

Оригинальные работы

Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней

**Некрасова Т.А.¹, Стронгин Л.Г.¹, Морозова Е.П.¹,
Дурыгина Е.М.¹, Казакова Л.В.²**

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород

² ФГБУ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

Цель. Изучить модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза (СГ) на артериальную гипертензию (АГ), частоту скрытой неконтролируемой АГ, нарушения суточного профиля артериального давления (АД), состояние сердца и сосудов.

Материал и методы. У 101 больной АГ с нормальной тиреоидной функцией ($n = 45$) или СГ ($n = 56$) оценивали суточное мониторирование АД, состояние сердца и сосудов. Затем в течение полугода наблюдали 44 больных с АГ 1–2-й степени и СГ, из которых 24 получали левотироксин.

Результаты. У больных с АГ и СГ увеличивались риск скрытой неконтролируемой АГ (для ТТГ ≥ 5 мЕд/л ОШ 1,9 [1,11; 3,26], $p = 0,016$), пульсовое АД, вариабельность АД днем, число нон-дипперов, степень гипертрофии миокарда, нарушения функции артерий и снижалась микроциркуляция ($p < 0,05$ для всех параметров). Терапия левотироксином снижала частоту скрытой неконтролируемой АГ, амбулаторное АД, долю нон-дипперов и интенсифицировала микроциркуляцию ($p < 0,05$ для всех параметров).

Заключение. У пациентов с АГ наличие СГ является фактором риска скрытой неэффективности антигипертензивной терапии. СГ ухудшает профиль амбулаторного АД и степень поражения органов-мишеней. Данные нарушения могут быть отчасти устранены при назначении левотироксина.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, скрытая неконтролируемая артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые сдвиги.

Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status

**Nekrasova T.A.¹, Strongin L.G.¹, Morozova E.P.¹,
Durigina E.M.¹, Kasakova L.V.²**

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Federation

² Volga Region Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim. The study aimed to investigate the modifying influence of subclinical hypothyroidism (SH) on arterial hypertension (AH), the prevalence of masked uncontrolled hypertension, circadian blood pressure (BP) profile and cardiovascular disorders.

Materials and methods. We investigated twenty-four hours BP monitoring data and cardiovascular parameters in 101 hypertensive patients with normal thyroid function ($n = 45$) or SH ($n = 56$). Then, we observed 44 patients with AH and SH within six months; 24 of them received levothyroxine.

Results. Patients with AH and SH had higher risk of masked uncontrolled hypertension (for TSH ≥ 5 mU/L, OR 1.9 [1.11, 3.26], $p = 0.016$); increased pulse BP, daily BP variability, non-dippers rate as well as more marked myocardial hypertrophy, arterial dysfunction and microcirculation deterioration ($p < 0.05$ for all parameters). Levothyroxine therapy reduced the incidence of masked uncontrolled hypertension, ambulatory BP value, non-dippers rate and intensified microcirculation ($p < 0.05$ for all parameters).

Conclusion. SH is a risk factor for masked failure of antihypertensive therapy. SH impairs the profile of ambulatory BP and target organs damages in patients with AH. These disorders can be partly corrected by the use of levothyroxine.

Key words: subclinical hypothyroidism, masked uncontrolled arterial hypertension, cardiovascular abnormalities.

Введение

Согласно исследованиям последних лет, субклинический гипотиреоз (СГ) может влиять на уровень и суточный ритм артериального давления (АД), в том числе у нормотоников, что во многих случаях нивелируется на фоне заместительной терапии левотироксином (L-T₄) [1–7]. Если СГ меняет параметры АД у нормотоников, то нельзя исключить и его модифицирующее влияние на течение артериальной гипертензии (АГ), как это имеет место при манифестном гипотиреозе [8].

Особенно интересна оценка воздействия СГ на АГ с позиций современных достижений доказательной гипертензиологии, суммированных в третьей версии рекомендаций Европейского общества по изучению АГ (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) [9].

Одним из новых аспектов этих рекомендаций является акцент на прогностической значимости измерения АД вне офиса, включая ночное АД, гипертонию белого халата и скрытую (“маскированную”) АГ [9, 10].

Скрытая АГ (в том числе скрытая неконтролируемая АГ, диагностированная на фоне антигипертензивной терапии) определяется при нормальном офисном АД и его повышенном уровне вне офиса по результатам суточного мониторинга или самостоятельного контроля АД (СМАД или СКАД) [9–11]. Исследованиями последних лет было твердо установлено, а затем решением экспертного сообщества закреплен в европейских рекомендациях тот факт, что сердечно-сосудистые риски скрытой АГ намного превосходят показатели для лиц со стабильным контролем АД и сопоставимы с рисками неконтролируемой АГ [9–17]. По данным метаанализа [18], относительный риск сердечно-сосудистых осложнений при скрытой АГ удваивается (ОР 2,00 (1,58–2,52)), при том что ее распространенность в общей популяции достигает 13%. Соответственно скрытая АГ является частым и объективно значимым феноменом, требующим раннего выявления и обязательной коррекции.

СГ в свою очередь широко распространен [19] и во многих случаях сочетается с АГ. В то же время его взаимоотношения с маскированной и скрытой неконтролируемой АГ остаются неясными.

Высокая вариабельность и отсутствие ночного снижения АД (статус нон-диппера и найт-пикера) также прогностически неблагоприятны [20–23]. Вместе с тем данных о влиянии СГ на эти особенности суточного профиля АД мало [3].

Отличительной чертой рекомендаций ESH/ESC стал и обновленный взгляд на значение бессимптомных поражений органов-мишеней (ПОМ) [9–11].

К их числу впервые отнесено пульсовое артериальное давление (ПАД) более 60 мм рт. ст. у пожилых (как косвенный маркер сосудистой ригидности); обновлены подходы к оценке гипертрофии левого желудочка и нарушений эластичности артерий при АГ.

При этом можно отметить определенное сходство начальных изменений со стороны сердца и сосудов при АГ и СГ. Как для того, так и для другого состояния характерны нарушения эластичности артерий, в том числе по скорости распространения пульсовой волны, увеличение ПАД, эндотелиальная дисфункция, изменения миокарда (как минимум диастолическая дисфункция) [9–11, 24–26]. Не исключено, что развитие СГ у лиц с АГ может усугубить ПОМ, что требует уточнения.

Цель

В связи с этим целью исследования стала оценка влияния СГ на течение АГ и изучение его взаимосвязи со скрытой неконтролируемой АГ (что соответствует скрытой неэффективности лечения (СНЛ)), суточным профилем АД и состоянием органов-мишеней.

Материал и методы

Дизайн исследования подразумевал две фазы: поперечную и проспективную. В ходе поперечной фазы у 101 больной с АГ 1–2-й степени и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах нормального и субклинически сниженного диапазона оценивали профиль и вариабельность АД, частоту скрытой неконтролируемой АГ, состояние сердца и сосудов разного калибра с целью выявить особенности течения АГ при сочетании с СГ. В ходе проспективной фазы в течение полугода наблюдали 44 больных с АГ 1–2-й степени и СГ, из которых 24 получали L-T₄, с целью оценить динамику выявленных нарушений при его назначении.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГОУ ВПО “Нижегородская государственная медицинская академия”, протокол № 7 от 02.06.2009, все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе в исследование была включена 101 женщина с первичной АГ 1–2-й степени, из которых у 56 был впервые выявлен сопутствующий аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и СГ (основная группа наблюдения), а у 45 тиреоидной патологии не было (контроль). Критериями включения в исследование явились наличие АГ 1–2-й степени у женщин, возраст до 60 лет, нормальные показатели АД во время визитов к врачу (<140/90 мм рт. ст.) при отсутствии каких-либо изменений в проводимой гипотен-

живной терапии на протяжении как минимум 6 мес. Критериями исключения были манифестный гипотиреоз, гипертиреоз, узловой зоб, наличие любых заболеваний сердца и сосудов (кроме АГ 1–2-й степени), клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса (NYHA), другая тяжелая соматическая патология.

У пациенток основной группы диагноз АИТ был подтвержден повышением уровня антитиреоидных антител (АТ-ТПО и АТ-ТГ) и/или характерными изменениями при ультразвуковом сканировании щитовидной железы (ЩЖ); для подтверждения стойкого характера СГ тиреоидный статус оценивали дважды, с интервалом в 3–4 мес (тиретропный гормон (ТТГ) $>4,0$ мЕд/л, свободный тироксин (св.Т₄) в пределах референсных значений).

Основная и контрольная группы не различались по возрасту ($49,9 \pm 9,79$ и $48,9 \pm 7,54$ года, $p = 0,32$), индексу массы тела ($28,4 \pm 5,47$ и $27,9 \pm 3,82$ кг/м², $p = 0,98$), стажу АГ ($9,9 \pm 12,82$ и $8,0 \pm 10,21$ года, $p = 0,43$), концентрации св.Т₄ ($12,8 \pm 3,42$ и $13,5 \pm 3,40$ мкмоль/л, $p = 0,13$). Все пациентки получали антигипертензивную терапию. В основной и контрольной группах чаще всего использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (51 (91,1%) и 38 (84,4%) пациенток соответственно, $p = 0,47$), β -блокаторы (30 (53,6%) и 23 (51,1%) больных, $p = 0,81$), диуретики (25 (44,6%) и 16 (35,6%) случаев, $p = 0,45$), антагонисты кальция (17 (30,3%) и 12 (26,7%) больных, $p = 0,85$). Уровень ТТГ был закономерно выше в основной группе по сравнению с контролем ($5,85 \pm 1,54$ и $1,20 \pm 0,75$ мЕд/л, $p < 0,0001$).

У всех женщин проводили амбулаторное исследование уровня и профиля АД методом СМАД с помощью программного обеспечения BPLab (ООО “Пётр Телегин”, Россия) по общепринятой методике [11]. Определяли следующие показатели: 1) усредненные величины систолического, диастолического и пульсового АД (САД, ДАД, ПАД) днем и ночью; 2) ночную и дневную вариабельность САД и ДАД по отклонению от среднего уровня, выраженному посредством стандартного отклонения (Var САД и Var ДАД); 3) показатели суточного ритма АД, включая скорость ночного снижения (СНС) и статус диппинга. Помимо этого оценивалось наличие скрытой неконтролируемой АГ (СНЛ). Нормальными показателями для клинического измерения АД считали уровень $<140/90$ мм рт. ст., для СМАД – $<135/85$ мм рт. ст. для дня и $<120/70$ мм рт. ст. для ночи [9–11].

У всех пациенток оценивали состояние сердца по ЭХОКГ на аппарате Toshiba Aplio MX (Япония) с определением конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка (КСР и КДР),

толщины его задней стенки и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП) и расчетом интегрального показателя индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ). Артериальное русло оценивали осциллометрически по косвенным морфофункциональным параметрам состояния плечевой артерии, включая ударное давление (УД), диаметр просвета и линейную скорость кровотока. Микроциркуляторный кровоток исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате “ЛАКК-01” с определением среднего показателя микроциркуляции М, характеризующего поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани и измеряемого в относительных перфузионных единицах (ПЕ), а также его среднеквадратичного отклонения М(σ), отражающего вариабельность микроциркуляции.

При переходе к продольной фазе исследования 44 женщины из основной группы были рандомизированы в две подгруппы: 1) 24 пациентки, получавшие L-T₄, 2) 20 больных, которые его не получали. Пациентки обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту ($51,5 \pm 8,44$ и $49,1 \pm 10,05$ года, $p = 0,39$), исходным уровням ТТГ ($5,8 \pm 1,17$ и $6,0 \pm 1,85$ мЕд/л) и св.Т₄ ($13,0 \pm 3,32$ и $12,7 \pm 3,43$ мкмоль/л, $p = 0,77$). L-T₄ назначали в индивидуально подобранной дозе. Стартовые дозы составляли 0,9–1,0 мкг/кг; через 3 мес осуществляли повторное измерение ТТГ и при необходимости титрование дозы препарата. Исходно и через полгода определяли показатели СМАД, ЭХОКГ, периферической гемодинамики.

При статистической обработке использовали методы χ^2 и точный критерий Фишера для качественных параметров, Спирмена для корреляционных взаимосвязей, Манна–Уитни для сравнения количественных показателей в двух независимых выборках, Вилкоксона для динамики количественных данных, Мак-Немара для динамики качественных данных, однофакторного логистического регрессионного анализа для выявления связанных с СНЛ факторов. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа основных показателей СМАД в группах пациенток с АГ 1–2-й степени при наличии СГ (основная группа) и без нарушений функции ЩЖ (контрольная группа) представлены в табл. 1.

При оценке усредненных показателей АД в группе с сочетанием АГ и СГ выявлены значимое увеличение ПАД ночью ($p = 0,047$) и тенденция к его росту днем ($p = 0,07$), что, видимо, было обусловлено недо-

Таблица 1. Показатели СМАД в основной и контрольной группах больных АГ 1–2-й степени

Показатель	Основная группа (n = 56)	Контроль (n = 45)	p
Усредненные величины АД			
САД день	128,7 ± 17,01	127,6 ± 10,13	0,35
ДАД день	77,3 ± 10,05	80,1 ± 8,84	0,10
САД ночь	119,6 ± 20,17	116,1 ± 12,04	0,15
ДАД ночь	67,6 ± 8,99	70,9 ± 9,87	0,08
ПАД день	49,9 ± 10,54	47,0 ± 8,02	0,07
ПАД ночь	49,1 ± 10,76	45,6 ± 8,32	0,047
Показатели вариабельности			
Вар САД день	14,1 ± 3,78	12,6 ± 3,89	0,025
Вар ДАД день	10,6 ± 1,72	9,8 ± 2,49	0,044
Вар САД ночь	9,6 ± 3,64	9,6 ± 3,67	0,99
Вар ДАД ночь	7,8 ± 3,41	8,9 ± 3,77	0,12
Показатели суточного ритма АД			
СНС САД	8,1 ± 7,77	9,4 ± 6,81	0,23
Найт-пикеры	3 (5,4%)	5 (11,1%)	0,24
Нон-дипперы	30 (53,7%)	15 (33,3%)	0,033
Дипперы	18 (32,1%)	24 (53,3%)	0,026
Овердипперы	5 (8,9%)	1 (2,3%)	0,16
СНС ДАД	12,4 ± 8,48	11,1 ± 11,27	0,97
Найт-пикеры	2 (3,6%)	4 (8,9%)	0,24
Нон-дипперы	16 (28,6%)	10 (22,3%)	0,31
Дипперы	32 (57,1%)	25 (55,5%)	0,52
Овердипперы	6 (10,7%)	6 (13,3%)	0,46
Наличие скрытой неэффективности лечения АГ			
Доля больных	32 (57,1%)	17 (37,7%)	0,041

стоверным повышением средних значений САД и снижением среднего ДАД.

Известно, что для всех популяций характерно изменение АД с возрастом: непрерывное повышение САД и более сложная динамика ДАД с ростом у молодых, плато в среднем возрасте и снижением после 55–60 лет, что автоматически означает увеличение ПАД в процессе старения [10]. Ключевым патофизиологическим механизмом этого считают утрату эластических элементов стенками крупных артерий, основной функцией которых является буферирование циклических колебаний давления, возникающих вследствие сердечных сокращений [27].

Исходя из этого, можно предположить, что степень нарушений эластичности и соответственно изношенность и “условный возраст” крупных сосудов увеличиваются в случае сочетания АГ с минимальной тиреоидной недостаточностью.

Сравнительный анализ показателей вариабельности АД показал ее увеличение в основной группе по показателям САД ($p = 0,025$) и ДАД ($p = 0,044$) в дневное время. Имеется достаточная доказательная

Таблица 2. Факторы, связанные со скрытой неэффективностью лечения АГ

Показатель	ОШ [95%ДИ]	p
ТТГ >5,0 мЕд/л	1,9 [1,11; 3,26]	0,016
САД (клиническое)	1,04 [1,00; 1,09]	0,015
Общий холестерин	1,62 [1,04; 2,53]	0,023
Триглицериды	2,4 [1,10; 5,33]	0,008
ТЗСЛЖ	1,48 [1,02; 21,68]	0,017
ТМЖП	1,69 [1,50; 17,98]	0,010
ИММ	1,03 [1,01; 1,045]	0,004

база, связывающая повышение вариабельности АД с большей выраженностью ПОМ, риском коронарных событий, мозгового инсульта, сердечно-сосудистой смерти [11, 20, 22, 23]. Это позволяет расценить воздействие СГ на вариабельность АД у женщин с АГ как однозначно негативное.

Влияние СГ на показатели суточного ритма АД у больных АГ сводилось к статистически значимому снижению доли дипперов по скорости ночного снижения САД ($p = 0,026$) за счет увеличения процента нон-дипперов ($p = 0,033$) и, в меньшей степени, овер-дипперов ($p = 0,16$). Межгрупповых различий по абсолютному показателю СНС АД и статусу ночного снижения ДАД не было. Поскольку любой статус больного, кроме диппера, может негативно влиять на прогноз [10, 11, 21], имеет место неблагоприятный эффект минимальной тиреоидной недостаточности на суточный ритм АД у больных АГ.

При сопоставлении долей пациенток со скрытой неконтролируемой АГ в основной и в контрольной группах установлено, что на фоне СГ частота этого феномена увеличивалась примерно в 1,5 раза ($p = 0,041$), что фактически означает существенное возрастание сердечно-сосудистого риска при сочетанной патологии.

Учитывая особую прогностическую значимость СНЛ, мы дополнительно исследовали связанные с ней факторы у обследованного контингента (женщины не старше 60 лет, с АГ 1–2-й степени, с клинически контролируемым АД и функцией ЩЖ в диапазоне от нормальных значений до субклинического гипотиреоза). Статистически значимые результаты однофакторного регрессионного анализа суммированы в табл. 2.

Уровень ТТГ ≥ 5 мЕд/л ассоциировался с увеличением риска СНЛ почти в 2 раза ($p = 0,016$). Следовательно, наличие некомпенсированного СГ может быть одной из причин неадекватного ответа на антигипертензивную терапию у больных АГ и вносить вклад в формирование у них феномена скрытой неконтролируемой АГ.

Прочие установленные нами факторы, связанные с СНЛ, включали высоконормальное клини-

ческое АД (по САД), дислипидемию (по общему холестерину и триглицеридам) и ПОМ (в нашем случае проявления гипертрофии левого желудочка по ТЗСЛЖ, ТМЖП, ИММ). Перечисленные факторы можно считать общепризнанными предикторами СНЛ, ценность которых была подтверждена во многих исследованиях и для разных популяций больных [9–11]. Кроме того, к факторам риска СНЛ традиционно относят мужской пол, что не имело отношения к изучаемому нами контингенту, а также курение (в основной и контрольной группах было по 2 курящих женщины, что не дало достаточного статистического материала для оценки значимости курения).

Результаты сравнительного анализа состояния сердца и сосудов в основной и контрольной группах представлены в табл. 3.

Прежде всего следует отметить большую степень гипертрофии левого желудочка по показателю ИММ за счет увеличения как его размеров, так и толщины стенок среди лиц с сопутствующим СГ ($p = 0,0005$). Также у них имелись косвенные признаки повреждения артерий среднего калибра с увеличением УД ($p = 0,002$), линейной скорости кровотока ($p = 0,005$) и с тенденцией к уменьшению просвета сосуда ($p = 0,083$). Кроме того, при наличии СГ имело место большее угнетение микроциркуляторного кровотока по интегральному показателю М ($p = 0,019$), при том что вариабельность тканевой перфузии по параметру М(σ) была одинаково повышенной в обеих группах наблюдения ($p = 0,52$). Наконец, уже отмечалось, что повышение ПАД у пациенток с сочетанием АГ и СГ позволяет предположить у них большую выраженность нарушений эластичности крупных артерий. Суммируя все перечисленное, можно констатировать системный характер процесса ухудшения структурно-функционального состояния сердца и сосудов на фоне СГ, с захватом всех основных звеньев системы кровообращения (миокард, артерии крупного и среднего калибра, микроциркуляторный кровоток).

Взаимосвязь выраженности ПОМ со степенью тиреоидной дисфункции подтверждалась и данными корреляционного анализа в виде статистически значимой прямой корреляции между ИММ и уровнем ТТГ ($R = 0,35$, $p = 0,0004$).

На следующем этапе исследования отслеживалась динамика изучаемых показателей на фоне заместительной терапии СГ.

Наиболее изменчивыми и соответственно обратимыми при достижении компенсации СГ оказались нарушения параметров СМАД.

Прежде всего следует отметить значительное уменьшение количества больных с СНЛ после назначения L-T₄. В подгруппе лечения доля пациенток со скрытой неконтролируемой АГ снизилась с 13 (54,2%)

Таблица 3. Состояние сердца и сосудов в основной и контрольной группах наблюдения

Показатель	Основная группа (n = 56)	Контроль (n = 45)	p
КДР, мм	47,8 ± 4,86	45,4 ± 3,62	0,007
КСР, мм	33,0 ± 4,76	31,0 ± 3,07	0,017
ТЗСЛЖ, мм	10,4 ± 1,73	9,9 ± 1,40	0,079
ТМЖП, мм	10,3 ± 1,78	9,2 ± 1,99	0,005
ИММ, г/м ²	98,8 ± 24,92	81,9 ± 20,81	0,0005
УД, мм рт. ст.	35,8 ± 10,27	29,7 ± 8,49	0,002
Линейная скорость кровотока, см/с	47,75 ± 8,42	43,45 ± 6,11	0,005
Диаметр просвета, см	0,19 ± 0,026	0,21 ± 0,035	0,083
М, ПЕ	3,6 ± 1,42	4,4 ± 1,98	0,019
М(σ), ПЕ	0,52 ± 0,276	0,56 ± 0,289	0,52

до 5 (20,8%), $p = 0,013$. При этом в подгруппе больных без заместительной терапии доля лиц с СНЛ практически не изменилась: 11 (55,0%) исходно и 10 (50,0%) через полгода наблюдения, $p = 0,90$.

Кроме того, на фоне L-T₄ уменьшилось число нон-дипперов по скорости ночного снижения САД с 13 (54,1%) до 7 (29,2%), $p = 0,041$; в контрольной подгруппе “без лечения” не было существенной динамики данного показателя: с 10 (50,0%) до 11 (55,0%), $p = 0,67$. В дополнение к этому в подгруппе лечения отмечено статистически значимое возрастание СНС ДАД с $12,5 \pm 8,72$ до $16,8 \pm 6,55$ мм рт. ст., $p = 0,047$; в контрольной подгруппе за аналогичное время этот показатель менялся недостоверно: с $13,1 \pm 9,56$ до $12,3 \pm 8,35$ мм рт. ст., $p = 0,52$.

Заметных изменений вариабельности САД и ДАД не было выявлено ни в одной из подгрупп наблюдения.

Динамика усредненных показателей АД на фоне L-T₄ характеризовалась снижением ночного САД с $118,0 \pm 20,17$ до $108,8 \pm 12,64$ мм рт. ст. ($p = 0,050$) и ДАД с $68,4 \pm 8,95$ до $62,2 \pm 7,47$ мм рт. ст. ($p = 0,018$), при отсутствии статистически значимых изменений этих показателей в контрольной подгруппе.

Существенно менялись параметры микроциркуляции: на фоне L-T₄ интегральный показатель М увеличился с $3,2 \pm 1,17$ до $4,25 \pm 1,23$ ПЕ, $p = 0,002$ (в контроле соответственно $3,0 \pm 2,14$ и $3,4 \pm 2,06$ ПЕ, $p = 0,24$).

ИММ, напротив, не обнаруживал статистически значимой динамики ни в одной из подгрупп наблюдения (на фоне L-T₄ $102,7 \pm 27,59$ исходно и $99,4 \pm 35,73$ г/м² через 6 мес, $p = 0,15$; без заместительной терапии — $95,2 \pm 21,83$ и $98,5 \pm 29,46$ г/м², $p = 0,33$ соответственно). Показатели, характеризующие состояние стенок артерий, также достоверно не

менялись; хотя отмечались некоторые отрицательные тенденции при отсутствии L-T₄. Так, линейная скорость кровотока на фоне лечения была почти постоянной ($47,9 \pm 8,33$ и $45,9 \pm 7,39$ см/с, $p = 0,37$), тогда как ее увеличение в подгруппе без L-T₄ приближалось к статистически значимому ($46,5 \pm 8,27$ и $49,9 \pm 8,12$ см/с, $p = 0,081$).

Отсутствие заметной динамики состояния миокарда и сосудов (за исключением микроциркуляторных) в ответ на терапию L-T₄, по-видимому, является закономерным и связано с недостаточным сроком наблюдения (прием L-T₄ в течение 6 мес, что подразумевает еще меньший срок поддержания стойкой компенсации). Известно, например, что уменьшение степени гипертрофии левого желудочка под воздействием любых терапевтических агентов можно обнаружить не ранее чем через 6 мес от начала их применения, а толщины комплекса интима—медиа — не ранее чем через 12 мес воздействия [10]. Самым чувствительным к L-T₄ звеном системы кровообращения оказались сосуды микроциркуляторного русла, что и показала оценка тканевой перфузии в динамике.

Подводя итог, можно отметить положительные эффекты заместительной терапии L-T₄ у больных с сочетанием СГ и АГ 1–2-й степени, основной из которых заключается в уменьшении доли лиц со скрытой неэффективностью антигипертензивной терапии. В практическом плане это означает, что при выявлении скрытой неконтролируемой АГ у лиц с сочетанной патологией целесообразно рассмотреть вопрос о назначении им L-T₄, что может устранить необходимость в дальнейшей модификации антигипертензивной терапии. В дополнение к этому положительным аспектом компенсации СГ может стать улучшение статуса диппинга и снижение усредненных ночных САД и ДАД. Позитивное влияние L-T₄ на состояние сердечно-сосудистой системы в относительно краткосрочной полугодовой перспективе ограничивается интенсификацией микроциркуляторного кровотока. Для выявления динамики в состоянии миокарда и сосудов крупного и среднего калибра 6-месячный период наблюдения не является достаточным.

Выводы

1. При сочетании АГ и СГ отмечено увеличение ПАД, что предполагает большие нарушения эластичности и ускоренное старение крупных сосудов, а также неблагоприятные сдвиги в виде нарастания вариабельности САД и ДАД в дневное время и нарушений суточного ритма САД со сниженной долей дипперов и высокой — нон-дипперов.

2. Наличие некомпенсированного СГ у больных с АГ 1–2-й степени может быть одной из причин не-

адекватного ответа на антигипертензивную терапию и вносить вклад в формирование феномена скрытой неконтролируемой АГ. Уровень ТТГ ≥ 5 мЕд/л ассоциирован с увеличением риска выявления СНЛ почти в 2 раза, при достаточном уровне статистической значимости, наряду с такими общепризнанными факторами риска СНЛ, как высоконормальное клиническое САД, дислипидемия и гипертрофия левого желудочка.

3. Ухудшение структурно-функционального состояния сердца и сосудов при наличии СГ у больных АГ носит системный характер, захватывая все основные звенья системы кровообращения (миокард, артерии крупного и среднего калибра, микроциркуляторный кровоток). Изменения проявляются усугублением гипертрофии левого желудочка, нарушений эластичности крупных и средних артерий по косвенным данным, дополнительным угнетением тканевой перфузии.

4. Основной положительный эффект заместительной терапии левотироксином у больных с сочетанием СГ и АГ 1–2-й степени заключается в более чем двукратном уменьшении доли лиц со скрытой неэффективностью антигипертензивной терапии. При выявлении скрытой неконтролируемой АГ у таких пациенток целесообразно рассмотреть вопрос о назначении левотироксина, что может устранить необходимость в дальнейшей модификации антигипертензивной терапии. В дополнение к этому положительным аспектом компенсации СГ могут стать улучшение статуса диппинга, снижение усредненных ночных САД и ДАД, интенсификация микроциркуляторного кровотока.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Представленная научная работа выполнялась в рамках плана научных исследований ГБОУ ВПО “Нижегородская государственная медицинская академия” МЗ РФ; дополнительных источников финансирования не привлекалось.

Потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, у авторов не имеется.

Список литературы

1. Бланкова З.Н., Серединина Е.М., Агеев Ф.Т. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом. // Журнал Сердечная Недостаточность. — 2011. — Т. 12. — №1 — С. 18–22. [Blankova ZN, Seredinina EM, Ageev FT. Vliyanie terapii levotiroksinom na klinicheskii, gemodinamicheskii i neurogumoral'nyi status bol'nykh serdechnoi nedostatochnost'yu]

- v sochetanii s subklinicheskim gipotireozom. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2011;12(1):18-22. (In Russ).]
2. Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2008. — Т.4. — №1 — С. 48–52. [Demidova T, Galieva O. Treatment of subclinical hypothyroidism in obese patients. *Clinical and experimental thyroidology*. 2008;4(1):48-52. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20084148-52.
 3. Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д., и др. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2008. — Т. 4. — №3 — С. 50–54. [Kravez EV, Idrisova EM, Damdindorzh D, et al. Daily rhythm of arterial pressure in patients with autoimmune thyroiditis in a phase subclinical hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2008;4(3):50-54. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20084350-54.
 4. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The TROMSØ study. *J Hum Hypertens*. 2006;20(12):932-936. doi: 10.1038/sj.jhh.1002091.
 5. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):828-834. doi: 10.1210/jc.2011-2768.
 6. Volzke H, Alte D, Dorr M, et al. The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens*. 2006;24(10):1947-1953. doi: 10.1097/01.hjh.0000244942.57417.8e.
 7. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: A community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):486-491. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02619.x.
 8. Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Мазур В.В., и др. Влияние заместительной терапии на артериальную гипертензию и ремоделирование сердца у больных первичным гипотиреозом. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7. — №1 — С. 41–44. [Kileynikov D, Orlov Y, Masur V, et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism, blood pressure and myocardial remodeling. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(1):41-44. (In Russ).] doi: 10.14341/ket20117141-44.
 9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for The management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
 10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. — М.: “Бионика Медиа”; 2013. [Kobalava ZD, Kotovskaya YV. *Arterial'naya gipertoniya v XXI veke: dostizheniya, problemy, perspektivy*. Moscow: “Bionika Media”; 2013. (In Russ).]
 11. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. — М.: “Логосфера”; 2015. [Gorbunov VM. *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya: sovremennye aspekty*. Moscow: “Logosfera”; 2015. (In Russ).]
 12. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):795-796. doi: 10.1161/01.hyp.0000038733.08436.98.
 13. Bobrie G, Clerson P, Cuchet A, et al. Prevalence and mechanism of masked hypertension: The ol'mesures survey. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006;99(7-8):760-763.
 14. Bombelli M, Sega R, Facchetti R, et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ('reversed white coat' condition) in a general population. *J Hypertens*. 2005;23(3):513-520.
 15. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-853. doi: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb.
 16. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure and mortality: A population-based study. *Hypertension*. 2005;45(4):499-504. doi: 10.1161/01.HYP.0000160402.39593.3b.
 17. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: An updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):52-58. doi: 10.1038/ajh.2010.203.
 18. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-2198. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ef6185.
 19. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М.: “Видар”; 2005. [Fadeyev VV. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy v regione legkogo iodnogo defitsita: epidemiologiya, diagnostika, lechenie*. Moscow: “Vidar”; 2005. (In Russ).]
 20. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: Its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(3):199-204. doi: 10.1007/s11906-006-0051-6.
 21. Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension*. 2006;48(4):527-533. doi: 10.1161/01.HYP.0000240268.37379.7c.
 22. Stergiou GS, Parati G. How to best assess blood pressure?: The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension*. 2011;57(6):1041-1042. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.172924.
 23. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):938-948. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60309-1.
 24. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 eta guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-228. doi: 10.1159/000356507.
 25. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012;379(9821):1142-1154. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60276-6.
 26. Rodondi N, Den Elzen WPI, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
 27. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.

Некрасова Татьяна Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород, Россия. **Стронгин Леонид Григорьевич** — д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород, Россия. **Морозова Елена Павловна** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород, Россия. **Дурыгина Елена Митрофановна** — к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПКВ Нижегородской государственной медицинской академии, г. Нижний Новгород, Россия. **Казакова Лариса Васильевна** — д.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики ФГУ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России, г. Нижний Новгород, Россия.

Для корреспонденции: Некрасова Татьяна Анатольевна — anekrassov@mail.ru

Подписка



на научно-практический журнал “КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ”

на 2015 год Выходит 4 раза в год

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати на полгода (два номера) – 240 рублей (индекс 80261).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

Контакты по вопросам подписки и приобретения

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д.25
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.