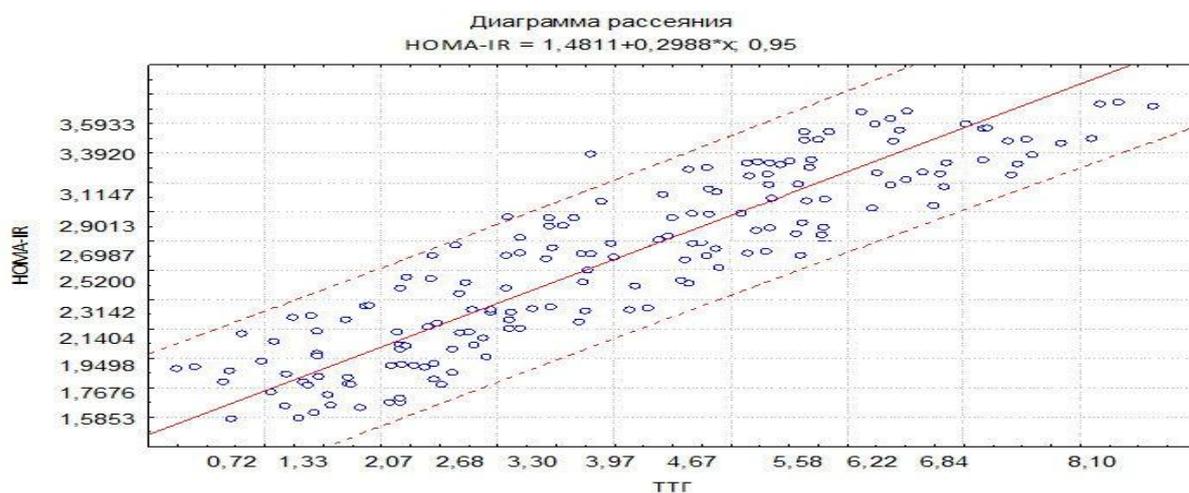


Рис. 16. График линейной регрессии индекса инсулинорезистентности ТТГ и НОМА-IR.

Таблица 17 демонстрирует результаты корреляционного анализа связи показателей тиреоидного статуса и показателей водно-электролитного обмена.

Корреляция показателей тиреоидного статуса и параметров водно-электролитного обмена у пациентов с АГ (n=180)

Показатель	ТТГ		св.Т4		св.Т3	
	R	p	R	p	R	P
Вода, %	<b>-0,38</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,16	0,127	0,05	0,665
Na, ммоль/л	<b>0,53</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,11	0,324	-0,04	0,737
K, ммоль/л	<b>0,32</b>	<b>0,002</b>	0,10	0,345	-0,11	0,310
Mg, ммоль/л	<b>0,4</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,07	0,518	0,01	0,931
Ca, ммоль/л	<b>0,05</b>	<b>0,658</b>	0,01	0,951	-0,09	0,388
NT-proBNP, пг/мл	<b>0,45</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,24</b>	<b>0,025</b>	-0,15	0,149
Альдостерон, пг/мл	<b>0,52</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,13	0,237	0,05	0,628

Уровень ТТГ с содержанием воды имеет слабую обратную корреляционную связь ( $r=-0,38$ ,  $p<0,001$ ), св.Т4 ( $r=-0,16$ ,  $p=0,127$ ) и св.Т3 ( $r=0,05$ ,  $p=0,655$ ) – не коррелируют. Выявлена умеренная корреляция ТТГ с уровнем натрия ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ) и не выявлена корреляция св.Т4 ( $r=0,11$ ,  $p=0,324$ ) и св.Т3 ( $r=-0,04$ ,  $p=0,737$ ) с содержанием натрия. Корреляция уровня калия и ТТГ является слабой ( $r=0,32$ ,  $p=0,002$ ), при этом отсутствует корреляция уровня калия со св.Т4 ( $r=0,10$ ,  $p=0,345$ ) и со св.Т3 ( $r=-0,11$ ,  $p=0,310$ ). С магнием умеренную прямую корреляционную связи имеет ТТГ ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ) и не имеют св.Т4 ( $r=-0,07$ ,  $p=0,518$ ) и св.Т3 ( $r=0,01$ ,  $p=0,931$ ). Не выявлена корреляция уровня кальция с ТТГ ( $r=0,05$ ,  $p=0,658$ ), св.Т4 ( $r=0,01$ ,  $p=0,951$ ) и св.Т3 ( $r=-0,09$ ,  $p=0,388$ ). Содержание NT-proBNP с умеренно прямо коррелирует с ТТГ ( $r=0,45$ ,  $p<0,001$ ), слабо прямо – со св.Т4 ( $r=0,24$ ,  $p=0,025$ ) и не коррелирует со св.Т3 ( $r=-0,15$ ,  $p=0,149$ ). Установлено наличие умеренной прямой связи уровня альдостерона и ТТГ ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ) и отсутствие связи со св.Т4 ( $r=0,13$ ,  $p=0,237$ ) и св.Т3 ( $r=0,05$ ,  $p=0,628$ ).

С уровнем ТТГ тесно коррелирует С-реактивный белок ( $r=0,70$ ,  $p<0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ). Однако св.Т4 не коррелирует ни С-реактивный белок ( $r=-0,08$ ,  $p=0,457$ ), ни ФНО- $\alpha$  ( $r=0,03$ ,  $p=0,740$ ). Также

отсутствует корреляция св.Т3 с уровнем С-реактивного белка ( $r=0,02$ ,  $p=0,874$ ) и св.Т3 с уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r=-0,04$ ,  $p=0,675$ ).

Рисунок 17 демонстрирует уравнение и график линейной регрессии уровня ТТГ (в мЕд/л) и ФНО- $\alpha$  (пг/мл).

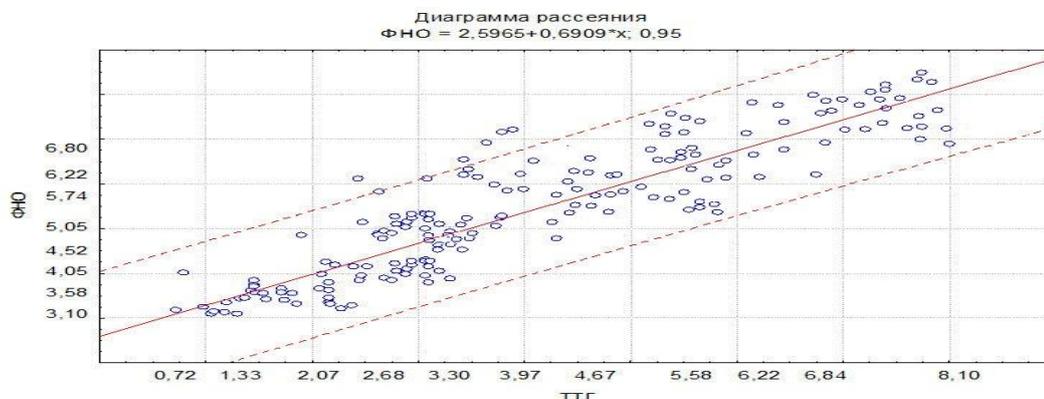


Рис. 17. График и уравнение линейной регрессии уровня ТТГ и ФНО- $\alpha$ .

Выявлена тесная прямая корреляция ТТГ и креатинина с ( $r=0,85$ ,  $p<0,001$ ) и отсутствие – со св.Т4 ( $r=-0,02$ ,  $p=0,869$ ) и со св.Т3 ( $r=-0,10$ ,  $p=0,360$ ). Со СКФ умеренно обратно коррелирует ТТГ ( $r = -0,47$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует со св.Т4 ( $r=0,08$ ,  $p=0,479$ ) и св.Т3 ( $r=0,09$ ,  $p=0,420$ ).

Нами было установлено наличие связи между ТТГ и функциональным состоянием почек, оценённом с помощью СКФ. Уравнение и график линейной регрессии СКФ (в мл/мин) и ТТГ (в мЕд/л) показаны на рисунке 18.

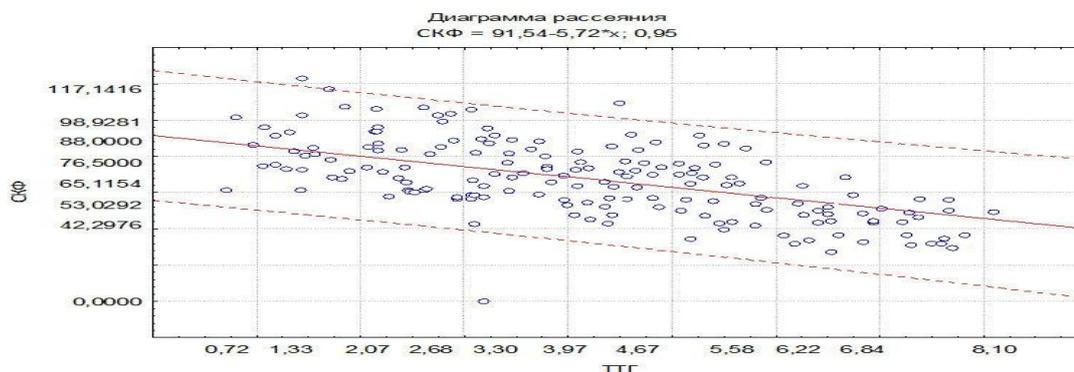


Рис. 18. График линейной регрессии ТТГ и СКФ.

Корреляционные связи ТТГ и тиреоидных гормонов с показателями инструментальных методов исследования представлены в таблице 18.

Корреляция показателей тиреоидного статуса с линейными размерами левого желудочка, ММЛЖ и параметрами СМАД у пациентов с АГ (n=180)

Показатель	ТТГ		св.Т4		св.Т3	
	R	p	R	p	R	P
КДР, см	<b>0,72</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,04	0,716	-0,08	0,475
ТМЖП, см	<b>0,59</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,12	0,251	0,03	0,762
ТЗСЛЖ, см	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,01	0,948	-0,02	0,832
ММЛЖ, г	<b>0,76</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,01	0,917	-0,04	0,708
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	<b>0,72</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,02	0,888	-0,04	0,724
ПАД, мм рт. ст.	0,20	0,063	-0,11	0,283	-0,08	0,451
СНСАД, %	<b>0,25</b>	<b>0,017</b>	<b>0,27</b>	<b>0,010</b>	<b>0,41</b>	<b>&lt;0,001</b>

Из параметров тиреоидного статуса с КДР умеренно прямо коррелирует ТТГ ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелируют св.Т4 ( $r=-0,04$ ,  $p=0,716$ ) и св.Т3 ( $r=-0,08$ ,  $p=0,475$ ). ТМЖП умеренную прямую связь имеет с ТТГ ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ) и не имеет со св.Т4 ( $r=0,12$ ,  $p=0,251$ ) и со св.Т3 ( $r=0,03$ ,  $p=0,762$ ). Между ТЗСЛЖ и ТТГ выявлена прямая слабая корреляционная связь ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ) и не выявлена между ТЗСЛЖ и св.Т4 ( $r=-0,01$ ,  $p=0,948$ ) и ТЗСЛЖ и св.Т3 ( $r=-0,02$ ,  $p=0,832$ ). ММЛЖ умеренно прямо коррелирует с уровнем ТТГ ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует со св.Т4 ( $r=0,01$ ,  $p=0,917$ ) и св.Т3 ( $r=-0,04$ ,  $p=0,708$ ). Аналогичный характер корреляции выявлен между ИММЛЖ и показателями тиреоидного статуса: умеренная прямая – между ИММЛЖ и ТТГ ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ) и отсутствие корреляции ИММЛЖ со св.Т4 ( $r=-0,02$ ,  $p=0,888$ ) и ИММЛЖ со св.Т3 ( $r=-0,04$ ,  $p=0,724$ ).

Характеристика корреляция среднесуточного уровня САД, ДАД и среднего АД с параметрами тиреоидного статуса подробно описана в п.3.1. Что касается степени ночного снижения АД (СНСАД), то с ней слабо коррелирует ТТГ ( $r=0,25$ ,  $p=0,017$ ) и св.Т4 ( $r=0,27$ ,  $p=0,010$ ) и умеренно – св.Т3 ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ).

В ходе исследования установлена связь ТТГ с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка. На рисунке 19 показаны уравнение и график линейной регрессии ИММЛЖ (г/м<sup>2</sup>) и ТТГ (мЕд/л).

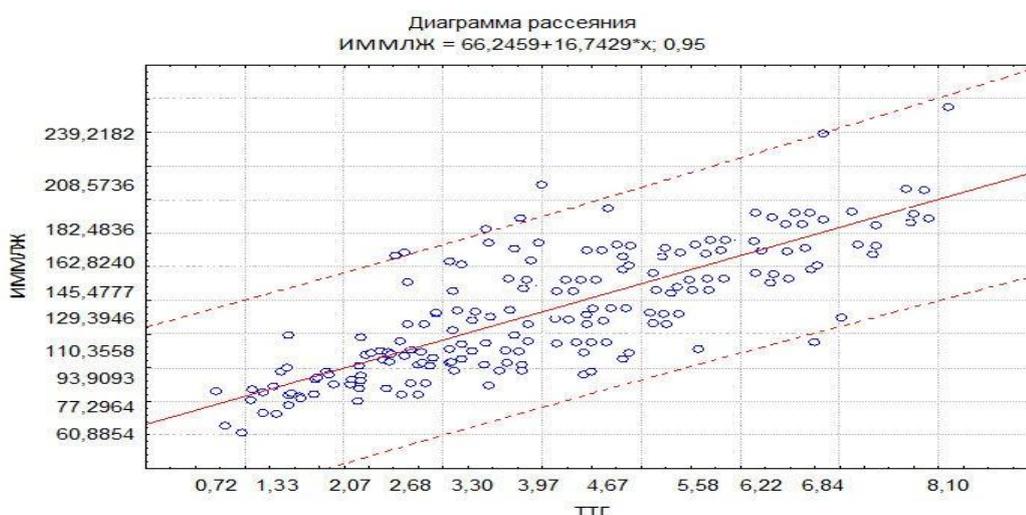


Рис. 19. Уравнение и график линейной регрессии ТТГ и ИММЛЖ.

В таблице 19 описаны корреляционные связи показателей тиреоидного статуса и параметров качества жизни.

Таблица 19

Корреляция тиреоидного статуса и параметров качества жизни у пациентов с АГ (n=180)

Показатель	ТТГ		св.Т4		св.Т3	
	R	p	R	p	R	p
Физическое функционирование (PF)	<b>-0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,14	0,197	0,12	0,252
Ролевое физическое функционирование (RP)	<b>-0,43</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,11	0,284	0,18	0,094
Выраженность боли (BP)	<b>-0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,06	0,567	0,13	0,212
Общее здоровье (GH)	<b>-0,55</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,14	0,200	0,142	0,183
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	<b>-0,39</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,04	0,676	0,16	0,125
Жизненная активность (VT)	<b>-0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,09	0,419	0,15	0,147
Психическое здоровье (MH)	<b>-0,34</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,06	0,573	0,16	0,127
Социальная активность (SF)	0,10	0,357	0,06	0,571	0,08	0,427

Представленные в таблице 19 данные демонстрируют наличие умеренной отрицательной корреляции ТТГ с уровнями физического функционирования ( $r=-0,46$ ,  $p<0,001$ ), ролевого физического функционирования ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ), выраженности боли ( $r=-0,49$ ,  $p<0,001$ ), общего здоровья ( $r=-0,55$ ,  $p<0,001$ ) и жизненной активности ( $r=-0,46$ ,  $p<0,001$ ), а также слабой обратной корреляции с уровнем ролевого эмоционального функционирования ( $r=-0,39$ ,  $p<0,001$ ) и психического здоровья ( $r=-0,34$ ,  $p<0,001$ ). Уровень социальной активности с ТТГ не коррелировал ( $r=0,10$ ,  $p=0,357$ ). Имеющиеся в таблице 19 данные свидетельствуют также об отсутствии корреляционной связи всех показателей качества жизни с уровнем тиреоидных гормонов.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ТТГ и тиреоидных гормонов с уровнем тревожности, депрессии и алекситимии представлены в таблице 20.

Таблица 20

Корреляция показателей тиреоидного статуса и психо-эмоционального фона у пациентов с АГ (n=180)

Показатель	ТТГ		св.Т4		св.Т3	
	R	p	R	p	R	p
Реактивная тревожность	<b>0,61</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,13	0,220	-0,23	0,027
Личностная тревожность	<b>0,61</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,10	0,332	-0,22	0,038
Уровень депрессии по шкале Цунге	<b>0,62</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,14	0,192	0,01	0,933
ТИЧ	<b>0,70</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,01	0,942	-0,14	0,173
ТОЧ	<b>0,59</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,00	0,967	-0,05	0,657
ВОМ	<b>0,72</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,01	0,960	-0,11	0,322
ОБ	<b>0,73</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,02	0,883	-0,11	0,321

Примечание. ТИЧ – трудность идентификации чувств, ТОЧ – трудность в определении чувств, ВОМ – внешне-ориентированное мышление, ОБ – общий балл алекситимии.

С выраженностью реактивной тревожности ТТГ имеет умеренную прямую корреляцию ( $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ), св.Т3 – слабую обратную ( $r=-0,23$ ,  $p=0,027$ ) и не имеет корреляции со св.Т4 ( $r=0,13$ ,  $p=0,220$ ). Уровень личностной тревожности умеренно прямо коррелирует с ТТГ ( $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ), слабо отрицательно – со св.Т3 ( $r=-0,22$ ,  $p=0,038$ ) и не коррелирует со св.Т4 ( $r=0,10$ ,  $p=0,332$ ). Выраженность депрессии умеренно прямо коррелирует с ТТГ ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ) и не коррелирует со св.Т4 ( $r=0,14$ ,  $p=0,192$ ) и св.Т3 ( $r=0,01$ ,  $p=0,933$ ). С ТТГ тесную прямую корреляционную связь имеют значения субшкал ТИЧ ( $r=0,70$ ,  $p<0,001$ ) и ВОМ ( $r=0,72$ ,  $p=0,000$ ), а также общий балл алекситимии по шкале TAS-20 ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ). С уровнем св.Т4 не коррелируют ни ТИЧ ( $r=-0,01$ ,  $p=0,942$ ), ни ТОЧ ( $r=0,00$ ,  $p=0,967$ ), ни ВОМ ( $r=0,01$ ,  $p=0,960$ ), ни общий балл TAS-20 ( $r=-0,02$ ,  $p=0,833$ ). Также не выявлено корреляции уровня св.Т3 с показателями субшкалы ТИЧ ( $r=-0,14$ ,  $p=0,173$ ), ТОЧ ( $r=-0,05$ ,  $p=0,657$ ), ВОМ ( $r=-0,11$ ,  $p=0,322$ ) и общим баллом TAS-20 ( $r=-0,11$ ,  $p=0,321$ ).

На рисунке 20 изображены уравнение и график линейной регрессии ОБ (в баллах) по TAS-20 и ТТГ (в мЕд/л).

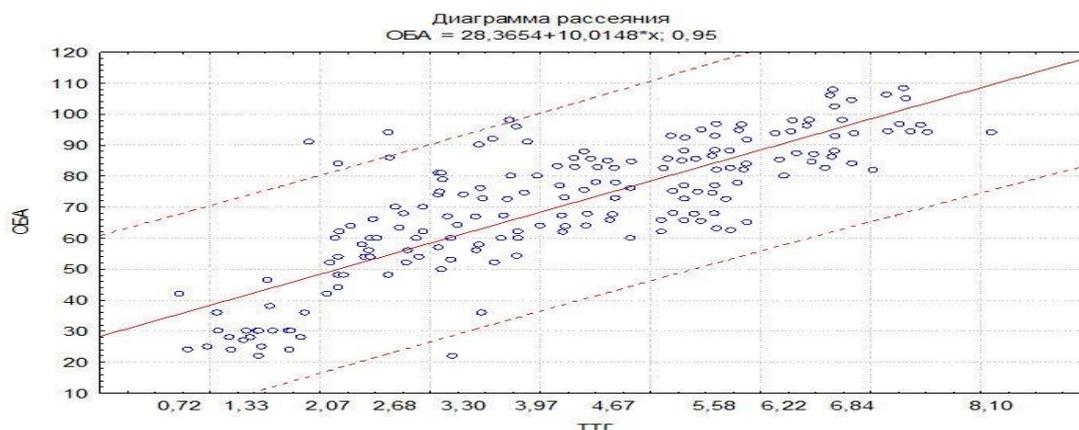


Рис. 20. График линейной регрессии общего балла по TAS-20 и ТТГ.

Результаты исследования дают основу предполагать, что в основе такого психологического феномена, как алекситимия, может лежать нарушение функции ЩЖ.

### 3.3. Сравнение клинических, лабораторных, инструментальных параметров, качества жизни и психо-эмоционального статуса у обследованных с эутиреозом и СГТ

До назначения антигипертензивной терапии среди 154 пациентов с эутиреозом высоконормальное АД зафиксировано у 47 больных, АГ 1 степени – у 101 и АГ 2 степени – у 6 человек; АГ 3 степени среди обследованных с нормальной функцией ЩЖ не выявлено. Из 26 пациентов с СГТ до получения антигипертензивных препаратов высоконормальное АД выявлено у 2 обследованных, АГ 1 степени – у 14, АГ 2 степени – у 4 и АГ 3 степени – у 6.

На рисунке 21 показана структура степеней АГ у пациентов с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26) до начала антигипертензивной терапии.

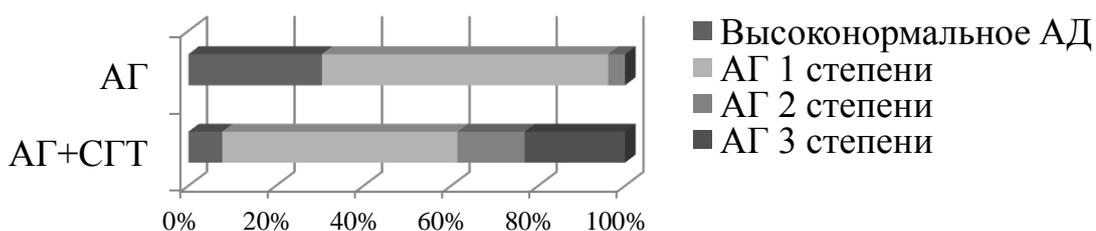


Рис. 21. Соотношение степеней АГ в группах пациентов с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26)

Среди обследованных с эутиреоидным статусом достоверно больше доля пациентов с высоким нормальным АД ( $p=0,008$ ), доли пациентов с АГ 1 степени между в группах с эутиреозом и СГТ достоверно не различаются ( $p=0,12$ ), а доля пациентов с АГ 2 и 3 степени достоверно больше среди обследованных с АГ+СГТ ( $p=0,009$  и  $p<0,001$  соответственно).

Всем пациентам была назначена постоянная антигипертензивная терапия, соответствующая рекомендациям Российского кардиологического общества по лечению и диагностике артериальной гипертензии 2010 года. Из 154 обследованных с эутиреозом один антигипертензивный препарат был

назначен 27 пациентам, комбинация из двух препаратов – 94 пациентам, комбинация из трёх препаратов – 33 пациентам. Среди пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ постоянная антигипертензивная монотерапия назначена двум пациентам, двухкомпонентная терапия – 5, трёхкомпонентная терапия – 19. На рисунке 22 представлено соотношение пациентов, получающих постоянную антигипертензивную терапию в виде монотерапии, двухкомпонентной и трёхкомпонентной терапии.

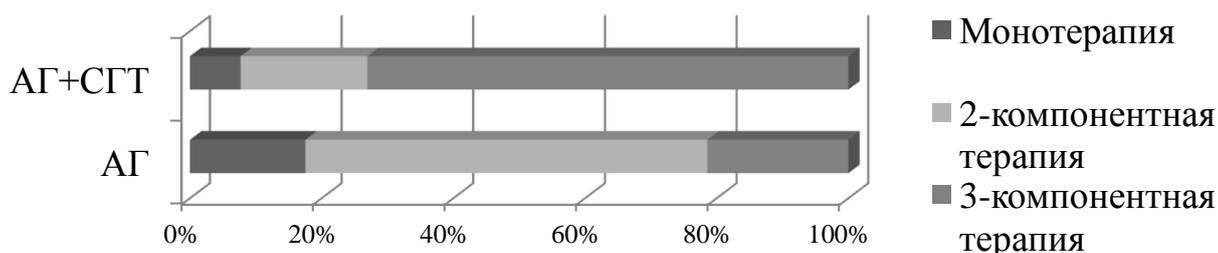


Рис. 22. Структура постоянной антигипертензивной терапии у пациентов с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26).

Среди пациентов группы АГ без СГТ лиц, получавших монокомпонентную и двухкомпонентную антигипертензивную терапию выше ( $p=0,038$  и  $p=0,035$  соответственно). Среди обследованных с АГ+СГТ достоверно больше пациентов, получавших трёхкомпонентную антигипертензивную терапию ( $p<0,001$ ).

На фоне проводимой постоянной антигипертензивной терапии большинство пациентов испытывали необходимость в дополнительном приёме антигипертензивных препаратов. Рисунок 23 демонстрирует соотношение больных АГ+СГТ и АГ+ЭТ, принимающих дополнительно антигипертензивные препараты 1 раз в неделю и реже, 2-3 раза в неделю, 4-5 раз в неделю и чаще 5 раз в неделю. В группе АГ+ЭТ не принимали дополнительно антигипертензивные препараты 20 человек, принимали 1 раз в неделю и реже – 51 человек, 2-3 раза в неделю – 49 человек, 4-5 раз в неделю – 31 человека, более 5 раз в неделю – 3 человека. Из обследованных группы АГ+СГТ необходимость в дополнительном приёме антигипертензивных препаратов испытывали все пациенты: 3 человека – 2-3

раза в неделю, 16 человек – 4-5 раз в неделю и 7 человек – чаще 5 раз в неделю.

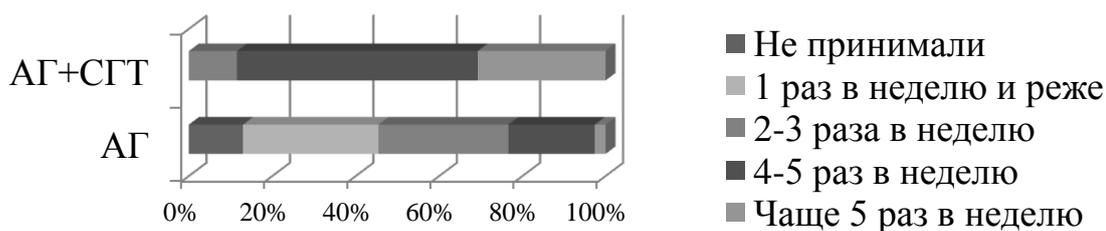


Рис. 23. Сравнение частоты дополнительного применения антигипертензивных препаратов у больных с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26).

При сравнении частоты дополнительного приёма антигипертензивных препаратов установлено, что среди обследованных с эутиреозом достоверно больше доля пациентов, не принимающих дополнительно антигипертензивные препараты ( $p=0,026$ ), принимающих 1 раз в неделю и реже ( $p=0,001$ ) и принимающих 2-3 раза в неделю ( $p=0,020$ ), в то время как среди обследованных с СГТ достоверно больше пациентов, принимавших дополнительно антигипертензивные препараты чаще: 4-5 раз в неделю ( $p<0,001$ ) и чаще 5 раз в неделю ( $p<0,001$ ).

Показатели липидного обмена у обследованных с АГ, имеющих эутиреоидный статус, и обследованных с СГТ и достоверность их различий представлена в таблице 21.

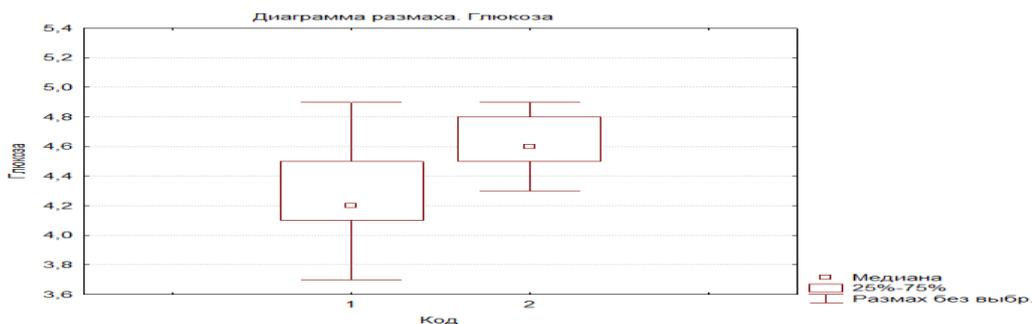
Таблица 21

Показатели липидного обмена у больных АГ с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26)

Показатель	АГ (n=154)	АГ+СГТ (n=26)	p
Окружность талии, см	84,0 (76,0; 95,0)	88,0 (83,0; 94,0)	0,333
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,71 (28,36; 31,14)	29,73 (27,89; 30,72)	0,928
Общий жир, %	<b>32,5 (27,7; 35,5)</b>	<b>36,8 (34,4; 38,2)</b>	<b>0,006</b>
Висцеральный жир, %	<b>10,0 (8,0; 12,0)</b>	<b>12,0 (11,0; 14,0)</b>	<b>0,001</b>
ОХС, ммоль/л	<b>6,3 (5,9; 6,8)</b>	<b>6,8 (6,6; 7,7)</b>	<b>0,006</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л	<b>4,4 (4,1; 4,7)</b>	<b>5,0 (4,8; 5,3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ХС ЛПВП, ммоль/л	<b>1,06 (0,96; 1,15)</b>	<b>1,02 (0,95; 1,05)</b>	<b>0,050</b>
ТГ, ммоль/л	<b>2,18 (1,85; 2,73)</b>	<b>2,96 (2,88; 3,05)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ИА	<b>4,98 (4,30; 6,07)</b>	<b>6,39 (5,27; 6,65)</b>	<b>0,009</b>

Из показателей липидного метаболизма у пациентов с СГТ достоверно больше содержание общего ( $p=0,006$ ) и висцерального ( $p<0,001$ ) жира и выше уровень ОХС ( $p=0,006$ ), ХС ЛПНП ( $p=0,000$ ), ТГ ( $p<0,001$ ) и ИА ( $p=0,009$ ). Уровень ХС ЛПВП достоверно не отличался ( $p=0,050$ ).

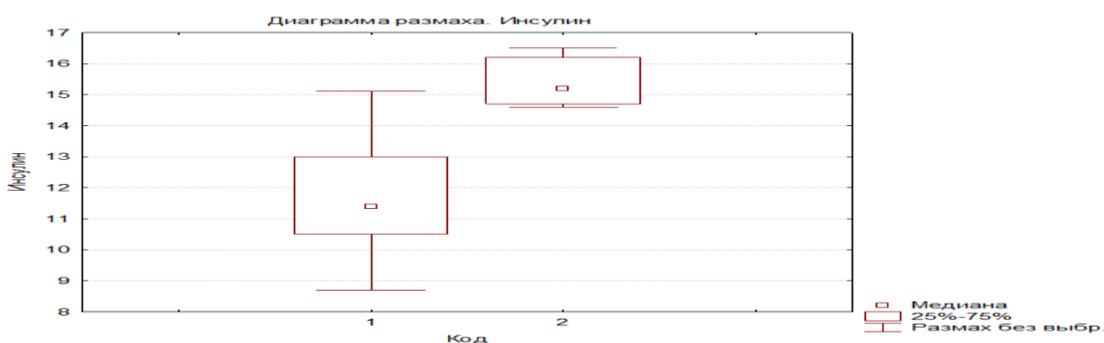
На рисунке 24 представлены значения уровня глюкозы у больных АГ с эутиреозом ( $n=154$ ) и СГТ ( $n=26$ )



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 24. Уровень глюкозы (ммоль/л) у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

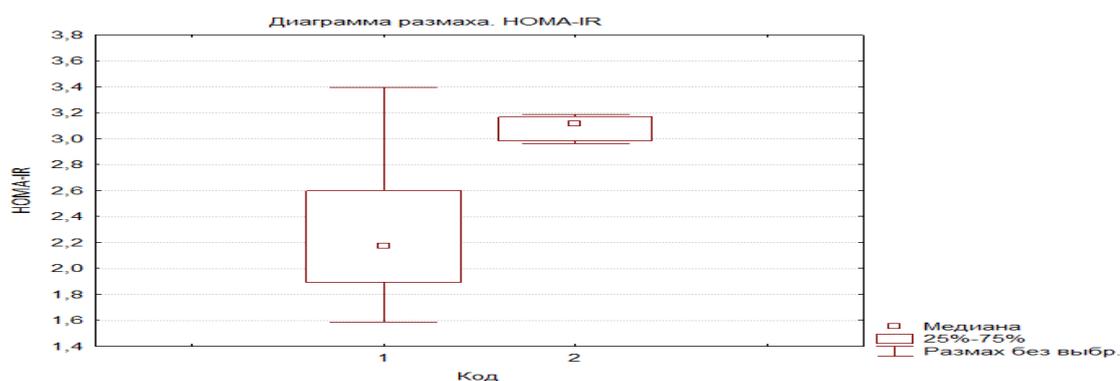
На рисунке 25 показаны уровни инсулина у обследованных, имеющих СГТ и эутиреоидный статус.



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 25. Уровень инсулина у пациентов (мкЕд/л) с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

Значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR представлены на рисунке 26.



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 26. Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

Среди пациентов с сопутствующей гипофункцией ЩЖ достоверно выше все изучаемые показатели углеводного обмена: уровень глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (для всех показателей  $p < 0,001$ ).

Показатели водно-электролитного обмена и достоверность их различий между обследованными с эутиреозом и СГТ представлены в таблице 23.

Таблица 23

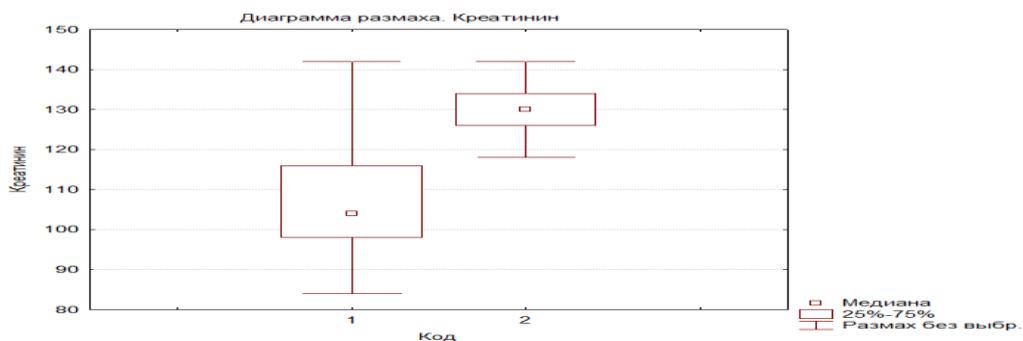
Показатели водно-электролитного обмена у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса

Показатель	АГ (n=154)	АГ+СГТ (n=26)	p
Вода, %	<b>37,5 (36,3; 40,5)</b>	<b>36,2 (33,9; 36,9)</b>	<b>0,002</b>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	<b>137,0 (136,0; 139,0)</b>	<b>141,0 (140,0; 144,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,9 (3,8; 4,4)	4,1 (3,8; 4,5)	0,883
Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,25 (1,14; 1,32)	1,26 (1,22; 1,38)	0,214
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,52 (2,42; 2,58)	2,50 (2,46; 2,55)	0,982
NT-proBNP, пг/л	<b>68,0 (55,0; 80,0)</b>	<b>82,0 (77,0; 162,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Альдостерон, пг/л	<b>56,0 (45,0; 72,0)</b>	<b>88,0 (75,0; 192,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Как видно из таблицы 23, у пациентов с СГТ достоверно выше содержание воды ( $p=0,002$ ) и уровня натрия ( $p < 0,001$ ). Также у пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ достоверно более высокий уровень NT-

proBNP ( $p < 0,001$ ) и альдостерона ( $p < 0,001$ ). Содержание калия, магния и кальция в группах АГ и АГ+СГТ достоверно не отличалось ( $p = 0,883$ ,  $p = 0,214$  и  $p = 0,982$  соответственно).

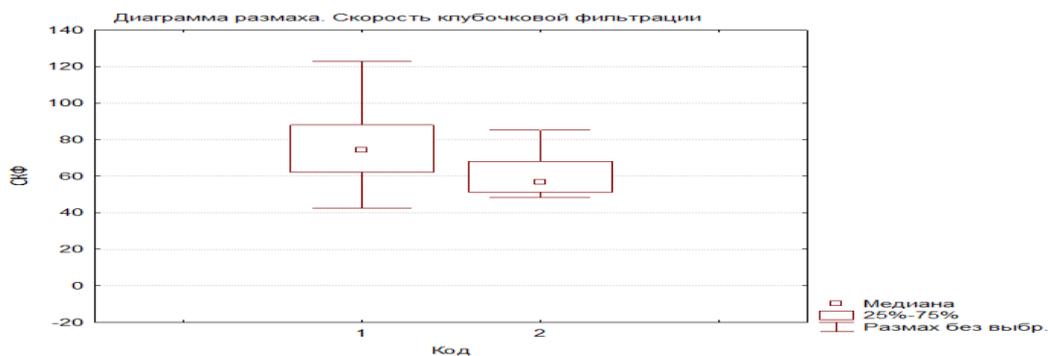
Уровни креатинина среди обследованных с СГТ ( $n = 26$ ) и эутиреоидным статусом ( $n = 154$ ) демонстрирует рисунок 27.



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 27. Уровень креатинина (мкмоль/л) у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

На рисунке 28 показана СКФ в группе больных АГ, имеющих эутиреоидный статус, и в группе больных с эутиреозом.



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 28. СКФ (мл/мин) у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

При сравнении показателей функции почек у пациентов с СГТ выявлен достоверно более высокий уровень креатинина ( $p < 0,001$ ) и более выраженное снижение СКФ ( $p = 0,002$ ).

Уровень С-реактивного белка у пациентов с АГ и эутиреозом составил 2,05 (1,35; 2,28) мг/л, у пациентов с АГ и СГТ – 3,45 (3,15; 3,85) мг/л. Содержание ФНО- $\alpha$  у обследованных с АГ и эутиреозом составило 4,02 (3,58; 4,85) пг/мл, у обследованных с АГ и СГТ – 6,18 (5,93; 6,80) пг/мл. При оценке достоверности различий по уровню С-реактивного белка и ФНО- $\alpha$  выявлено достоверно более высокое значение обоих показателей у пациентов с сопутствующей субклинической гипофункцией ЩЖ ( $p=0,000$  для обоих показателей).

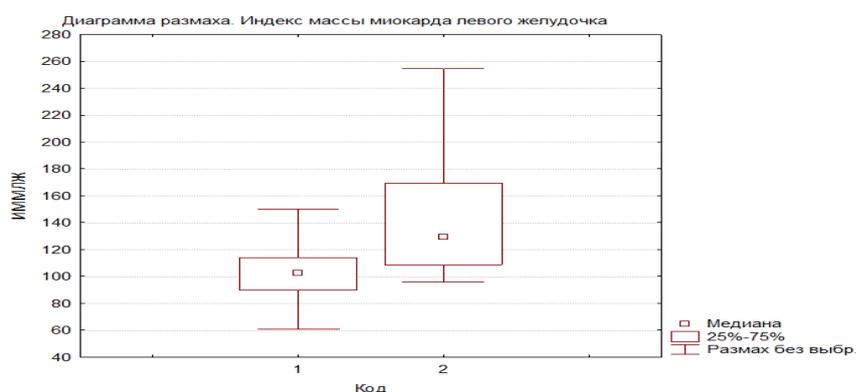
Результаты ЭхоКГ и достоверность их различий между группами пациентов с АГ и эутиреозом ( $n=154$ ) и АГ и СГТ ( $n=26$ ) представлена в таблице 23.

Таблица 23

Линейные показатели и ММЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса

Показатель	АГ (n=154)	АГ+СГТ (n=26)	p
КДР, см	<b>5,2 (5,0; 5,5)</b>	<b>5,6 (5,3; 5,9)</b>	<b>0,002</b>
ТМЖП, см	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,3)	0,015
ТЗСЛЖ, см	1,0 (1,0; 1,1)	1,1 (1,0; 1,4)	0,185
ММЛЖ, см	<b>205,02 (179,80; 225,63)</b>	<b>239,11 (225,26; 373,71)</b>	<b>0,002</b>

Значения ИММЛЖ в каждой группе представлены на рисунке 29.



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 29. ИММЛЖ ( $г/м^2$ ) пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

При сравнении линейных показателей ЛЖ у пациентов с СГТ по сравнению с обследованными с эутиреоидным статусом выявлены значимо более высокие КДР ( $p=0,002$ ) ТМЖП ( $p=0,015$ ). ТЗСЛЖ между группами достоверно не отличалась ( $p=0,185$ ). ММЛЖ и ИММЛЖ достоверно выше у обследованных с АГ и сопутствующим СГТ (для обоих показателей  $p=0,002$ ).

Таблица 24 демонстрирует результаты СМАД и достоверность их различий между обследованными с субклинической гипофункцией ЩЖ ( $n=26$ ) и с эутиреоидным статусом ( $n=154$ ).

Таблица 24

Показатели СМАД у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

Показатель	АГ (n=154)	АГ+СГТ (n=26)	p
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	<b>141,0 (138,0; 144,0)</b>	<b>154,0 (152,0; 156,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	<b>87,0 (86,0; 88,0)</b>	<b>96,0 (95,0; 108,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПАД, мм рт. ст.	55,0 (51,0; 56,0)	57,0 (52,0; 58,0)	0,269
Среднее АД, мм рт. ст.	<b>104,7 (103,3; 106,3)</b>	<b>115,7 (114,3; 124,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
СНСАД, %	<b>9,0 (6,0; 11,0)</b>	<b>2,0 (-7,0; 4,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>

У пациентов с СГТ по сравнению с обследованными без нарушений функции ЩЖ достоверно выше уровень среднесуточного САД ( $p<0,001$ ), среднесуточного ДАД ( $p<0,001$ ), среднего АД ( $p<0,001$ ) и значимо меньше СНСАД ( $p<0,001$ ).

При оценке циркадного ритма АД среди обследованных с эутиреоидным статусом выявлено 62 «dipper», 82 «non-dipper» и 10 «night-picker». Среди пациентов с СГТ «dipper» выявлено 5, «non-dipper» – 11, «night-picker» – 10.

На рисунке 30 представлено соотношение «dipper», «non-dipper» и «night-picker» среди обследованных с эутиреозом ( $n=154$ ) и СГТ ( $n=26$ ).

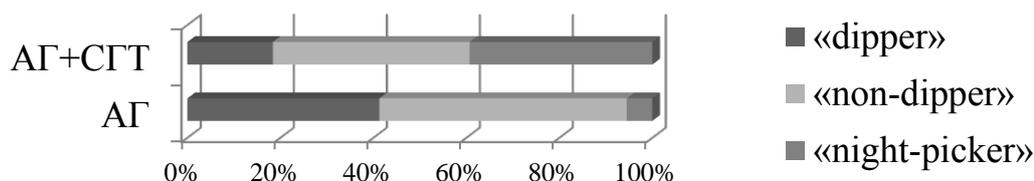


Рис. 30. Соотношение типов СНСАД (%) у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса.

При сравнении распространённости типов циркадного ритма АД установлено, что среди обследованных с СГТ достоверно больше «night-picker» ( $p < 0,001$ ) и достоверно меньше «dipper» ( $p = 0,013$ ). Доли «non-dipper» среди пациентов с эутиреозом и СГТ достоверно не отличались.

Значения шкал качества жизни пациентов с АГ по данным опросника SF-36 и достоверность их различий в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующим СГТ показаны в таблице 25.

Таблица 25

Качество жизни пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса

Показатель	АГ (n=154)	АГ+СГТ (n=26)	p
Физическое функционирование (PF)	85,0 (60,0; 90,0)	65,0 (45,0; 80,0)	0,020
Ролевое физическое функционирование (RP)	50,0 (25,0; 75,0)	25,0 (0,0; 50,0)	0,030
Выраженность боли (BP)	62,0 (32,0; 84,0)	32,0 (22,0; 41,0)	0,016
Общее здоровье (GH)	57,0 (25,0; 67,0)	35,0 (20,0; 47,0)	0,044
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	67,0 (34,0; 67,0)	34,0 (0,0; 67,0)	0,117
Жизненная активность (VT)	55,0 (40,0; 75,0)	45,0 (40,0; 60,0)	0,087
Психическое здоровье (MH)	76,0 (56,0; 88,0)	64,0 (52,0; 76,0)	0,071
Социальная активность (SF)	50,0 (50,0; 50,0)	50,0 (50,0; 50,0)	0,708

Приведённые в таблице 25 данные свидетельствуют о достоверно более выраженном снижении уровня физического функционирования ( $p = 0,020$ ), ролевого физического функционирования ( $p = 0,030$ ), выраженности боли ( $p = 0,016$ ) и общего здоровья ( $p = 0,044$ ) у обследованных с СГТ по сравнению с пациентами с эутиреозом. При этом достоверных различий между

группами не выявлено по уровню ролевого эмоционального функционирования ( $p=0,117$ ), жизненной активности ( $p=0,087$ ), психического здоровья ( $p=0,071$ ) и социальной активности ( $p=0,708$ ).

Уровень личностной тревожности у пациентов с АГ и нормальной функцией ЩЖ составил 42,0 (36,0; 54,0) балла, что значимо не отличается от уровня личностной тревожности у пациентов с АГ и СГТ – 56,0 (41,0; 60,0) баллов ( $p=0,062$ ). Среди 154 обследованных с эутиреозом низкий уровень личностной тревожности выявлен у 18 человек, средний уровень – у 76 и высокий – у 60. Количество обследованных с СГТ, имеющих низкий уровень личностной тревожности, составило 2, средний – 8 и высокий – 16. Соотношение долей пациентов с различным уровнем личностной тревожности в зависимости от тиреоидного статуса представлено на рисунке 31.

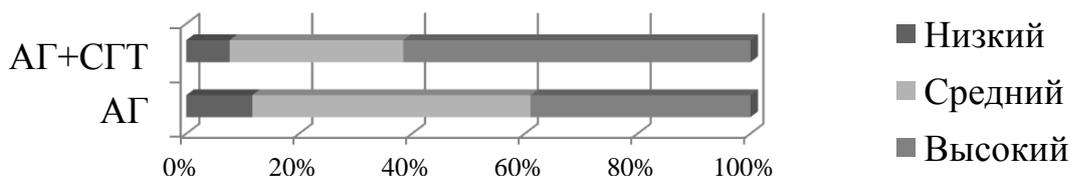


Рис. 31. Соотношение долей пациентов с различными уровнями личностной тревожности в группах пациентов эутиреозом и СГТ.

По сравнению с группой пациентов с СГТ в группе больных АГ с эутиреозом достоверно больше доля лиц со средним уровнем личностной тревожности ( $p=0,041$ ) и меньше – доля с высоким ( $p=0,017$ ).

Значения субшкалы реактивной тревожности у пациентов с АГ и эутиреозом составили 40,0 (33,0; 49,0) баллов, у пациентов с АГ и СГТ – 52,0 (39,0; 59,0) балла и достоверно не отличаются ( $p=0,064$ ). Количество пациентов с эутиреозом, имеющих низкий уровень реактивной тревожности, составило 24, средний – 74 и высокий – 56 человек. В группе СГТ низкий уровень ситуативной тревожности выявлен у 2 человек, средний – у 8 и

высокий – у 16. Соотношение долей пациентов с низким, средним и высоким уровнем реактивной тревожности представлено на рисунке 32.

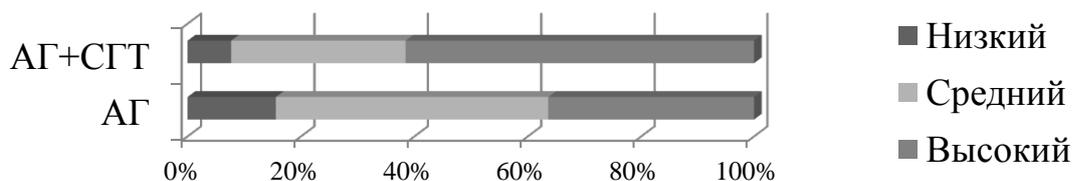
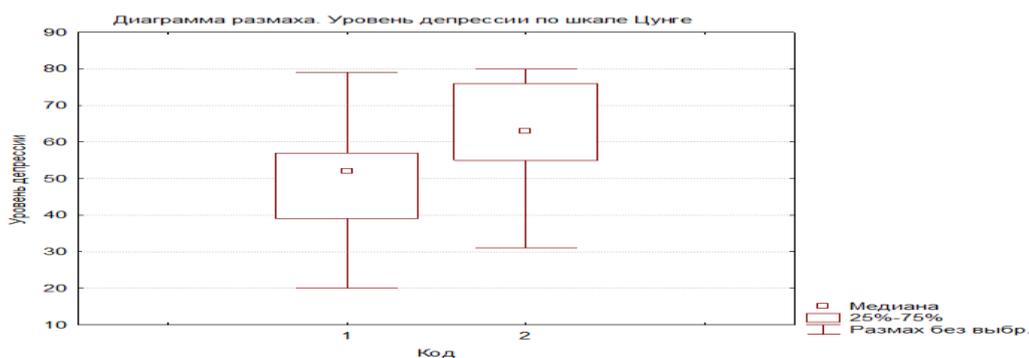


Рис. 32. Соотношение долей пациентов с уровнями ситуативной тревожности в группах пациентов с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26).

Среди лиц с АГ и сопутствующей гипофункцией ЩЖ достоверно больше доля обследованных с высоким уровнем ситуативной тревожности ( $p=0,008$ ) по сравнению с пациентами с АГ и эутиреоидным статусом. Доля пациентов со средним и низким уровнем ситуативной тревожности достоверно не отличалась ( $p=0,053$  и  $p=0,145$  соответственно).

Уровень депрессии обследованных с АГ, имеющих субклиническую гипофункцию ЩЖ и нормальную функцию ЩЖ, выявленный по шкале Цунге, представлен на рисунке 33.



Примечание: Код 1 – АГ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис. 33. Уровни депрессии больных АГ (в баллах) с эутиреозом (n=154) и СГТ (n=26).

Уровень депрессии в группе обследованных с АГ+СГТ достоверно выше, чем уровень депрессии в группе пациентов с нормальной функцией ЩЖ ( $p=0,006$ ).

Среди 154 пациентов АГ с эутиреозом количество баллов по шкале уровня депрессии, соответствующее отсутствию признаков депрессии, выявлено 57 обследованных, соответствующее лёгкой депрессии – 69, маскированной депрессии – 20 и истинной депрессии – 8 обследованных. Пациентов с СГТ, не имеющих признаков депрессии, выявлено 4, имеющих признаки лёгкой депрессии – 6, маскированной депрессии – 9, истинной депрессии – 7. Соотношение пациентов с различной степенью выраженности депрессивных состояний представлено на рисунке 34.

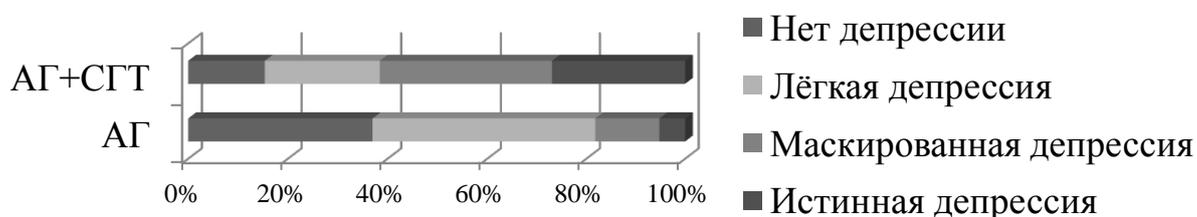


Рис. 34. Соотношение пациентов с различной степенью выраженности депрессии в зависимости от тиреоидного статуса.

Среди обследованных с АГ, имеющих эутиреоидный статус, достоверно больше доля пациентов, у которых депрессия либо не выявлена ( $p=0,016$ ), либо выявлена ее лёгкая степень ( $p=0,020$ ), в то время как среди пациентов с СГТ было достоверно больше пациентов с маскированной ( $p=0,003$ ) и истинной депрессией ( $p<0,001$ ).

В таблице 26 представлены общий балл и уровни алекситимии по субшкалам TAS-20 ТИЧ, ТОЧ и ВОМ, а также достоверность в различии этих показателей между группами пациентов с АГ и СГТ ( $n=26$ ) и АГ и эутиреозом ( $n=154$ ).

Значения субшкал алекситимии TAS-20 у пациентов с АГ в зависимости от тиреоидного статуса

<b>Показатель</b>	<b>АГ (n=154)</b>	<b>АГ+СГТ (n=26)</b>	<b>p</b>
ТИЧ	<b>16,0 (12,0; 26,0)</b>	<b>27,0 (20,0; 30,0)</b>	<b>0,003</b>
ТОЧ	<b>16,0 (12,0; 20,0)</b>	<b>20,0 (16,0; 21,0)</b>	<b>0,049</b>
ВОМ	<b>20,0 (12,0; 26,0)</b>	<b>28,0 (28,0; 31,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОБ	<b>56,0 (36,0; 70,0)</b>	<b>76,0 (64,0; 82,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Как показано в таблице 26, пациенты с АГ и СГТ по сравнению с пациентами с эутиреоидным статусом имеют более выраженный уровень алекситимии, о чём свидетельствуют достоверно более высокие значения субшкал ТИЧ ( $p=0,003$ ), ТОЧ ( $p=0,049$ ), ВОМ ( $p<0,001$ ) и общего балла по TAS-20 ( $p<0,001$ ).

#### **3.4. Сравнение клинических, инструментальных, лабораторных показателей, качества жизни и психо-эмоционального статуса в группах, сформированных методом «подбора пар»**

Поскольку группы пациентов с АГ и различным тиреоидным статусом отличались по ряду характеристик, для более точного сравнения клинико-лабораторных показателей, уровня качества жизни и психо-эмоционального статуса пациентов с АГ при нормальной и субклинической гипофункции ЩЖ методом «подбора пар» были сформированы 2 группы, однородные по полу, возрасту и ИМТ. В первую группу вошли пациенты с эутиреозом (группа АГ+ЭТ,  $n=26$ ), во вторую – пациенты с СГТ (группа АГ+СГТ,  $n=26$ ).

В таблице 27 показаны основные характеристики пациентов обеих групп, свидетельствующие об их однородности (за исключением уровня ТТГ как дискриминирующего признака).

Сравнение групп по параметрам подбора пар

Показатель	АГ+ЭТ, n=26	АГ+СГТ, n=26	p
Возраст, лет	55,0 (47,0; 56,0)	55,0 (47,0; 56,0)	0,920
Окружность талии, см	84,0 (76,0; 95,0)	88,0 (83,0; 94,0)	0,448
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 (28,7; 30,5)	29,7 (27,9; 30,7)	1,000
ТТГ, мЕд/л	<b>2,09 (1,30; 2,22)</b>	<b>5,10 (4,82; 6,75)</b>	<b>&lt;0,001</b>
св. Т4, пг/л	14,3 (12,1; 15,6)	12,9 (11,4; 14,7)	0,390
св. Т3, пг/л	5,5 (5,2; 5,9)	4,7 (3,7; 5,8)	0,091

В группу АГ+ЭТ (n=26), сформированную из обследованных с эутиреоидным статусом методом «подбора пар», вошли 14 пациентов с высоконормальным АД и 12 человек с АГ 1 степени. Среди обследованных больных с эутиреозом (n=26), имеющих АГ 2 и 3 степени, пары, соответствующей критериям подбора не было. Доли пациентов с высоконормальным АД, АГ 1, 2 и 3 степени показаны на рисунке 35.

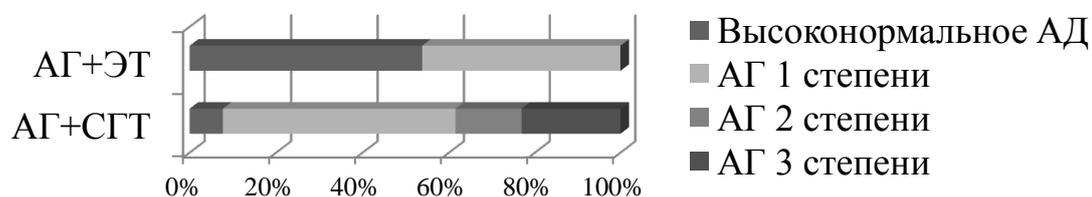


Рис.35. Структура степеней АГ в группах АГ+ЭТ и АГ+СГТ.

В основной группе достоверно больше доля пациентов с АГ II (p=0,020) и III (p<0,001) степени и меньше доля пациентов с высоким нормальным АД (p<0,001).

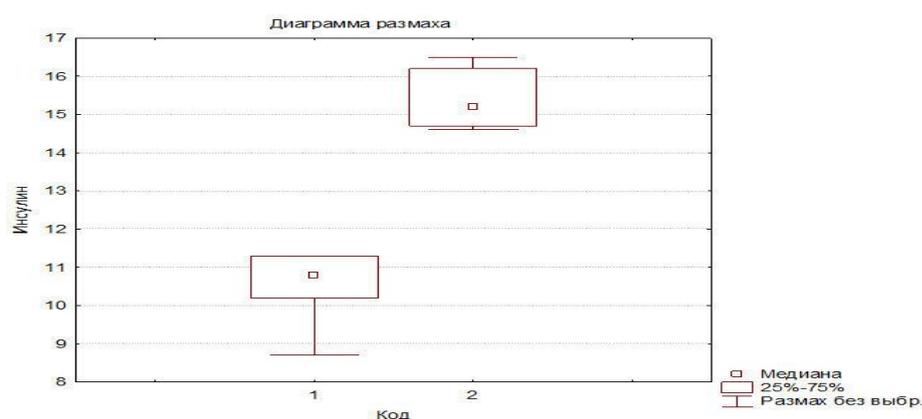
Показатели липидного обмена и достоверность их различий между группами представлена в таблице 28.

Показатели липидного обмена пациентов сравниваемых групп

Показатель	АГ+ЭТ (n=26)	АГ+СГТ (n=26)	P
Окружность талии, см	84,0 (76,0; 95,0)	88,0 (83,0; 94,0)	0,448
Общий жир, %	<b>32,8 (29,7; 35,5)</b>	<b>36,8 (34,4; 38,2)</b>	<b>0,039</b>
Висцеральный жир, %	<b>8,0 (6,0; 9,0)</b>	<b>12,0 (11,0; 14,0)</b>	<b>0,002</b>
ОХС, ммоль/л	<b>6,3 (5,9; 6,5)</b>	<b>6,8 (6,6; 7,7)</b>	<b>0,009</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л	<b>4,3 (4,1; 4,5)</b>	<b>5,0 (4,8; 5,3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,98; 1,15)	1,02 (0,95; 1,05)	0,072
ТГ, ммоль/л	<b>1,93 (1,78; 2,45)</b>	<b>2,96 (2,88; 3,05)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ИА	<b>4,75 (4,39; 5,81)</b>	<b>6,39 (5,27; 6,65)</b>	<b>0,012</b>

Данные, представленные в таблице 28, свидетельствуют о достоверно более высоком содержании общего ( $p=0,039$ ) и висцерального ( $0,002$ ) жира, уровне ОХС ( $p=0,009$ ), ХС ЛПНП ( $p<0,001$ ), ТГ ( $p<0,001$ ) и ИА ( $p=0,012$ ) у обследованных группы АГ+СГТ.

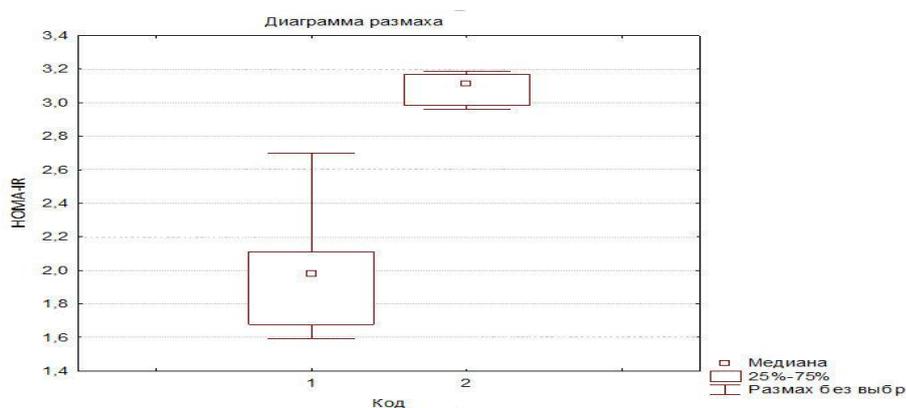
Уровень глюкозы у пациентов группы АГ+ЭТ достоверно ниже, чем у пациентов группы АГ+СГТ, и составляет 4,2 (3,9; 4,3) и 4,6 (4,5; 4,8) ммоль/л соответственно ( $p<0,001$ ). В группе пациентов АГ+СГТ ( $n=26$ ) по сравнению с пациентами группы АГ+ЭТ ( $n=26$ ) был достоверно выше уровень инсулина (15,2 (14,7; 16,2) vs 10,8 (10,2; 11,3) мкЕд/л ( $p<0,001$ ), что наглядно показано на рисунке 36.



Примечание: Код 1 – АГ+ЭТ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис.36. Уровни инсулина (мкЕд/л) пациентов сравниваемых групп.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR в группе АГ+ЭТ (n=26) составил 1,98 (1,68; 2,11), в группе АГ+СГТ (n=26) – 3,11 (2,98; 3,17) (рисунок 37).



Примечание: Код 1 – АГ+ЭТ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис.37. Значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR пациентов основной группы и группы сравнения.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR достоверно выше в группе АГ+СГТ ( $p < 0,001$ ).

В таблице 29 отражены параметры водно-электролитного обмена у пациентов группы АГ+ЭТ (n=26) и АГ+СГТ (n=26) и достоверность их различий.

Таблица 29

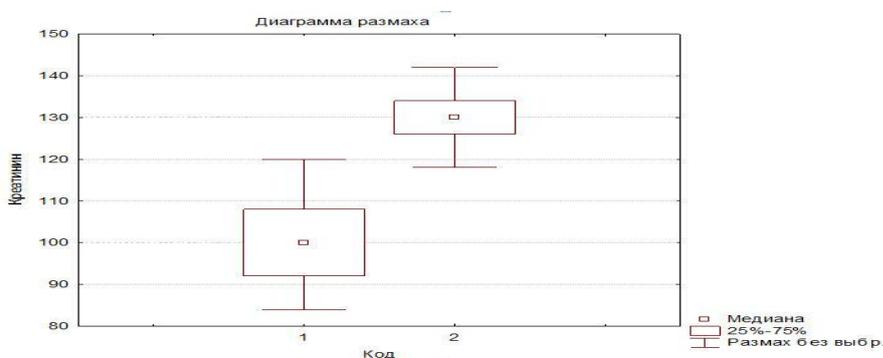
Показатели водно-электролитного обмена пациентов сравниваемых групп

Показатель	АГ+ЭТ(n=26)	АГ+СГТ(n=26)	P
Вода, %	<b>37,9 (36,5; 41,9)</b>	<b>36,2 (33,9; 36,9)</b>	<b>0,016</b>
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	<b>137,0 (136,0; 137,0)</b>	<b>141,0 (140,0; 144,0)</b>	<b>0,001</b>
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,8 (3,7;3,9)	4,1 (3,8; 4,5)	0,169
Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л	<b>1,18 (1,04; 1,25)</b>	<b>1,26 (1,22; 1,38)</b>	<b>0,019</b>
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,5 (2,41; 2,55)	2,5 (2,46; 2,55)	0,650
NT-proBNP, пг/мл	<b>62,0 (51,0; 78,0)</b>	<b>82,0 (77,0; 162,0)</b>	<b>0,004</b>
Альдостерон, пг/мл	<b>48,0 (35,0;68,0)</b>	<b>88,0 (75,0; 192,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Как показывают данные, представленные в таблице 29, у пациентов группы АГ+СГТ по сравнению с группой АГ+ЭТ достоверно выше содержание воды ( $p=0,016$ ), натрия ( $p=0,001$ ), магния ( $p=0,019$ ), альдостерона

( $p < 0,001$ ) и NT-proBNP ( $p = 0,004$ ). Уровень кальция и калия достоверно не отличается ( $p = 0,650$  и  $p = 0,169$  соответственно).

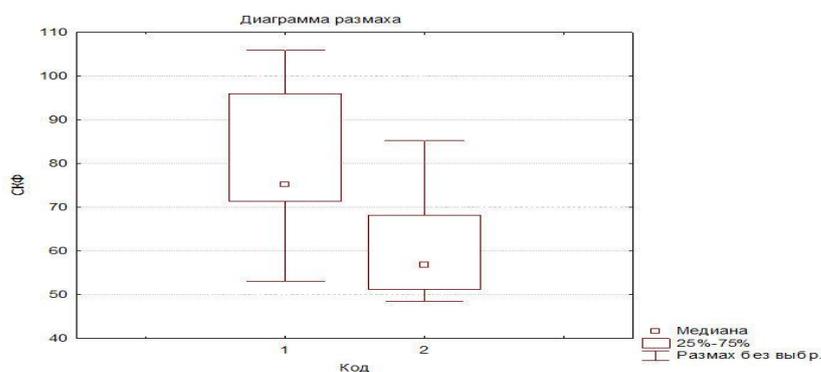
Рисунок 38 демонстрирует уровень креатинина в группах АГ+ЭТ ( $n = 26$ ) (100 (92; 108) мкмоль/л) и АГ+СГТ ( $n = 26$ ) (130 (126; 134) мкмоль/л).



Примечание: Код 1 – АГ+ЭТ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис.38. Уровень креатинина (мкмоль/л) у пациентов основной группы и группы сравнения.

СКФ у больных АГ с нормальным тиреоидным статусом ( $n = 26$ ) составила 75,1 (71,3; 95,9) мл/мин и у больных АГ и СГТ ( $n = 26$ ) – 56,8 (51,1; 68,1) мл/мин, что демонстрирует рисунок 39.



Примечание: Код 1 – АГ+ЭТ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис.39. СКФ (мл/мин) у обследованных основной группы и группы сравнения.

Уровень креатинина у пациентов группы АГ+СГТ ( $n = 26$ ) достоверно выше ( $p < 0,001$ ), а СКФ – достоверно ниже ( $p = 0,002$ ), чем у пациентов группы АГ+ЭТ ( $n = 26$ ).

Содержание С-реактивного белка в группе АГ+ЭТ (n=26) составило 2,05 (1,35; 2,28) г/л, в группе АГ+СГТ (n=26) – 3,45 (3,15; 3,85) г/л. Уровень ФНО-α в группе пациентов АГ+ЭТ (n=26) 4,02 (3,58; 4,85) пг/мл, в группе АГ+СГТ (n=26) – 6,18 (5,93; 6,80) пг/мл. При сравнении этих показателей установлено, пациенты группы АГ+СГТ имеют значимо более высокий уровень как С-реактивного белка, так и ФНО-α (p<0,001 в обоих случаях).

Некоторые показатели ЭхоКГ, ММЛЖ и ИММЛЖ и достоверность их различий между группами АГ+ЭТ (n=26) и АГ+СГТ (n=26) показаны в таблице 30.

Таблица 30

Линейные параметры и масса миокарда левого желудочка у пациентов  
сравниваемых групп

Показатель	АГ+ЭТ(n=26)	АГ+СГТ(n=26)	p
КДР, см	<b>5,0 (4,9; 5,3)</b>	<b>5,6 (5,3; 5,9)</b>	<b>0,002</b>
ТМЖП, см	1,0 (0,9; 1,0)	1,1 (1,0; 1,3)	0,050
ТЗСЛЖ, см	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,4)	0,139
ММЛЖ, г	<b>179,80 (167,78; 204,65)</b>	<b>239,11 (225,26; 373,71)</b>	<b>0,002</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	<b>92,10 (87,23; 99,52)</b>	<b>129,39 (108,58; 169,33)</b>	<b>0,002</b>

Наглядно представлено, что из линейных размеров левого желудочка статистически значимо различается только КДР: у пациентов группы АГ+СГТ этот показатель больше (p=0,002). ТЗСЛЖ и ТМЖП у пациентов основной группы и группы сравнения достоверно не отличаются (p=0,139 и p=0,050 соответственно).

Результаты СМАД пациентов групп АГ+ЭТ (n=26) и АГ+СГТ (n=26), а также достоверность их различий представлены в таблице 31.

Показатели СМАД у пациентов сравниваемых групп

Показатель	АГ+ЭТ(n=26)	АГ+СГТ(n=26)	p
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	<b>139,0 (138,0; 141,0)</b>	<b>154,0 (152,0; 156,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	<b>86,0 (86,0; 87,0)</b>	<b>96,0 (95,0; 108,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПАД, мм рт. ст.	53,0 (51,0; 55,0)	57,0 (52,0; 58,0)	0,169
Среднее АД, мм рт. ст.	<b>104,3 (102,7;104,7)</b>	<b>115,7 (114,3; 124,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
СНСАД, %	<b>6,0 (5,0; 7,0)</b>	<b>2,0 (-7,0; 4,0)</b>	<b>0,012</b>

При сравнении показателей СМАД у пациентов группы АГ+СГТ выявлено достоверно более высокое среднесуточное САД ( $p<0,001$ ), среднесуточное ДАД ( $p<0,001$ ) и среднее АД ( $p<0,001$ ). СНСАД достоверно меньше у пациентов основной группы ( $p=0,012$ ) по сравнению с группой АГ+ЭТ, а ПАД значимо не отличается ( $p=0,169$ ).

В группе АГ+ЭТ ( $n=26$ ) тип циркадного ритма АД «dipper» выявлен у 15 пациентов, «non-dipper» – у 9 и «night-picker» – у 2. В группе АГ+СГТ 5 человек являлись «dipper», 11 – «non-dipper» и 10 – «night-picker». На рисунке 40 показано соотношение типов СНСАД в основной группе ( $n=26$ ) и группе сравнения ( $n=26$ ).

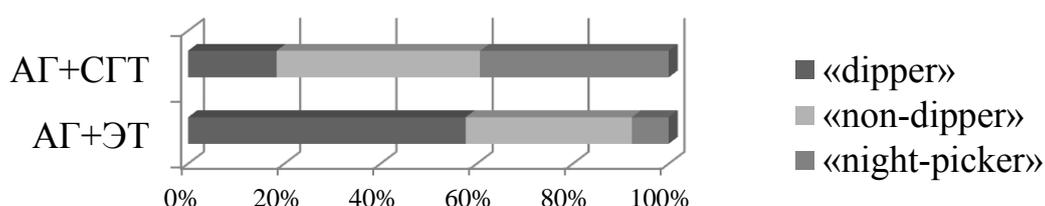


Рис. 40. Соотношение типов СНСАД в сравниваемых группах.

В группе АГ+СГТ достоверно больше «night-picker» ( $p=0,006$ ) и меньше «dipper» ( $p=0,003$ ). При этом доля «non-dipper» значимо не отличается ( $p=0,332$ ).

В группе АГ+ЭТ ( $n=26$ ) постоянная монокомпонентная антигипертензивная терапия была назначена 4 пациентам, двухкомпонентная

– 12, трёхкомпонентная – 10, в группе АГ+СГТ (n=26) 2 пациента получали один антигипертензивный препарат, 5 человек – два препарата и 19 человек – три препарата.

Доля пациентов, которым была назначена постоянная двухкомпонентная антигипертензивная терапия, достоверно больше в группе АГ+ЭТ (p=0,022), в то время, как доля пациентов, которым было назначено для постоянного приёма три антигипертензивных препарата, значимо больше в группе АГ+СГТ (p=0,008). Количество пациентов, получавших постоянную монокомпонентную антигипертензивную терапию, в основной и группе сравнения не имели достоверного отличия (p=0,194).

Доли пациентов групп АГ+ЭТ (n=26) и АГ+СГТ (n=26), дополнительно принимающих антигипертензивные препараты неотложной помощи, представлены на рисунке 41.

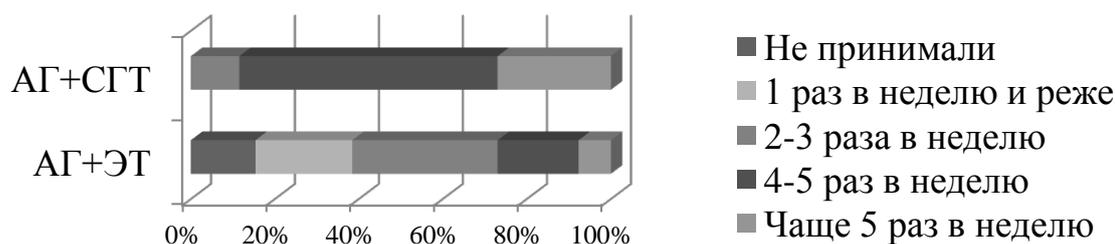


Рис. 41. Доли частоты дополнительного приёма антигипертензивных препаратов в группах АГ+ЭТ и АГ+СГТ.

Как видно из рисунка 41, только в группе АГ+ЭТ (n=26) были пациенты, не нуждающиеся в дополнительном приёме антигипертензивных препаратов (4 человека) или нуждающихся 1 раз в неделю и реже (6 человек). Два-три раза в неделю принимали дополнительно антигипертензивные препараты 9 человек группы АГ+ЭТ (n=26) и 3 человека группы АГ+СГТ (n=26), 4-5 раз в неделю – 16 пациентов основной группы (n=26) и 5 пациентов группы сравнения (n=26), чаще 5 раз в неделю требовался дополнительный приём антигипертензивных препаратов 7 пациентам группы АГ+СГТ (n=26) и 2 пациентам группы АГ+ЭТ (n=26). Данные

свидетельствуют о том, что в группе АГ+СГТ достоверно больше количество пациентов, принимающих дополнительно антигипертензивные препараты 2-3 раза в неделю ( $p=0,027$ ), 4-5 раз в неделю ( $p=0,002$ ) и чаще 5 раз в неделю ( $p=0,036$ ). При этом значимо меньше доля пациентов, не нуждающихся в дополнительном приёме антигипертензивных препаратов ( $p=0,021$ ) или нуждающихся редко - 1 раз в неделю и реже ( $p=0,006$ ) в группе сравнения.

Таблица 32 демонстрирует сравнительные результаты исследования качества жизни и достоверность различия этих показателей у пациентов группы АГ+ЭТ ( $n=26$ ) и АГ+СГТ ( $n=26$ ).

Таблица 32

Значения субшкал качества жизни у пациентов сравниваемых групп

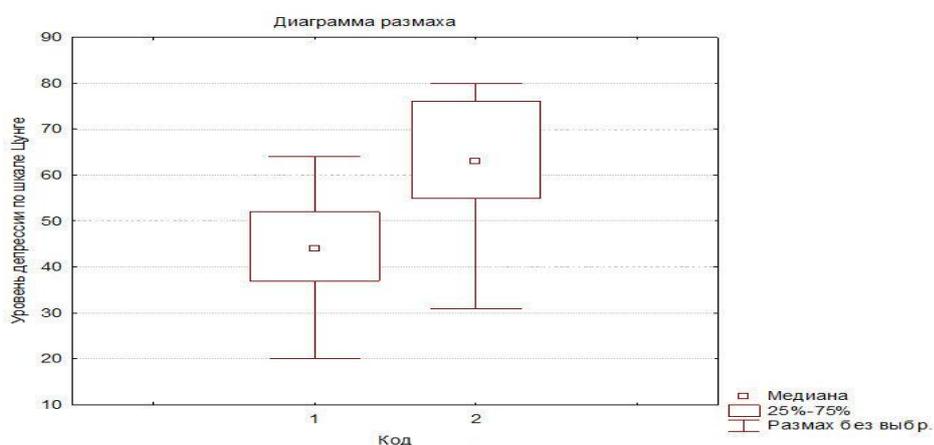
<b>Показатель</b>	<b>АГ+ЭТ (n=26)</b>	<b>АГ+СГТ (n=26)</b>	<b>p</b>
Физическое функционирование (PF)	<b>90,0 (85,0; 100,0)</b>	<b>65,0 (45,0; 80,0)</b>	<b>0,002</b>
Ролевое физическое функционирование (RP)	<b>75,0 (50,0; 100,0)</b>	<b>25,0 (0,0; 50,0)</b>	<b>0,026</b>
Выраженность боли (BP)	<b>84,0 (62,0; 84,0)</b>	<b>32,0 (22,0; 41,0)</b>	<b>0,014</b>
Общее здоровье (GH)	<b>62,0 (52,0; 87,0)</b>	<b>35,0 (20,0; 47,0)</b>	<b>0,009</b>
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	<b>67,0 (67,0; 100,0)</b>	<b>34,0 (0,0; 67,0)</b>	<b>0,044</b>
Жизненная активность (VT)	<b>70,0 (50,0; 80,0)</b>	<b>45,0 (40,0; 60,0)</b>	<b>0,014</b>
Психическое здоровье (MH)	<b>76,0 (68,0; 92,0)</b>	<b>64,0 (52,0; 76,0)</b>	<b>0,034</b>
Социальная активность (SF)	50,0 (50,0; 50,0)	50,0 (50,0; 50,0)	0,762

При сравнении качества жизни пациентов групп АГ+ЭТ и АГ+СГТ выявлено, что в основной группе значимо ниже показатели физического функционирования ( $p=0,002$ ), ролевого физического функционирования ( $p=0,026$ ), выраженности боли ( $p=0,014$ ), общего здоровья ( $p=0,009$ ), ролевого эмоционального функционирования ( $p=0,044$ ), жизненной активности ( $p=0,014$ ) и психического здоровья ( $p=0,034$ ). По шкале социальной активности значимых различий между группами АГ+ЭТ и АГ+СГТ не выявлено ( $p=0,762$ ).

По результатам исследования уровня тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов группы АГ+ЭТ уровень реактивной

тревожности составил 32,0 (29,0; 39,0) балла, у пациентов группы АГ+ СГТ – 52,0 (39,0; 59,0) балла. Уровень личностной тревожности в группе АГ+ЭТ составил 34,0 (30,0; 36,0) балла, в группе АГ+СГТ – 56,0 (41,0; 60,0) балла. При сравнении выраженности тревожности установлено, что у пациентов группы АГ+СГТ уровень как реактивной, так и личностной тревожности выше, чем у пациентов группы АГ+ЭТ ( $p=0,019$  и  $p=0,003$  соответственно)

На рисунке 42 схематично изображены уровни депрессии, определённые по шкале Цунге у пациентов групп АГ+ЭТ (44 (37; 52)) и АГ+СГТ (63 (55; 76)).



Примечание: Код 1 – АГ+ЭТ; Код 2 – АГ+СГТ

Рис.42. Уровни депрессии (в баллах) пациентов сравниваемых групп.

У пациентов группы АГ+СГТ уровень депрессии статистически значимо выше, чем у пациентов группы АГ+ЭТ ( $p=0,006$ ).

В таблице 33 представлены результаты исследования уровня алекситимии по шкале TAS-20 и достоверность различий между группами обследованных по значениям субшкал и общему баллу.

Таблица 33

Значения субшкал алекситимии у пациентов сравниваемых групп

Показатель	АГ+ЭТ(n=26)	АГ+СГТ(n=26)	p
ТИЧ	14,0 (8,0; 16,0)	27,0 (20,0; 30,0)	<0,001
ТОЧ	14,0 (10,0; 16,0)	20,0 (16,0; 21,0)	0,006
ВОМ	18,0 (10,0; 26,0)	28,0 (28,0; 31,0)	<0,001
ОБ	48,0 (28,0; 56,0)	76,0 (64,0; 82,0)	<0,001

Представленные в таблице 34 данные демонстрируют достоверно более высокие значения субшкал ТИЧ ( $p=0,000$ ), ТОЧ ( $p=0,006$ ), ВОМ ( $p=0,000$ ) и общего балла TAS-20 ( $p=0,000$ ) у пациентов группы АГ+СГТ по сравнению с пациентами группы АГ+ЭТ.

#### **ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящее время активно обсуждается значение тиреоидного статуса в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Если для манифестных форм дисфункции ЩЖ достаточно полно изучены патогенетические основы развития кардиоваскулярной патологии, то для субклинических форм многие вопросы остаются нерешёнными. Так, например, нет однозначного мнения о том, как влияет субклинический гипотиреоз (СГТ) на работу сердечно-сосудистой системы и факторы сердечно-сосудистого риска. В большом количестве исследований освещены механизмы развития дислипидемии, инсулинорезистентности, дисфункции левого желудочка при манифестном гипотиреозе. Многие авторы полагают, что эти же механизмы лежат в основе патологии сердечно-сосудистой системы при СГТ. Результаты ряда исследований демонстрируют увеличение жёсткости артериальной стенки и нарушение вазодилатирующей функции эндотелия, что может стать причиной артериальной гипертензии на фоне СГТ. Помимо изменений в сосудистой стенке, СГТ приводит к усугублению факторов сердечно-сосудистого риска: нарушению липидного обмена, проявляющемуся в виде дислипидемии, и углеводного обмена, характеризующимся гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Также представляет интерес патогенез сердечно-сосудистых осложнений АГ в сочетании с субклинической гипофункцией ЩЖ.

Целью исследования являлось изучение влияния СГТ на клинические признаки АГ, суточный ритм АД, факторы сердечно-сосудистого риска, качество жизни и психологический статус больных АГ.

Было обследовано 180 больных АГ, у 26 из которых был выявлен СГТ. Первый этап исследования предполагал сравнение изучаемых параметров у 26-и пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ и 154-и с эутиреоидным статусом. На втором этапе методом «подбора пар» были сформированы две группы: основная (n=26), которую составили пациенты с АГ и СГТ, и группа сравнения (n=26), составленная из пациентов с АГ, сходных по полу, возрасту, ИМТ с пациентами основной группы.

В начале исследования были выявлены корреляционные связи систолического, диастолического, среднего АД с клиническими, лабораторными, инструментальными характеристиками пациентов, их качеством жизни и психо-эмоциональным статусом. Корреляционный анализ показателей СМАД и параметров тиреоидного статуса показал наличие тесной обратной связи св.ТЗ и среднего АД, умеренной прямой корреляционной связи ТТГ с уровнем среднесуточного САД, среднесуточного ДАД и среднего АД. Также обнаружена умеренная корреляция св.ТЗ с уровнем среднесуточного САД, среднесуточного ДАД и среднего АД. Похожие результаты были получены Ferreira M. M. et al. (2010) при исследовании параметров СМАД у нормотензивных пациентов с СГТ. Авторы обнаружили умеренную корреляцию ТТГ и ДАД ( $r=0,477$ ;  $p = 0,004$ ). О наличии корреляционной связи тиреоидных гормонов и ДАД свидетельствуют результаты исследования Kaminski G. et al. (2012) о влиянии СГТ на АД, вариабельности сердечного ритма и распространённость аритмий среди лиц, не страдающих АГ. Между ДАД и св.ТЗ авторы установили корреляционную связь умеренной тесноты ( $r=0,397$ ,  $p=0,008$ ). Ittermann T. et al. (2013) по результатам метаанализа пяти исследований, посвящённых изучению взаимосвязи функции ЩЖ и АД, заключили, что между уровнем ТТГ и АД есть положительная корреляционная связь. Однако авторы не обнаружили какого-либо влияния уровня ТТГ на течение АГ, что может свидетельствовать о краткосрочном эффекте ТТГ и тиреоидных гормонов на АД. Также в исследовании выявлена слабая корреляционная

связь уровня ТТГ и СНСАД. Зависимость суточного профиля АД от тиреоидного статуса изучалась в небольшом количестве исследований. Имеющиеся данные свидетельствуют об умеренной корреляционной связи СНСАД ( $r=0,322$ ;  $p=0,032$ ) и скорости утреннего подъема АД ( $r=0,498$ ;  $p=0,002$ ) (Ferreira M. M., 2010).

Анализ корреляционной связи с показателями СМАД с параметрами липидного метаболизма показал отсутствие взаимосвязи среднесуточных значений САД и ДАД, среднего АД с окружностью талии, ИМТ и содержанием общего жира. При этом содержание висцерального жира с уровнем среднесуточного САД слабо коррелирует. Что касается лабораторных показателей липидного обмена, то большинство из них коррелирует только с одним из параметров СМАД - ТГ. Уровень ТГ со среднесуточным САД, среднесуточным ДАД и средним АД имеет слабую корреляционную связь.

Уровни глюкозы и инсулина с параметрами СМАД имеют также слабую корреляционную связь, в то время как индекс инсулинорезистентности НОМА-IR – умеренную.

Показатели фильтрационной способности почек по результатам исследования коррелируют с уровнем АД. Уровень креатинина со среднесуточным САД коррелирует умеренно, со среднесуточным ДАД и средним ПАД – слабо. СКФ имеет слабую отрицательную корреляционную связь со среднесуточным САД, среднесуточным ДАД и средним ПАД.

В результате исследования выявлена слабая корреляционная связь С-реактивного белка со среднесуточным САД, со среднесуточным ДАД и со средним АД. ФНО- $\alpha$  также слабо коррелирует с этими показателями СМАД.

Анализ корреляционной зависимости среднесуточных САД, ДАД и среднего АД с линейными размерами и массой миокарда левого желудочка показал, что КДР коррелирует слабо со среднесуточным САД, среднесуточным ДАД и средним АД. ТМЖП слабо коррелирует со среднесуточным САД и средним АД и не коррелирует со среднесуточным

ДАД. ТЗСЛЖ не коррелирует ни с одним из параметров СМАД. ММЛЖ и ИММЛЖ имеют слабую прямую корреляцию со среднесуточными САД и ДАД и средним АД. СНСАД со среднесуточным САД, среднесуточным ДАД и средним АД имеет слабую отрицательную корреляционную связь.

Также в данном исследовании обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь параметров СМАД с большинством шкал опросника SF-36 за исключением шкалы социальной активности, которая не коррелирует с уровнем АД. Стоит также отметить, что значения шкал общего здоровья и психического здоровья не коррелируют со среднесуточным ДАД. Ухудшение КЖ пациентов с АГ отметила также Крохина Е. В. (2006), а позже обратную корреляцию САД, ДАД, ПАД и среднего АД с эмоциональным и физическим компонентом КЖ выявил Агеев С. Г. и соавт. (2009).

Уровни реактивной и личностной тревожности также имеют слабую прямую корреляционную связь со всеми параметрами СМАД, в то время как уровень депрессии – только с уровнем среднесуточного САД. Ранее проведённые исследования также свидетельствуют о более выраженной депрессии и тревожности у больных с АГ в сравнении с лицами, имеющими нормальное АД (Скибицкий А. В. и др., 2013; Будневский А. В. и др., 2014).

При анализе корреляционных связей показателей СМАД и уровня алекситимии была выявлена прямая слабая корреляционная связь общего балла по TAS-20, балла по субшкале ТИЧ и балла по субшкале ВОМ со всеми показателями СМАД, значения субшкалы ТОЧ слабо коррелируют только со среднесуточным САД.

С показателями тиреоидного статуса, помимо среднесуточного САД, среднесуточного ДАД и среднего АД, коррелируют и другие изучаемые показатели.

При анализе корреляции ТТГ и тиреоидных гормонов с параметрами липидного обмена установлено наличие слабой прямой корреляционной связи ТТГ и содержания общего жира, умеренной прямой корреляционной

связи ТТГ и уровня ОХС, ХС ЛПНП и ИА, умеренной обратной корреляционной связи ТТГ и ХС ЛПВП, а также сильной прямой корреляционной связи ТТГ и содержания висцерального жира и ТТГ и ТГ. При этом корреляции св.Т4 и св.Т3 ни с одним из показателей липидного обмена не выявлено. Ранее корреляционную связь уровня ТТГ и уровня ОХС у лиц с гипотиреозом выявили Johnston J. et al. (1993). Также авторами установлено отсутствие корреляции уровня тиреоидных гормонов и ОХС. Garduño-Garcia et al. (2010) обнаружили положительную корреляционную связь ТТГ и ОХС при изучении взаимосвязи ТТГ, тиреоидных гормонов и компонентов метаболического синдрома у лиц с эутиреозом. Данных о корреляционной связи тиреоидных гормонов и показателей липидного обмена немного. Имеются сведения об отрицательной корреляции между св.Т4 и такими показателями, как ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, а также о прямой корреляционной связи уровня ТТГ и ТГ у пациентов с эутиреоидным статусом (Roos A. et al., 2007).

С показателями углеводного обмена также коррелирует только ТТГ: с уровнем глюкозы – умеренно, с инсулином и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR – тесно. Результаты ряда исследований, посвященных влиянию тиреоидных гормонов на компоненты метаболического синдрома у обследованных с эутиреозом демонстрируют наличие корреляционной связи уровня св.Т4 с инсулином и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR (Garduño-Garcia et al., 2010). Farasat T. et al. (2015) по результатам исследования взаимосвязи уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с параметрами тиреоидного статуса у лиц с нарушением толерантности к глюкозе без нарушений функции ЩЖ выявили между ними умеренную прямую корреляционную связь. A Ning Y. et al. (2015) выявили корреляцию индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у обследованных с субклиническим и манифестным гипотиреозом.

При анализе корреляционных связей показателей тиреоидного статуса и параметров водно-электролитного обмена выявлено наличие обратной слабой корреляционной связи ТТГ и общего содержания воды в организме. Умеренная прямая корреляционная связь установлена между уровнем ТТГ и содержанием  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$  и альдостерона. С тиреоидными гормонами содержание воды и электролитов, а также альдостерона не коррелирует. Исследований по изучению взаимосвязи ТТГ с уровнем электролитов достаточно мало. Самое крупное из них проведено Christoph S. et al. (2012). Авторы по результатам анализа ретроспективных данных выявили корреляционную связь ТТГ с содержанием магния и кальция, а также магния со св.Т4 и натрия со св.Т3, в то время как уровень натрия не коррелировал ни с ТТГ, ни со св.Т4. При этом для обследованных с высоким уровнем ТТГ более характерна гипонатриемия и гипокалиемия. Противоречивость результатов может быть обусловлена различием контингента обследованных пациентов. Если в исследовании Christoph S. et al. были включены пациенты без учёта сопутствующей патологии, то в настоящем исследовании принимали участие лица с заболеваниями ССС, имеющие признаки ХСН. Следовательно, у них есть предпосылки для задержки в организме воды и натрия, что может повлиять на корреляционные связи степени натриемии и показателей тиреоидного статуса.

В последнее время всё бóльшая роль в диагностике дисфункции левого желудочка отводится NT-proBNP. Результаты исследования взаимосвязи показателей тиреоидного статуса с уровнем NT-proBNP показали, что между ТТГ и NT-proBNP существует умеренная корреляционная связь, а между св.Т4 и NT-proBNP – слабая. Одно из наиболее ранних исследований по исследованию уровня NT-proBNP при нарушениях функции ЩЖ было проведено Schultz M. et al. (2004). По итогам этого исследования выявлена корреляция NT-proBNP с уровнем св. Т3 и св.Т4. Аналогичные результаты были получены Ozmen B. et al. (2007) при оценке корреляционной связи уровня NT-proBNP с св.Т3 и св.Т4 у пациентов при гипо- и гиперфункции

ЩЖ и Gu L. Q. et al. (2011) при изучении в взаимосвязи тиреоидных гормонов с уровнем NT-proBNP у пациентов с болезнью Грейвса.

Маркеры воспаления С-реактивный белок и ФНО- $\alpha$  находятся с ТТГ в тесной прямой связи, а со св.Т4 и св.Т3 не коррелируют. Более ранние работы также свидетельствуют о корреляционной связи С-реактивного белка с параметрами тиреоидного статуса. Отрицательную корреляцию уровня св.Т4 и С-реактивного белка у пациентов с эутиреоидным статусом выявили Jublanc C. et al. (2004). Gursoy A. et al. (2006) обнаружил корреляционную зависимость уровня С-реактивного белка с ТТГ и св.Т4. у пациентов с гипотиреозом. Czarnywojtek A. et al. (2014) также выявили корреляцию С-реактивного белка и ТТГ у лиц с эутиреозом. При изучении корреляции уровня ТТГ с некоторыми маркерами воспаления у лиц с СГТ Gaurav G. et al. (2015) авторами установлена умеренная положительная корреляционная связь ТТГ и С-реактивного белка.

Анализ корреляционной зависимости креатинина и параметров тиреоидного статуса показал, что существует тесная прямая корреляционная связь между уровнем креатинина и ТТГ, в то время как с уровнем тиреоидных гормонов креатинин не коррелирует. Между СКФ и ТТГ установлена умеренная обратная корреляционная связь. При этом между уровнем св.Т4 и св.Т3 СКФ корреляции не выявлено. В 2008 году Lippi G. et al. в ходе крупного популяционного исследования проанализировали влияние уровня ТТГ на СКФ. Авторы сделали вывод о том, что уровень ТТГ является независимым предиктором СКФ. A Rhee C. M. et al. (2015) при исследовании взаимосвязи функции ЩЖ и функции почек отметили снижение СКФ при повышении уровня ТТГ.

Результаты корреляционного анализа показателей тиреоидного статуса с линейными размерами левого желудочка и ММЛЖ показали наличие умеренной прямой корреляционной связи уровня ТТГ с КДР, ТМЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ. ТЗСЛЖ с уровнем ТТГ коррелирует слабо. С уровнем

тиреоидных гормонов линейные размеры левого желудочка, ММЛЖ и ИММЛЖ корреляционной связи нет.

Между СНСАД и уровнем ТТГ существует слабая прямая корреляционная связь, так же, как и между СНСАД и св.Т4. Со св.Т3 СНСАД имеет умеренную прямую корреляционную связь. Данных по исследованиям корреляционных связей ТТГ с параметрами СМАД в русскоязычных и зарубежных базах немного. Kanbay M. et al. (2007) установили, что non-dipper ассоциируется с низким уровнем св.Т3. Известно также, что среди нормотензивных пациентов с СГТ их всех типов циркадного ритма АД преобладают dipper (47,8%) и non-dipper (39,2%) (Кравец Е. Б. и др., 2008).

Все показатели шкал опросника качества жизни SF-36, за исключением социальной активности, имеют умеренную обратную корреляционную связь с уровнем ТТГ, в то время как с уровнем гормонов ЩЖ они не коррелируют. Leclère J. et al. (2008) при оценке КЖ у женщин с гиперхолестеринемией и СГТ установили, что при повышении уровня ТТГ ухудшается КЖ пациентов. Vigário P. S. et al. (2013) также выявили обратную корреляцию ТТГ и КЖ у пациентов с гипотиреозом.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ТТГ и тиреоидных гормонов с психо-эмоциональным статусом показали наличие слабой обратной корреляции уровня св.Т3 с уровнем как реактивной, так и личностной тревожности. С уровнем ТТГ показатели реактивной и личностной тревожности, депрессии имеют умеренную корреляционную связь. Также умеренную прямую корреляцию между ТТГ и уровнем депрессии выявили Aslan S. et al. (2005) при изучении особенностей психологического статуса при нарушениях функции ЩЖ. В этом же исследовании установлено наличие умеренной прямой корреляции и св.Т4 с выраженностью депрессии. Неоднозначны результаты исследования Panicker V. (2009): авторы выявили обратную корреляцию ТТГ и св.Т4 с выраженностью тревоги и депрессии у мужчин и обратную – у женщин.

Наличие корреляций ТТГ с параметрами липидного, углеводного, водно-электролитного обмена, выявленных в результате нашего исследования, позволяют считать ТТГ гормоном, имеющим не только регуляторную функцию, но и метаболическую активность. Возможно, при нормальном содержании свободных фракций тиреоидных гормонов, ключевая роль в метаболизме принадлежит именно ТТГ. Особенно стоит отметить корреляцию ТТГ, св.Т4 и св.Т3 с САД, ДАД и суточным профилем АД, выявленную в настоящем исследовании. Взаимосвязь ТТГ и тиреоидных гормонов с показателями СМАД даёт основание предположить об их участии в регуляции сосудистого тонуса посредством влияния на прессорные и депрессорные механизмы.

При сравнении распространённости стадий АГ среди обследованных обнаружено, что среди пациентов с эутиреоидным статусом достоверно чаще диагностируется АГ I и II стадии, с СГТ – АГ III стадии. Однако при сравнении соотношения пациентов с АГ I, II и III стадии в группах АГ+ЭТ и АГ+СГТ различия по части пациентов с АГ II стадии статистически не значимы. Что касается доли пациентов с АГ I стадии, то в группе АГ+ЭТ их достоверно больше, в то время как доля пациентов с АГ III стадии достоверно больше в группе АГ+СГТ.

Пациентам, включенным в исследование, была назначена постоянная антигипертензивная терапия. Доля пациентов, получающих один антигипертензивный препарат, достоверно больше среди пациентов с эутиреоидным статусом, два антигипертензивных препарата – также среди обследованных с эутиреозом, а доля пациентов, получающих трёхкомпонентную антигипертензивную терапию, достоверно больше среди лиц с СГТ. При сравнении особенностей постоянной антигипертензивной терапии в группах, сформированных методом «подбора пар», выявлено, что доля пациентов, получающих двух- и трёхкомпонентную терапию достоверно выше в группе АГ+СГТ.

Частота применения гипотензивных препаратов неотложной помощи также имеет достоверные различия. Доли пациентов с эутиреозом, не принимающих антигипертензивные препараты неотложной помощи, принимающих 1 раз в неделю или реже и 2 – 3 раза в неделю достоверно больше аналогичных долей среди обследованных, имеющих СГТ. При этом среди пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ достоверно больше доля принимающих антигипертензивные препараты неотложной помощи 4 – 5 раз в неделю или чаще 5 раз в неделю.

Стоит отметить, что на фоне проводимого лечения среди обследованных с эутиреоидным статусом достоверно больше доля пациентов со среднесуточным уровнем АД (систолического и/или диастолического), соответствующим высокому нормальному АД, т.е. с целевым уровнем, согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ ESH/ESC 2013. При этом доля пациентов со среднесуточным уровнем АД, соответствующем АГ II и III степени в этой группе статистически значимо меньше. При анализе достоверности различий долей пациентов с высоким нормальным АД и АГ I, II и III степени между группами, сформированными методом «подбора пар» установлено, что в группе АГ+ЭТ достоверно больше доля пациентов с высоким нормальным АД, а в группе АГ+СГТ значимо больше доли пациентов с АГ II и III степени.

Низкая эффективность проводимого лечения АГ может быть обусловлена наличием факторов риска, как «традиционных», так и «новых». В числе «новых» факторов риска выступает повышенный уровень ТТГ. Как упоминалось ранее, ТТГ и тиреоидные гормоны оказывают влияние на систолическую и диастолическую функцию миокарда, вазодилатирующую функцию эндотелия, жёсткость сосудистой стенки, а также на факторы сердечно-сосудистого риска. В большом количестве ранее проведённых исследований, посвящённых изучению особенностей метаболизма липидов и течения сердечно-сосудистой патологии, у пациентов с СГТ наблюдалось повышение уровня атерогенных липопротеинов. По результатам настоящего

исследования у пациентов с СГТ выявлено статистически значимо большее содержание общего и висцерального жира, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и меньшее содержание ХС ЛПВП. Соответственно, ИА был достоверно выше у обследованных с СГТ. При сравнении показателей липидного обмена в группах АГ+ЭТ и АГ+СГТ достоверно значимые различия выявлены по содержанию общего и висцерального жира, уровню ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и значению ИА – они были выше в группе АГ+СГТ, причём значения всех показателей превышали верхнюю границу нормы. Различия в содержании ХС ЛПВП оказались статистически не значимыми.

Нарушение углеводного обмена также, как и дислипидемия, является одним из важнейших факторов сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования показывают, что пациенты с СГТ имеют достоверно более высокий уровень глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Сравнение показателей углеводного обмена у пациентов группы АГ+ЭТ и группы АГ+СГТ показало, что они статистически значимо выше в группе АГ+СГТ. У пациентов с СГТ индекс инсулинорезистентности НОМА-IR превышает верхнюю границу референсных значений, что свидетельствует об инсулинорезистентности.

Уровень маркеров воспаления С-реактивного белка и ФНО- $\alpha$  достоверно выше у обследованных с СГТ по сравнению с уровнем этих показателей у лиц с эутиреоидным статусом. При сравнении уровня С-реактивного белка и ФНО- $\alpha$  у пациентов группы АГ+ЭТ и группы АГ+СГТ было выявлено, что их уровень статистически значимо выше в группе АГ+СГТ.

У обследованных с СГТ статистически значимо меньше содержание воды в организме по сравнению как со всеми обследованными с эутиреозом, так и по сравнению с группой пациентов с эутиреоидным статусом, сформированной методом «подбора пар». Уровень натрия у пациентов с СГТ статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной функцией ЩЖ, а содержание калия, кальция и магния достоверно не отличалось по

сравнению с лицами, имеющими эутиреоидный статус. Однако при оценке достоверности различий по уровню электролитов между группами АГ+ЭТ и АГ+СГТ установлено, что помимо уровня натрия в основной группе статистически значимо выше и уровень магния. По содержанию калия и кальция достоверно значимых различий не выявлено. Уровень альдостерона и NT-proBNP достоверно выше у пациентов с СГТ как по сравнению с общим количеством обследованных, имеющих эутиреоидный статус, так и по сравнению с пациентами группы АГ+ЭТ.

Уровень креатинина у пациентов с СГТ выше верхней границы нормы и достоверно больше уровня креатинина у пациентов с эутиреозом. СКФ достоверно ниже у обследованных с субклинической гипофункцией ЩЖ. При сравнении показателей функции почек у пациентов групп АГ+ЭТ и АГ+СГТ установлено, что обследованные из основной группы имеют уровень креатинина достоверно выше, чем обследованные из группы сравнения, а СКФ – достоверно ниже.

При сравнении результатов СМАД выявлено, что у пациентов с СГТ и САД, и ДАД статистически значимо выше, чем у пациентов с эутиреозом. Сравнение различий уровня САД и ДАД в группах АГ+ЭТ и АГ+СГТ показало, что в группе АГ+СГТ уровень САД и ДАД статистически значимо выше, чем в группе АГ+ЭТ. Уровень ПАД при этом достоверно не отличается. СНСАД у пациентов с СГТ достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией ЩЖ. Результат анализа различий соотношения долей типов СНСАД показал, что доля «dipper» среди обследованных с СГТ значимо меньше, а «night-picker» – значимо больше по сравнению с группой пациентов с эутиреозом. В группе АГ+СГТ также достоверно больше «night-picker» и меньше «dipper», чем в группе АГ+ЭТ.

Из линейных размеров миокарда пациенты с СГТ по сравнению с пациентами с эутиреозом имеют достоверно большие КДР и ТМЖП. ТЗСЛЖ достоверно не различается. ММЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с СГТ статистически значимо больше по сравнению с ММЛЖ и ИММЛЖ у

обследуемых с эутиреоидным статусом. При сопоставлении данных линейных размеров левого желудочка, ММЛЖ и ИММЛЖ выявлено, что у пациентов основной группы статистически значимо больше КДР, ТМЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ. Значимых различий по ТЗСЛЖ между группами не зарегистрировано. Увеличение толщины стенок ЛЖ и ИММЛЖ, также выявлено Пыхаловой Н. Е. (2011) при исследовании эффективности антигипертензивной терапии у женщин с метаболическим синдромом и гипотиреозом. Кроме того, автором установлено, что концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ и гипертрофической тип диастолической дисфункции миокарда чаще развивается у женщин с гипофункцией ЩЖ.

Сравнительный анализ качества жизни пациентов с СГТ и эутиреоидным статусом показал, у лиц с субклинической гипофункцией ЩЖ достоверно ниже показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, выраженности боли и общего здоровья. Уровень ролевого эмоционального функционирования, жизненной активности, психического здоровья и социальной активности статистически не различаются у обследованных с СГТ и эутиреозом. Несколько отличающиеся результаты получены при сравнении показателей качества жизни у пациентов групп АГ+ЭТ и АГ+СГТ. У пациентов группы АГ+СГТ достоверно ниже значения всех шкал качества жизни, кроме социальной активности.

Пациенты с СГТ имеют статистически значимо более высокий уровень депрессии и ситуативной и личностной тревожности, чем пациенты с эутиреоидным статусом. При сравнении этих показателей между группами АГ+ЭТ и АГ+СГТ установлено, что у пациентов группы АГ+СГТ уровень тревожности и депрессии выше, чем у пациентов группы АГ+ЭТ.

По итогам оценки различий уровня алекситимии у обследуемых с СГТ и эутиреоидным статусом выявлено, что у пациентов с субклинической гипофункцией ЩЖ показатели субшкал ТИЧ, ТОЧ и ВОМ, а также общий балл статистически значимо выше. Сравнение уровня алекситимии между

группой АГ+ЭГ и группой АГ+СГТ показало достоверно более высокие показатели всех субшкал и общего балла алекситимии в группе пациентов АГ+СГТ.

Результаты настоящего исследования позволяют считать СГТ не только лабораторным феноменом, но и состоянием, которое оказывает неблагоприятное влияние на клинические характеристики больных АГ: суточный профиль АД, контроль АГ, поражение органов-мишеней (на фоне СГТ ниже СКФ и более выражена ГЛЖ), а также на психологический статус и качество жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Субклинический гипотиреоз (СГТ) оказывает неблагоприятное влияние на клиническое течение артериальной гипертензии (АГ). Больные АГ с СГТ по сравнению с пациентами с эутиреозом имеют более высокие уровни систолического (САД) ( $154,1 \pm 7,6$  vs  $139,2 \pm 2,5$  мм рт. ст.), диастолического (ДАД) ( $100,1 \pm 7,9$  vs  $84,6 \pm 1,6$  мм рт. ст.), среднего АД ( $117,7 \pm 7,7$  vs  $103,9 \pm 1,6$  мм рт. ст.); среди них больше лиц, имеющих суточный профиль АД «night-picker» (39,3% vs 5,5%) и меньше - «dipper» (18,4% vs 41,3%).

2. Субклиническая гипофункция ЩЖ приводит к снижению эффективности антигипертензивной терапии, в результате чего 88,5% пациентов с СГТ чаще принимают дополнительно антигипертензивные препараты (более четырёх раз в неделю) по сравнению с пациентами с эутиреозом (23,3%). Большинству пациентов с СГТ (61,5%) для достижения целевого уровня АД требовалась комбинация из трёх антигипертензивных препаратов, тогда как для 53,9% пациентов с АГ и эутиреозом для контроля АД достаточна комбинация из двух препаратов, а три препарата необходимы лишь 28,1% из них.

3. У пациентов с АГ выявлена прямая корреляционная связь САД, ДАД и среднего АД с уровнем ТТГ и обратная – со свободным Т3. САД, ДАД и среднее АД имеют прямую корреляцию с содержанием висцерального жира, триглицеридов, показателями углеводного обмена и водно-электролитного баланса, скоростью клубочковой фильтрации, маркерами воспаления и гипертрофией миокарда левого желудочка. Обратная корреляционная связь САД, ДАД и среднего АД выявлена с показателями качества жизни, выраженностью тревожности, депрессии и алекситимии.

4. У пациентов с АГ повышение уровня ТТГ прямо коррелирует с повышением атерогенности крови, усугублением инсулинорезистентности, задержкой натрия и воды в организме, ухудшением фильтрационной

функции почек, нарастанием гипертрофии миокарда левого желудочка, ухудшением качества жизни и психо-эмоционального статуса.

5. У лиц с АГ и СГТ выявлены более высокий индекс массы миокарда левого желудочка, повышенное содержание NT-proBNP в крови и более низкая скорость клубочковой фильтрации по сравнению с пациентами с эутиреозом, что свидетельствуют о сильнее выраженном поражении миокарда и почек.

6. Субклиническая гипофункция ЩЖ ухудшает качество жизни пациентов с АГ, способствует повышению уровней тревожности, депрессии и алекситимии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией, клиническими проявлениями тревожности и депрессии, рекомендуется определение тиреотропного гормона (ТТГ).

2. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ пациентам с артериальной гипертензией рекомендуется диспансерное наблюдение и повторное определение уровня ТТГ через 3 месяца.

3. При резистентности артериальной гипертензии, наличии дислипидемии и уровне ТТГ от 4 до 10 мЕд/л пациентам с артериальной гипертензией рекомендуется консультация эндокринолога для решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев С.В. Особенности социально-психологических черт личности больных гипертонической болезнью / С.В. Агеев, В.М. Мануйлов, И.Г. Мосягин // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 10. – С. 70-72.
2. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» /А.С. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 6-11.
3. Артериальная гипертензия и приверженность терапии / А.С. Шальнова [и др.] // Врач. – 2009. – № 12. – С. 39-42.
4. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Кортникова, В.М. Кремнинская.– Москва :Медицина. 2007. – 851 с.
5. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей / И. И. Дедов, М. И. [и др.]. – Москва: Медицина, 2000. – 568 с.
6. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – Москва :Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с.
7. Будневский А.В. Гипотиреоз и нетиреозидные заболевания / А.В. Будневский, Т.И. Грекова, В.Т. Бурлачук. – Москва: 2003. – 169 с.
8. Будневский А.В. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология / А.В.Будневский, В.Т.Бурлачук, Т.И. Грекова // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2007. – № 38. – С. 80.
9. Будневский А.В. Исследование психосоматических особенностей у больных гипертонической болезнью /А.В. Будневский, В.Т. Буларчук, Н.М. Семынина // Прикладные информационные аспекты медицины.– 2014.– Т. 17, № 1. – С. 178-182.

10. Будневский А.В. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца. / А.В. Будневский, М.Ю. Каверзина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011 – Т. 14, № 1. – С.52-57.
11. Вербовой А.Ф. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение /А.Ф. вербовой // Врач. – 2015. – № 10. – С. 21-24.
12. Вербовой А.Ф. Синдром гипотиреоза / А.Ф. Вербовой //Фарматека. – 2015. – Т. 10, № 303. – С. 8-11.
13. Влияние избыточного потребления йода на функциональное состояние щитовидной железы и спектр ее патологии у жителей г.Туринска Свердловской области / А.В. Кияев [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 43-49.
14. Влияние контроля артериального давления на течение и исход ишемического инсульта, в период предшествующий его развитию / Беззубцева М.В. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № S2. – С. 15.
15. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / А.Ф. Вербовой [и др.] // Фарматека. – 2015. –Т. 17, № 310. – С. 36-41.
16. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: вопросы патогенеза, клиники и заместительной терапии / Ф.Т.Агеев [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 12. – С. 72-79.
17. Дробышева Е.С. Распространенность и клинические аспекты кордарон-ассоциированных тиреопатий у женщин в постменопаузе с фибрилляцией предсердий и сопутствующей патологией / Е.С. Дробышева, Н.М. Семынина, А.В. Чернов // Молодой ученый – 2014. – Т. 5, № 64. – С. 141-143.
18. Зайнуллина Д.А. Влияние лечения левотироксином на когнитивную дисфункцию и депрессию у пациентов субклиническим гипотиреозом / Д.А. Зайнулина, Л.К. Зайнулина, А.Р. Волкова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009.– № 3. – С. 140-143.

19. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом / Е.С. Мазур [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 8, №1. – С. 58-61.
20. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В.И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3-10.
21. Карась А.С. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органные аспекты : обзор литературы / А.С. Карась, А.Г. Обрезан // Вестник СПбГУ. Серия 11. – 2009. – Вып. 4. – С. 28-35.
22. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – Санкт- Петербург: Питер Ком, 1999 г. – 512 с.
23. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза / А.Н. Климов – Превентивная кардиология. – Москва: Медицина, 1977. – С. 260-321.
24. Крохина Е.В. Качество жизни и гипертоническая болезнь / Е.В.Крохина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 34-35.
25. Мамонова С.Б. Оценка качества жизни у больных с гипертонической болезнью / С.Б.Мамонова, Ю.Ю.Сергеева, С.А. Сабурцев // Исследования в области естественных наук. – 2014. – Т. 12, № 36. – С. 12-15.
26. Молодцов Р.Н. Оценка качества оказания медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией / Р.М. Молодцова, Г.Н. Шеметова, Е.В. Молодцова // Интегративные исследования в медицине : научные труды III Всероссийской с международным участием: научно-практическая конференция. – Москва, 2014. – С. 98-104.
27. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, №1. – С. 5-10.

28. Орлов Ю.А. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертонии у женщин, больных субклиническим первичным гипотиреозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Орлов ; Тверск. мед. акад. – Тверь, 2012. – 22 с.
29. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы / Л.А. Панченкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 6. – С. 5-9.
30. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза / Кравец Е.Б. [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 32-37.
31. От имени участников исследования ЭССЕ-РФ / С.А. Бойцов [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
32. Оценка взаимосвязи мозгового натрийуретического пептида и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью / А.У. Костоева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 311-315.
33. Пагаева Ф.П. Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом: автореф. ... канд. мед. наук / Ф.П. Пагаева ; Рос. гос. мед. ун-т Федер. агентства по здравоохран. и соц. развитию. – Москва, 2007. – 24 с.
34. Петунина Н. А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н. А. Петунина // Русский медицинский журнал. – 2005. Т. 13, № 28. – С. 1927-1932
35. Петунина Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петунина // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 9. – С. 83-87.
36. Пыхалова Н. Е. Сравнительная эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с метаболическим синдромом и

- гипотиреозом: автореф. ... канд.мед.наук / Н. Е. Пыхалова ; Ростовский гос. мед. ун-т. – Ростов-на-Дону, 2011. – 24 с.
37. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль / А.С. Шальнова [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3-7.
38. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И.Е. Чазова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4-12.
39. Результаты эпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей / М.В. Леонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 1, № 117. – С. 59-66.
40. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 1, № 105. – С. 7-94.
41. Скибицкий А.В. Определение выраженности тревожно-депрессивных расстройств и оценка качества жизни у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией / А.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, В.В. Скибицкий // CardioСоматика. – 2013. – № S1. – С. 95.
42. Скибицкий В. В. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза / В.В. Скибицкий, Н.Е. Пыхалова, А.В. Фендрикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 3. – С. 152-158.
43. Скибицкий В. В. Эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и депрессивными расстройствами / В.В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Фарматека. 2015. – №9 (302). – С. 56-62.
44. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных / Е.Г. Старостина [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 31-38.

45. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу европейской тиреоидной ассоциации 2013 года / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013 – Т. 9, № 4. – С 10-14.
46. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В.В. Фадеев // Медицинский совет. – 2013. – № 4-2. – С. 76-81.
47. Фадеев В.В. Гипотироз: Руководство для врачей / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – Москва: РКИ Северо пресс, 2002. – 216 с.
48. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин – Ленинград: ЛенНИИфизической культуры, 1976. – 65 с.
49. Чазова И. Е. Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Кардиологический вестник. – 2010. – Т. 5, № 17(1). – С. 5-10.
50. Эндотелиопротекторные и гемодинамические эффекты сартанов при сочетании артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / С.А. Прибылов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 15, № 16 (111). – С. 125-130.
51. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281-1357.
52. A 2006 Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism / F. Aghini-Lombardi [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 155. – P. 3-9.
53. A high normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness, central systolic blood pressure, and 24-hour systolic blood pressure in males with treatment-naïve hypertension and euthyroid / B.J. Kwon [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 177, N3. – P. 949-956.
54. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study /

- V.Panicker [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). –2009. – Vol.71, N4. – P. 574-580.
- 55.Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross sectional study / S. Tognini [et al.] Thyroid. – 2012. – N22. – P. 1096-1103.
- 56.Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families / O.Gumieniak [et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 11. – P. 5985-5990.
- 57.Altered fructosamine and lipid fractions in subclinical hypothyroidism / S.V.Udupa [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 18-22.
- 58.Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism / M.M. Ferreira[et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2010. – Vol. 94, N 6. – P. 806-812.
- 59.Anand P. Assessment of the Cardiovascular Risk in Subclinical Hypothyroidism / P. Anand, D. Sudharani, Nagaraj, D. Debasmita. // Int. J. Pharm. Bio. Sci. – 2012. – N2: – P. 128–134.
- 60.Arem R. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance / R.Arem, D. Escalante // Adv. Intern. Med. – 1996. – Vol.41. – P. 213-250.
- 61.Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism /A.G.Dagre[et al.] // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 103, N 1.–P. 1-6.
- 62.Aslan S.Psychiatric symptoms and diagnoses in thyroid disorders: a cross-sectional study / S.Aslan [et al.] // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. – 2005. – Vol. 9, N 3. – P. 187-192.
- 63.Association between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in adults: an 11-year longitudinal study / V. L.Langén [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2016. – Vol. 84, N 5. – P. 741-747
- 64.Association of thyroid-stimulating hormone and cardiovascular risk factors / X. Sun [et al.] // Intern. Med. – 2015. – Vol. 54, N 20. – P. 2537-2544.

65. Billic-Komarica E. The Importance of HbA1c Control in Patients with Subclinical Hypothyroidism / E. Billic-Komarica, A. Beciragic, D. Junuzovic // Mater. Sociomed. – 2012. – Vol. 24, N 4. – P. 212-219.
66. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism / L.B. Liang [et al.] // D. Sichuan [et al.] – 2013. – Vol. 44, N 6. – P. 954-956.
67. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromsø study / A. Iqbal [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol. 20, N 12. – P. 932-936.
68. Bromfield S. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs / S. Bromfield, P. Muntner // Curr. Hypertens. Rep. – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 134-136.
69. Canaris G. J. Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid dysfunction / G. J. Canaris, T. G. Tape, R. S. Wigton // BMC Public Health. – 2013. – N 13. – P. 351.
70. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy / R. Arem [et al.] // Thyroid. – 1996. – Vol. 6, N 5. – P. 397-402.
71. Cardiovascular risk and inflammatory markers in patients with hypertension / P. Krzesiński [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2015. – Vol. 38, N 224. – P. 70-76.
72. Changes in haemostatic and platelet activation markers in non-dipper hypertensive patients / A. Agorasti [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – Vol. 44, N 2. – P. 523-533.
73. Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism / D.S. Cooper // New Engl. J. Med. – 2001. – N 345. – P. 260-265.
74. Danzi S. Effect of serum T3 on the regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation / S. Danzi, P. Dubon, I. Klein // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 1506-1511.
75. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man / R. B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – N 55. – P. 613-618.

76. Dillmann W.H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart / W.H. Dillmann // Am. J. – 1990. – Vol. 88, N 6. – P. 626-630.
77. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study / A. Ripolli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 439-445.
78. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings/ R.B. Devereux [et al.] // Am J Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 450-458.
79. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study / F. Monzani [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 1110-1115.
80. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis / E.E. Türemen [et al.] // Endocr. J. – 2011. – Vol. 58, N5. – P. 349-354.
81. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine [Электронный ресурс] / N. Niknam [et al.] // Adv. Biomed. Res. – 2016. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815523>. (Дата обращения: 01.03.2016)
82. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy [et al.] // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987-1003.
83. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32, N 7. – P. 1359-1366.
84. Fraczek M. M. Thyroid hormone and the cardiovascular system / M.M. Fraczek, K. Łacka // Pol. Merkur. Lekarski. – 2014. – Vol. 37, N 219. – P. 170-174.

85. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension / T. Ittermann [et al.] // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23, N 8. – P. 955-963.
86. Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study / L. Han [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, N 7. – P. 1777-1786.
87. Hyperinsulinemia and insulin resistance is associated with low T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> ratio in pre diabetic euthyroid Pakistani subjects / T. Farasat [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2012. – Vol. 26, N 6. – P. 522-525.
88. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study / A.K. Parsaik [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2014. – Vol. 71, N 2. – P. 201-207.
89. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 8. – P. 3731-3737.
90. Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life—a Brazilian multicentre study / P.S. Vigário [et al.] // *Endocrine*. – 2013. – Vol. 44, N 2. – P. 434-440.
91. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study / S.M. Boekholdt [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 72. – P. 404-410.
92. Iodine deficiency and excess coexist in China and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study [Электронный ресурс] / Y. Du [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 6, N 9(11). – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223066> (Дата обращения: 01.10.2015)
93. Johnston J. The relationship between serum cholesterol and serum thyroid hormones in male patients with suspected hypothyroidism / J. Johnston, A. Mc Lelland, D.S. O'Reilly // *Ann. Clin. Biochem.* – 1993. – Pt. 3. – P. 256-259.

94. Khitan Z. Predictors of systolic blood pressure in post-menopausal euthyroid women: A study of the NHANES continuous survey data 2007-2012 / Z. Khitan, L. Dial, P. Santhanam // *Post. Reprod. Health.* – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 75-76.
95. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease / V. V. Fadeyev [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 5-17.
96. Liberopoulos E.N. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders / E.N. Liberopoulos, M.S. Elisaf // *Hormones (Athens).* – 2002. – Vol. 1, N 4. – P. 218-223.
97. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / Z. Canturk [et al.] // *Endocr Res.* – 2003. – Vol. 29, N3. P. 307-316.
98. Мао Y. Ghrelin and Blood Pressure Regulation [Электронный ресурс] / Y. Мао, T. Tokudome, I. Kishimoto // *Curr. Hypertens Rep.* – 2016. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC1190601506225>. (Дата обращения: 01.03.2016).
99. Matthews D. Homeostatis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.
100. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality / N. Ochs [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148, N 11. – P. 832-845.
101. Novel Clinical Evidence of an Association between Homocysteine and Insulin Resistance in Patients with Hypothyroidism or Subclinical Hypothyroidism / N. Yang [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 5. – P. 4-14

102. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states / M. Schultz [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). –2004. –Vol. 60, N 1. – P. 54-59.
103. Plasma aldosterone concentration is positively associated with pulse pressure in patients with primary hypertension [Электронный ресурс] / X. Yao [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, N 10. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602476>. (Дата обращения: 01.12.2015).
104. Practice guidelines of the European society of hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement / E. O'Brien [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
105. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of geneenvironment interaction project / S. Costanzo [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – N 26. – P. 2303-2311.
106. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension [Электронный ресурс] / A.F.Cortez [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2016. – Режим доступа: <http://www.amedeo.com/medicine/hyp/amjh.htm>. (Дата обращения: 01.03.2016)
107. Pucci E. Thyroid and lipid metabolism / E. Pucci, L. Chiovato, A. Pinchera // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – N 24, Suppl 2. – P. 109-112.
108. Randomised clinical trial of an intensive intervention in the primary care setting of patients with high plasma fibrinogen in the primary prevention of cardiovascular disease [Электронный ресурс] / J.J. Rodríguez Cristóbal [et al.] // BMC Res. Notes. – 2012. – Vol. 5, N 126. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC331786>. (Дата обращения: 01.10.2015)
109. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – N 7. – P. 79-108.

110. Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angio-graphic study / A. J. Fiarresga [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2009. – Vol. 28, N 5. – P. 535-543.
111. Relationship between thyroid status and renal function in a general population of unselected outpatients / G. Lippi [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41, N 7-8. – P. 625-627.
112. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP / C. Jublanc [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2004. – N 172. – P. 7-11.
113. Relationships between serum levels of thyroid hormones and serum concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with Graves' disease / L. Gu [et al.] // *Endocrine.* – 2011. – Vol. 39, N 3. – P. 266-271.
114. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883-891.
115. Robbins J. Thyroxine transport proteins of plasma: Molecular properties and biosynthesis / J. Robbins, S. Cheng, M. C. Gershengorn // *Recent Progress in Hormone Research.* – 1979. – Vol. 34. – P. 477-481.
116. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study / A.P. Delitala [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2015. – Vol. 82, N 4. – P. 592-597.
117. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism / B. Ozmen [et al.] // *Endocr. Res.* – 2007. – Vol. 32, N 1-2. – P. 1-8.
118. Serum uric acid is associated with non-dipping circadian pattern in young patients (30-40 years old) with newly diagnosed essential hypertension / F. Giallauria [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2016. – Vol. 38, N 2. – P. 233-237.

119. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues / J.J. Staub [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92. – P. 631-641.
120. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism/ M. Eirini [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. – 785-790.
121. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism / S. Vyakaranam [et al.] // *Int. J. Health Sci. Res.* – 2014. – Vol. 4, N 9. – P.147-153.
122. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers [Электронный ресурс] / G. Gupta [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9, N 11. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674140>. (Дата обращения: 01.12.2015).
123. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E.Hak [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 270-278.
124. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve / P.J.D.Owen[et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 9. –P. 2126-2213.
125. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease /J.P. Walsh [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2467–2472.
126. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study / C.T.Sawin [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 145, N 8. – P.1386-1388.
127. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, N 4. – P. 526-534.
128. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J.Canaris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 28, N 160(4). – P. 526-534.
129. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community / M.P.Vanderpump [et al] // *Thyroid.* – 1996. – Vol.6. – P. 155-160.

130. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: re-analysis of the Whickham Survey cohort/ S.Razvi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. –Vol. 95. – P.1734-1740.
131. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability, and prevalence of arrhythmias / G. Kaminski [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol. 22, N 5. – P. 454-460.
132. The Relationship Between High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Newly Diagnosed Hypertension [Электронный ресурс] / E. Seyfeli [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2015. – Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.12734/>. (Дата обращения: 01.12.2015)
133. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / C.M.Rhee [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 282-287.
134. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men / K.Y. Chin [et al.] //Int. J. Med. Sci. –2014. –Vol. 11, N 4. –P. 349-355.
135. The role of serum C-reactive protein measured by high-sensitive method in thyroid disease / A. Czarnywojtek [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2014. – Vol. 62, N 6. – P. 501-509.
136. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey/ W.M.Tunbridge [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1977. – Vol. 7. – P. 481-493.
137. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis / T.H. Collet [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. Vol. 99, N 9. – P. 3353-3362
138. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. / C. H. Jung [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 2003. – Vol.18, N 3. – P. 146-153.

139. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? [Электронный ресурс] / C. Schwarz [et al.] // Swiss Med. Wkly. – 2012. – Vol. 142. – Режим доступа: <http://www.smw.ch/content/smw-2012-13669>. (Дата обращения: 01.12.2015).
140. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects / A.Roos [et al.]//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. –P. 491-496.
141. Thyroid Function, Prevalent Coronary Heart Disease, and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients Undergoing Coronary Angiography [Электронный ресурс] / Y.Ling [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2015. – Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681824>. (Дата обращения 01.10.2015).
142. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N.Rodondi [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1365-1374.
143. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects / J. J. Garduno-Garcia [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – N 163. – P. 273-278.
144. Vanderpump M.P.J. The epidemiology of thyroid diseases / M.P.J. Vanderpump // The Thyroid: A Fundamental and Clinical. – 2005. – 9 th ed. – P. 398-406.
145. Walsh J. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study / J. Walsh [et al.] //Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2006. – Vol. 65, N 4. – P. 486-491.
146. Weetman A.P. Hypothyroidism: screening and subclinical disease / A.P. Weetman // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 1175-1178.
147. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? / A.Gursoy [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60, N 6. – P. 655-659.

148. Zile M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure:  
Part II: causal mechanisms and treatment / M.R. Zile // *Circulation*. – 2002. –  
Vol. 26, N 105. – P. 1503-1508.
149. Zung W. W. A Self-Rating Depression Scale / W. W. Zung // *Arch. Gen.  
Psychiatry*. – 1965. – Vol. 12. – P. 63-70.