

На правах рукописи

КОЧЕРГИНА
Марина Васильевна

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ ЭУТИРЕОЗЕ,
СУБКЛИНИЧЕСКОМ И МАНИФЕСТНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ У
ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К
ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург-2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Екатеринбургского консультативно-диагностического центра.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна**Официальные оппоненты**

заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Оранский Игорь Евгеньевич

доктор медицинских наук

Колотова Галина Борисовна**Ведущая организация**

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «22» декабря 2009 г. в 10:00 часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «17» ноября 2009 года.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор

**Гришина И.Ф.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы внимание ученых, как в нашей стране, так и за рубежом направлено на изучение проблемы гипотиреоза, что, прежде всего, обусловлено существенной распространенностью данной патологии среди лиц среднего возраста. По данным 20-летнего Викгемского исследования, распространенность спонтанного (в большинстве случаев аутоиммунного генеза) гипотиреоза достигает 1-2% в популяции. Вместе с тем, как было показано в Роттердамском исследовании, частота встречаемости субклинического гипотиреоза, имеющего четкую тенденцию при своем естественном течении к переходу в клинически явный гипотиреоз, значительно выше и достигает 10,8% в женской популяции. Однако, как показали крупные эпидемиологические исследования, манифестный и субклинический гипотиреоз представляют собой лишь верхушку айсберга, основанием которого является наличие антител к тиреоидной пероксидазе, выявляемой в 10% случаев у практически здоровых взрослых женщин и в 5,3% у практически здоровых мужчин (Amino N. et al., 1999), увеличивающих риск развития гипотиреоза до 27% (Vanderpump M.P. et al., 1995).

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что гипотиреоз не только предрасполагает к раннему развитию атеросклероза, но увеличивает риск развития различных кардиоваскулярных осложнений, в том числе у лиц с нормальным профилем липидного спектра.

Клинические исследования последнего десятилетия показывают, что ремоделирование левых отделов сердца, развивающееся при ряде патологических состояний, в том числе и при экстракардиальной патологии, является не только независимым фактором, способным ухудшить прогноз течения основного заболевания, но и повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (Koren M. Et al., 1991; Maisch V., 1996).

Вместе с тем, сообщения, касающиеся проблемы морфофункционального состояния отделов сердца у больных с гипотиреозом, крайне малочисленны и стали появляться лишь в последние годы. Имеются отдельные исследования особенностей структурно-геометрического состояния левых отделов сердца при манифестном гипотиреозе, нередко носящие противоречивый характер. До сих пор остаются предметом дискуссий особенности центральной гемодинамики у пациентов с субклиническим гипотиреозом ввиду их малой изученности.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию ремоделирования левых камер сердца и особенностей гемодинамики у пациентов с эутиреозом и наличием маркеров аутоиммунного поражения щитовидной железы, наиболее клинически значимыми из которых являются антитела к тиреоидной пероксидазе. Остается открытым вопрос о возможном участии в процессе ремоделирования, иммунного компонента, включая дисбаланс цитокин-продуцирующей активности иммунокомпетентных клеток.

Практически отсутствуют данные, касающиеся частоты формирования различных типов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с признаками аутоиммунного поражения щитовидной железы при эутиреозе и на разных стадиях снижения ее функции, имеющих прогностическое значение в плане развития различных сердечно-сосудистых осложнений, и, прежде всего, ХСН.

Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования и лечения пациентов с признаками аутоиммунного поражения щитовидной железы при эутиреозе и на разных стадиях снижения ее функции, усовершенствовать методику диагностики и динамического наблюдения данной категории больных с

целью своевременного предупреждения развития кардиоваскулярных осложнений.

Цель исследования: Выявить особенности геометрии левых камер сердца, систолической и диастолической функции левого желудочка при эутиреозе, субклиническом и манифестном гипотиреозе у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе.

Задачи исследования:

1. Установить особенности морфофункционального состояния левых отделов сердца и основные типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе.
2. Исследовать цитокин-продуцирующую активность Т-лимфоцитов периферической крови и определить значение иммунологических сдвигов в процессе ремоделирования левых отделов сердца у эутиреоидных пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе.
3. Проанализировать морфометрические показатели левых камер сердца и основные варианты ремоделирования левого желудочка у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе при субклиническом гипотиреозе.
4. Исследовать особенности ремоделирования и частоту развития его различных вариантов у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе при манифестном гипотиреозе.
5. Обосновать возможные механизмы, лежащие в основе изменений внутрисердечной гемодинамики у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе при эутиреозе, субклиническом и манифестном гипотиреозе.

Научная новизна

В работе, на основе комплексного эхокардиографического обследования, проведен углубленный анализ геометрии левых камер

сердца, а также состояния систолической и диастолической функций ЛЖ при эутиреозе, субклиническом и манифестном гипотиреозе у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе.

Выделены варианты ремоделирования ЛЖ при нормальной функции щитовидной железы, субклиническом дефиците тиреоидных гормонов и манифестном гипотиреозе у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО. Установлены основные различия в морфофункциональном состоянии левых отделов сердца у больных с повышенным уровнем АТ-ТПО в зависимости от наличия и степени дефицита тиреоидных гормонов. Изучена цитокин-продуцирующая активность Т-лимфоцитов периферической крови и установлена связь между иммунологическими сдвигами и ремоделированием левых отделов сердца у больных с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО. Установлено, что уровень сТ₄ может быть предложен в качестве прогностического критерия в оценке процесса ремоделирования левых камер сердца у пациентов с гипофункцией щитовидной железы на фоне АИЗЦЖ.

Полученные результаты позволили научно обосновать и рекомендовать новые подходы к комплексному обследованию пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО при сохранной тиреоидной функции, субклиническом и манифестном гипотиреозе, дополнить имеющиеся рекомендации по диагностике и динамическому наблюдению данной категории пациентов в амбулаторных условиях.

Практическая ценность работы

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного ультразвукового доплеровского исследования пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО как при гипотиреозе, субклиническом и манифестном, так и в эутиреоидном состоянии, позволяющего объективно оценить структурно-функциональное состояние левых отделов сердца.

Представленные доказательства дебюта процесса ремоделирования левых камер сердца на стадии эутиреоза, напряжения адаптивных резервов миокарда при субклиническом дефиците тиреоидных гормонов и дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца при манифестном гипотиреозе у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО, предполагают использование дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов с данной патологией с учетом типов ремоделирования левых камер сердца.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного эхокардиографического обследования и динамического наблюдения пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО при эутиреозе, субклиническом и манифестном гипотиреозе внедрены в работу эндокринологов Городского эндокринологического центра МУ ГКБ № 40, а также врачей-кардиологов, эндокринологов и терапевтов ООО «Диагностика-2000». Результаты исследования используются в лекционном материале и при проведении занятий со студентами 6 курса, врачами-интернами, клиническими ординаторами и слушателями факультета усовершенствования врачей на кафедре поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики УГМА.

Апробация работы

Материалы исследования были представлены на V съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (2007г.), ежегодной конференции Диагностической Медицинской Ассоциации (2008, 2009г.). Основные положения диссертации были доложены на заседании кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 – в рецензируемых научных журналах перечня ВАК.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО и нормальной функцией щитовидной железы, структурная перестройка левых отделов сердца в целом носит адаптивный характер, направленный на поддержание сердечного выброса, имеется диастолическая дисфункция ЛЖ с нарушением активной релаксации и повышением его жесткости.
2. У пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО имеет место изменение цитокин-продуцирующей активности Т-лимфоцитов периферической крови и наличие корреляционных связей между содержанием Т-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины Th1-профиля и рядом структурно-функциональных показателей левых камер сердца.
3. При субклиническом гипотиреозе у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО в 27 % случаев формируются гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ, имеет место сферизация его камеры, увеличение объемных показателей и гиперкинетический тип гемодинамики, что в сочетании с ростом КСМС и диастолической дисфункцией, может свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики и переходе от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному.
4. При манифестном гипотиреозе у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО основным вариантом ремоделирования ЛЖ является формирование в 66% случаев эксцентрического типа его гипертрофии, имеет место нарушение насосной функции ЛЖ, что в сочетании с ростом КСМС и снижением ИСИР, а также искажением его диастолического наполнения, свидетельствует о дезадаптивной структурно-функциональной перестройке левых камер сердца у данной категории больных.
5. Маркером прогрессирования морфофункциональных нарушений ЛЖ у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО при развитии гипофункции щитовидной железы является уровень свободного тироксина крови.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложения. Материал изложен на 144 страницах, включает библиографический список из 247 источников (в том числе 131 зарубежных), иллюстрирован 15 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

В соответствие с целью и поставленными задачами в исследование включены 152 пациента с повышенным уровнем АТ-ТПО, женщины, средний возраст которых составил $45,68 \pm 2,54$ лет.

В исследование не вошли пациенты старше 55 лет, имеющие в анамнезе указания на вмешательства на щитовидной железе (оперативное лечение, терапия J^{131}), облучение области голова-шея, терапию тиреотропными препаратами (тиреостатики, тиреоидные гормоны), а также, ИБС, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$. Всем пациентам, вошедшим в исследование определялся уровень ТТГ и сТ₄. В зависимости от функционального состояния щитовидной железы все пациенты с повышенным уровнем АТ-ТПО были разделены на три группы.

В первую группу вошли 52 (34,21%) пациента с эутиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе, средний возраст которых составил $45,50 \pm 1,03$ лет (от 43 до 48 лет), во вторую - 56 (36,84%) пациентов с субклиническим гипотиреозом, средний возраст $45,57 \pm 3,39$ лет, в третью группу - 44 (28,95%) пациента с манифестным гипотиреозом, средний возраст $46,02 \pm 2,32$ года. Контрольная группа была представлена 57 здоровыми добровольцами, женщины, средний возраст $46,46 \pm 2,63$ года (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, возрасту, уровню АТ-ТПО
и гормонов тиреоидного комплекса ($M \pm \sigma$)

	Контроль N-57	Эутиреоз N-52	Группа СГ N-56	Группа МГ N-44
Женский пол, %	100%	100%	100%	100%
Возраст, лет	46,46±2,63	45,50±1,03 лет	45,57±3,39	46,02±2,32
АТ-ТПО, МЕ/мл	27,50±12,10	613,54±197,54**	523,75±189,63**	591,70±271,54**
ТТГ, мМЕ/л	1,53±0,38	1,65±0,51	8,09±1,80**	36,42±9,88**
cT ₄ , пмоль/л	15,02±1,72	14,39±2,94	11,63±1,57**	4,87±1,69**

*p<,05; **p<0,01; ***p<0,001 – в сравнении с контрольной группой

Для изучения особенностей гемодинамических параметров пациентам изучаемых клинических групп было проведено углубленное эхокардиографическое исследование сердца. Программа трансторакального эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате «Ультрамарк-8» (США) по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (1987). Морфометрические показатели оценивались по методу Teinholz: толщина межжелудочковой перегородки в конце систолы и диастолы (ТМЖПс и ТМЖПд, см); толщина задней стенки ЛЖ в конце систолы и диастолы (ТЗСЛЖс и ТЗСЛЖд, см); конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР, см); конечно-систолический размер ЛЖ (КСР, см); индекс сферичности левого предсердия (ИС ЛП, усл.ед.); индекс сферичности ЛЖ (ИС ЛЖ, усл.ед.). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывалась по формуле R.V.Devereux, N. Reicheck (1977); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) определялся как отношение ММЛЖ к площади тела пациента. За уровень гипертрофии ЛЖ был принят критерий ИММЛЖ, превышающий 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин (Abergel E. и соавт., 1995). У всех пациентов по методике P.Verdecchia (P.Verdecchia и соавт., 1994) рассчитывалась относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС

ЛЖ, усл.ед.). Выделение типов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца проводилось согласно рекомендации A.Ganau (1992). Систолическая функция левых отделов оценивалась с использованием следующих показателей: конечно-диастолический объем ЛЖ, индексированный к площади тела (КДОи, мл); конечно-систолический объем ЛЖ, индексированный к площади тела (КСОи, мл); ударный объем ЛЖ, индексированный к площади тела (УОи, мл); фракция выброса ЛЖ (ФВ,%); фракция сократимости ЛЖ (ФС,%). По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели: пиковая скорость аортального потока (м/с), интеграл аортального потока (м), время ускорения аортального потока (с). Дополнительно рассчитан по формуле R.Devereux (1983) конечный систолический меридиональный стресс (КСМС, $\text{дин}/\text{см}^2$). Для оценки контрактильной функции миокарда использовался интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР, усл.ед.), рассчитанный по формуле: $\text{ИСИР} = \text{ФВ ЛЖ} / \text{ИС ЛЖд}$ (Васюк Ю.А., 2003). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E), (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м); время изоволюмического расслабления (ВИР), (мс); пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A), (м/с); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения ЛЖ к интегралу ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A/интеграл E), (ед.); время замедления пика E (время замедления E), (мс); КДД (мм.рт.ст.) рассчитывали по формуле Th.Stock и соавт. (1989); конечное диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС, $\text{дин}/\text{см}^2$) определяли по уравнению Лапласа (Шмидт Р., 1986).

Параметры общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («ABX», Швейцария). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («Ю Test», США) методом проточной цитофлюориметрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson», США).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α CD3⁺ лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брефельдина А (10 μ g/ml, «Sigma», Франция) при 37°C, в атмосфере 5%CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали форболмеристат ацетат (50 ng/ml «Sigma», Франция) в комбинации с иономицином (1 μ g/ml, «Sigma», Франция). Иммунофенотипирование проводили с использованием CD3-FITC моноклональных антител и PE-конъюгированных анти-IL2, IL4, IFN γ и TNF α -антител («Caltag», США).

Уровень АТ-ТПО определялся с помощью тест-системы для количественного *in vitro* определения антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке и плазме крови человека, представляющей собой электрохемилюминесцентный иммуноанализ «ECLIA». Уровень тиреотропного гормона и свободного Т₄ при помощи Architect TSH и Architect Free T₄, соответственно, представляющих собой хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ), предназначенных для количественного определения тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке и плазме человека.

Статистическая обработка

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0», «BIOSTAT». Отсутствие достоверных отличий распределения от нормального, установленное при помощи теста Колмогорова-Смирнова, позволило использовать для определения достоверности различий t-критерий Стьюдента, с использованием поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Различия выборок по качественным признакам проводились по критерию χ^2 . Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона.

Результаты исследования

Как видно из данных, представленных в таблице 2, у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО (в сравнении с контролем) имело место, изменение физиологической эллипсоидной модели ЛЖ в сторону гемодинамически невыгодной – сферической (ИС ЛЖ; $p < 0,001$) и достоверное увеличение значений КДР ($p < 0,05$) на фоне статистически значимого снижения показателя ОТС ($p < 0,001$), что может быть не только ранним признаком поражения сердца, но и пусковым моментом для развития ХСН (Беленков Ю.Н., 2002).

Анализ вариантов структурно-геометрической перестройки ЛЖ у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы на фоне повышенного уровня АТ-ТПО показал, что нормальная геометрия ЛЖ сохранялась в 79 % случаев. Вместе с тем, несмотря на отсутствие достоверного увеличения ИММЛЖ в исследуемой клинической группе, в 13% случаев был выявлен эксцентрический тип ГМЛЖ, в 8% – ИГ МЖП, являющиеся прогностически неблагоприятными вариантами ремоделирования в плане развития ХСН (Cohn J.M., 1995; Liebson P.R. et al., 1993).

Таблица 2

Основные параметры морфофункционального состояния левых отделов сердца у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (N-57)	Эутиреоз (N-52)	p
ИС ЛП (ед.)	0,64±0,003	0,65±0,01	Н.д.
ИСЛЖ (ед.)	0,60±0,001	0,72±0,01	<0,001
КДР (см)	4,28±0,04	4,49±0,07	<0,05
ОТС (ед.)	0,43±0,005	0,37±0,005	<0,001
ИММЛЖ (г/м ²)	78,93±2,09	76,04±3,20	Н.д.
КДОи (мл/м ²)	48,31±1,49	52,35±1,84	Н.д.
ФВ (%)	69,04±0,43	68,99±1,56	Н.д.
ФС (%)	36,32±0,47	38,87±1,06	<0,05
УОи (мл/м ²)	30,92±0,83	37,57±1,79	<0,001
КСМС (дин/см м ²)	71,66±3,49	114,59±6,11	<0,001
ИСИР (ед.)	115,36±0,77	96,60±2,23	<0,001
Ао пик скор (м/с)	0,96±0,01	1,14±0,02	<0,001
ВИР (мсек)	67,0±0,83	77,88±1,56	<0,001
Интеграл А / Интеграл Е (ед.)	0,61±0,02	0,72±0,04	<0,01
Время замедления пика Е (мсек)	181,63±2,77	160,0±2,77	<0,001
КДД (мм.рт.ст.)	10,27±0,38	12,03±0,57	<0,01
КДНС (дин/см ²)	10,24±0,44	10,89±0,55	Н.д.

При анализе показателей, характеризующих систолическую функцию у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО в сравнении с контролем, наблюдался достоверный рост значений показателя УОи ($p < 0,001$) и статистически значимое увеличение показателя скорости аортального потока ($p < 0,001$), а также достоверное снижение ИСИР и рост КСМС, что в сочетании с отсутствием достоверных изменений ФВ, может свидетельствовать о реализации закона Франка-Старлинга. Таким образом, структурно-геометрическая перестройка ЛЖ у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО и нормальной функцией щитовидной железы, несмотря на рост систолического напряжения миокардиальной стенки ЛЖ, направлена на поддержание контрактильной функции ЛЖ.

При анализе диастолической функции ЛЖ у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО имело место явное искажение трансмитрального потока. Рост систолического напряжения миокардиальной стенки ЛЖ вызывает нарушение процессов раннего расслабления миокарда ЛЖ в диастолу, в результате чего нарастает вклад систолы предсердий в его наполнение в качестве меры преодоления диастолического напряжения стенки ЛЖ. Возможно, отложение фиброзной ткани, обуславливающее повышение жесткости камеры ЛЖ, можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на поддержание адекватной передачи развиваемого усилия на находящуюся внутри камер сердца кровь (Schwartzkopff В., 1992). Исходя из полученных в результате исследования данных, нельзя исключить, что наполнение ЛЖ во время диастолы у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО при нормальной толщине стенок ЛЖ страдает вследствие реактивных изменений интерстициальной ткани в ответ на изменение иммунного гомеостаза. Однако, вне зависимости от возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе нарушения диастолического наполнения ЛЖ, повышение ригидности камер сердца является прогностически неблагоприятным фактором в плане развития ХСН.

Таким образом, у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО выявленные изменения геометрии ЛЖ, сопровождающиеся уменьшением ОТС, а также признаками формирования нарушения диастолической функции, как с нарушением активной релаксации, так и повышением жесткости миокарда ЛЖ, могут свидетельствовать о бессимптомной дисфункции ЛЖ (Ачкурин Р.С. с соавт., 2009), что не может быть объяснено с позиции дефицита тиреоидных гормонов у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО и нормальной функцией щитовидной железы.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО показал, что у пациентов

исследуемой клинической группы в сравнении с контролем снижается содержание в периферической крови Т-лимфоцитов спонтанно и в ответ на неспецифическую стимуляцию синтезирующих $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL2 и IL4 ($p < 0,001$). С наблюдаемым феноменом снижения абсолютного содержания в периферическом кровотоке Т-лимфоцитов, под действием неспецифической стимуляции синтезирующих цитокины Th1-профиля оказались тесно связаны с одной стороны уровень АТ-ТПО сыворотки крови ($r = -0,49$, $p < 0,01$ с $\text{CD3}^+/\text{IFN}\gamma$ +ст.; $r = -0,45$, $p < 0,05$ с $\text{CD3}^+/\text{TNF}\alpha$ +ст.; $r = -0,49$, $p < 0,05$ с $\text{CD3}^+/\text{IL2}$ +ст.), с другой – параметры, отражающие процесс ремоделирования ЛЖ.

Выявленные у пациентов анализируемой клинической группы статистически значимые корреляционные связи цитокин-продуцирующей способности Т-лимфоцитов с показателями, характеризующими трансмитральный кровоток, свидетельствовали о возможном влиянии иммунологических сдвигов как на процесс активной релаксации, так и на жесткость миокарда ЛЖ (рис. 1).

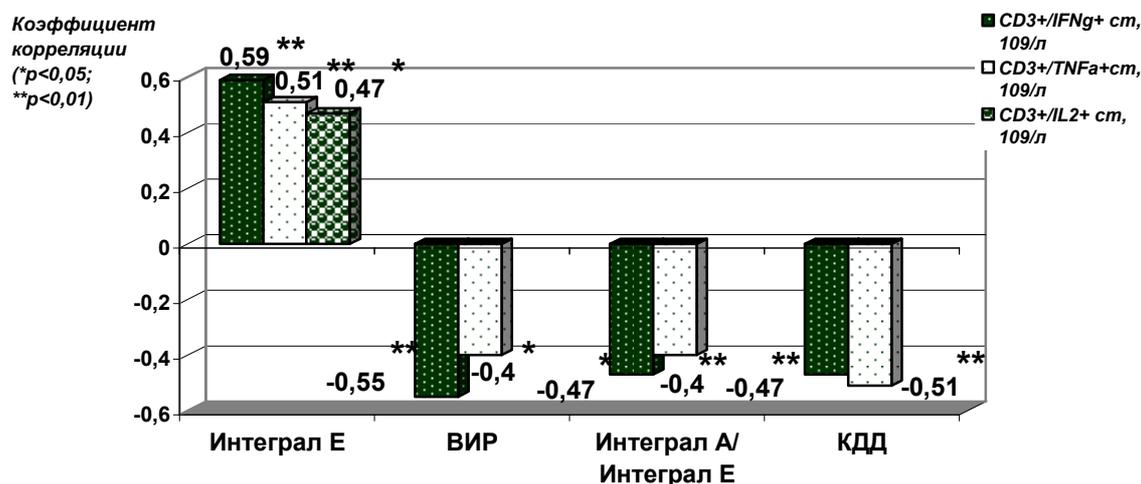


Рис. 1. Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов и показателями диастолической функции ЛЖ у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО.

Таким образом, выявленные изменения цитокинового профиля, тесные коррелятивные связи цитокин-продуцирующей активности Т-лимфоцитов Th1-

профиля с уровнем АТ-ТПО и структурно-функциональными показателями левых отделов сердца у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО позволяют предполагать наличие определенного влияния изменений иммунного статуса на ремоделирование ЛКС у пациентов с АИЗЩЖ вне зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

Следующим этапом нашего исследования, учитывая данные о том, что дефицит тиреоидных гормонов, путем геномных и негеномных механизмов может оказывать негативное влияние на морфофункциональное состояние сердца (Балаболкин М.И., 2007), явилось изучение особенностей ремоделирования ЛКС у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО в динамике снижения функции щитовидной железы.

В ходе исследования было установлено, что изменение геометрии левых отделов сердца имело место как у больных с СГ, так и у пациентов с МГ на фоне повышенного уровня АТ-ТПО, и носило прогрессирующий характер в динамике снижения функции щитовидной железы.

У пациентов с СГ было выявлено достоверное увеличение ИС ЛЖ ($p < 0,001$), тогда как пациенты с МГ, кроме сферизации ЛЖ, характеризовались также достоверным увеличением среднестатистических значений ИС ЛП ($p < 0,001$), что является прогностически неблагоприятным фактором в плане риска развития фибрилляции предсердий у данной категории больных (Джанашия П.Х., 2005).

Сферизация ЛЖ у больных исследуемых клинических групп, сопровождалась увеличением размера камеры ЛЖ, прогрессирующим в динамике снижения функции щитовидной железы, и уменьшением значений ОТС в сравнении с контролем. Однако рост значений КДР был более выражен у пациентов с МГ, тогда как более значимое истончение стенки ЛЖ имело место у пациентов с СГ.

Таблица 3

Основные структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (N-57)	СГ (N-56)	МГ (N-44)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ИС ЛП (ед.)	0,64±0,003	0,67±0,01	0,74±0,02	Н.д.	<0,001	<0,001
ИСЛЖ (ед.)	0,60±0,001	0,71±0,01	0,76±0,02	<0,001	<0,001	<0,01
КДР (см)	4,28±0,04	4,60±0,06	5,19±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
МЖПД (см)	0,93±0,01	0,88±0,01	1,05±0,02	<0,01	<0,001	<0,001
ЗСЛЖ Д (см)	0,93±0,01	0,87±0,02	1,02±0,03	Н.д.	<0,01	<0,001
ОТС (ед.)	0,43±0,005	0,38±0,006	0,40±0,005	<0,001	<0,001	<0,05
ИММЛЖ (г/м ²)	78,93±2,09	91,97±2,76	137,61±5,42	<0,01	<0,001	<0,001
КДОи (мл/м ²)	48,31±1,49	60,91±1,61	75,87±3,86	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ (%)	69,04±0,43	71,93±0,58	64,60±1,38	<0,01	<0,001	<0,001
ФС (%)	36,32±0,47	43,02±1,37	40,10±1,33	<0,001	Н.д.	Н.д.
УОи (мл/м ²)	30,92±0,83	42,67±1,34	53,37±2,73	<0,001	<0,001	<0,001
КСМС (дин/см ²)	71,66±3,49	122,48±7,82	137,63±9,54	<0,001	<0,001	Н.д.
ИСИР (ед.)	115,36±0,77	103,47±1,88	86,94±3,06	<0,001	<0,001	<0,01
Ао пик скор (м/с)	0,96±0,01	1,04±0,02	1,03±0,02	<0,01	<0,01	Н.д.
Ао вр ускор (м/с)	109,16±0,62	112,62±3,76	93,35±2,69	Н.д.	<0,001	<0,001
Интеграл А/ Интеграл Е (ед.)	0,61±0,02	0,82±0,02	1,23±0,06	<0,001	<0,001	<0,001
ВИР (мсек)	67,0±0,83	81,57±1,07	96,36±2,00	<0,001	<0,001	<0,001
Время замедления пика Е (мсек)	181,63±2,77	156,07±2,09	144,98±3,38	<0,001	<0,001	<0,01
КДД (мм.рт.ст.)	10,27±0,38	13,47±0,35	19,69±0,89	<0,001	<0,001	<0,001
КДНС (дин/см ²)	10,24±0,44	13,38±0,46	26,47±1,51	<0,01	<0,001	<0,001

Вместе с тем, в обеих исследуемых клинических группах в сравнении с контролем достоверно увеличивались значения ИММЛЖ, более выражено у пациентов с МГ ($p < 0,001$), чем у пациентов с СГ ($p < 0,01$), что сопровождалось увеличением значений абсолютной толщины МЖП и ЗСЛЖ у пациентов с МГ в сравнении с последними ($p < 0,001$).

Анализ типов структурно-геометрической перестройки ЛКС у пациентов с дефицитом ТГ и повышенным уровнем АТ-ТПО показал, что

нормальная геометрия ЛЖ у пациентов с СГ встречалась в каждом втором случае, тогда как при МГ – лишь в каждом третьем (в 66% и 32% случаев соответственно). Ведущим типом ремоделирования ЛЖ при снижении ТГ у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО являлось формирование ЭТ ГМЛЖ, частота регистрации которого увеличивалась в динамике нарастания гипофункции щитовидной железы. Однако, если у пациентов с СГ, наряду с наиболее часто встречающимся (16% случаев) эксцентрическим типом ГМЛЖ, выявлялись и другие типы структурно-геометрической перестройки ЛЖ, а именно ИГ МЖП (7%) и КР ЛЖ (7%), а также в 2 случаях (4%) – ИГ ЗСЛЖ, то в группе пациентов с МГ эксцентрический тип ГМЛЖ выявлялся в каждом втором случае (66%), концентрический тип ГМЛЖ зарегистрирован лишь у одного пациента.

Анализ систолической функции ЛЖ у лиц с дефицитом ТГ и повышенным уровнем АТ-ТПО показал, что у пациентов с СГ (в сравнении с контролем) увеличение значений КДОи и УОи сопровождалось достоверным увеличением показателей ФВ и ФС, что могло свидетельствовать о формировании гиперкинетического типа гемодинамики, в ответ на изменение геометрии левого желудочка и было, по-видимому, обусловлено способностью мышечных волокон к гиперконтрактивности при их небольшом систолическом укорочении. Однако изменение указанных гемодинамических показателей, сопровождалось гипертрофией и увеличением напряжения стенки миокарда, что указывало на «неадекватность» имеющейся ГМЛЖ и, таким образом, на снижение адаптивных возможностей ремоделирования ЛЖ, что можно расценить как переходную стадию от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному у больных с СГ и повышенным уровнем АТ-ТПО.

В то же время, у пациентов с МГ, вместе с более выраженным, в сравнении с СГ, снижением ИСИР ($p < 0,01$) и более значимым увеличением объемных показателей, имело место снижение значений ФВ в сравнении с

группой контроля ($p < 0,001$), что в сочетании с уменьшением показателя времени ускорения аортального потока и ростом КСМС, свидетельствовало о нарушении закона Франка-Старлинга с развитием дезадаптивного ремоделирования и формированием систолической дисфункции ЛЖ с нарушением, прежде всего, его насосной функции и тенденцией к снижению сократительной функции у данной категории больных. Кроме того, нарушению насосной функции ЛЖ в условиях явного дефицита ТГ способствовало снижение экспрессии гена β -адренорецепторов миокарда, а, следовательно, нечувствительность к стимулирующему влиянию катехоламинов, а также качественное изменение белковой продукции в кардиомиоците и появление в нем медленной β -формы тяжелой цепи миозина, обладающей низкой АТФ-азной активностью, препятствующей адекватному формированию гипертрофии миокарда ЛЖ, что, по-видимому, имело место еще на стадии СГ.

Снижение ФВ при увеличенном КДО предполагает неполное опорожнение ЛЖ в период его систолы (Никитин Н.П. с соавт., 1999). Дальнейшее увеличение объема остаточной крови будет способствовать прогрессирующему расширению полости ЛЖ и снижению компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки, результатом чего может быть, в ряде случаев, трансформация тоногенной дилатации в прогрессирующую миогенную, дальнейшее изменение геометрической формы ЛЖ, резкое увеличение напряжения его стенок, и, как следствие, прогрессирующее снижение насосной функции сердца с формированием «порочного круга» и развитием ХСН (Агеев Ф.Т. с соавт., 2000).

Полученные данные сравнительного анализа диастолической функции у пациентов с дефицитом ТГ и повышенным уровнем АТ-ТПО свидетельствуют о наличии у них как нарушения активной релаксации, так и повышения жесткости миокарда ЛЖ, в большей степени выраженных у больных с МГ.

Выявленные у пациентов с СГ изменение сферичности ЛЖ, увеличение объемных показателей ЛЖ с формированием гиперкинетического типа внутрисердечной гемодинамики, сопровождающиеся увеличением напряжения стенки миокарда и ее гипертрофией, оказывали моделирующее влияние на характер диастолического наполнения ЛЖ с развитием в каждом втором случае ДД по гипертрофическому типу (46%).

В то же время, структурно-геометрическая перестройка левых камер сердца у пациентов с МГ, характеризующаяся сферизацией не только камеры ЛЖ, но и левого предсердия, а также более выраженным увеличением объемных показателей ЛЖ и массы миокарда, сопровождаемая снижением ФВ, приводила к развитию ДД ЛЖ с нарушением процессов активной релаксации и значительным повышением жесткости миокарда, о чем свидетельствовало формирование не только гипертрофического типа трансмитрального потока (68%), но и, в ряде случаев, псевдонормального (7%) и рестриктивного (7%) его вариантов. Кроме того, нарушению диастолической функции ЛЖ у пациентов с МГ также способствовал и имеющийся дефицит ТГ, негативно влияющий как на процесс активной релаксации миокарда, поскольку снижение ТГ ведет к нарушению транспорта ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита, так и на жесткость стенок ЛЖ вследствие увеличения цитозольного кальция и отека межклеточного вещества миокарда.

Выявленные коррелятивные связи уровня сТ₄ (при отсутствии таковых с уровнем ТТГ) с такими показателями, как ТЗСЛЖ ($r=-0,22$, $p<0,01$ при СГ и $r=-0,17$, $p<0,05$ при МГ), ОТС ($r=-0,3$, $p<0,001$ при МГ), интеграл Е ($r=0,23$, $p<0,01$ при СГ и $r=0,23$, $p<0,01$ при МГ), интеграл Е/общий интеграл ($r=0,24$, $p<0,01$ при МГ) свидетельствуют о том, что уровень сТ₄ может являться прогностически значимым маркером в оценке процесса ремоделирования ЛКС у пациентов с гипофункцией щитовидной железы на фоне АИЗЩЖ.

ВЫВОДЫ

1. При углубленном эхокардиографическом исследовании установлено, что у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе в 21% случаев формируются гипертрофические типы ремоделирования левого желудочка с развитием диастолической дисфункции с нарушением процесса активной релаксации и повышением его жесткости, что может свидетельствовать о бессимптомной дисфункции левого желудочка.

2. У пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе снижается содержание в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции синтезирующих $TNF\alpha$, ИФН γ , IL2 и IL4.

3. Процесс структурно-функциональной перестройки левых камер сердца у пациентов с субклиническим гипотиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе представляет переходную стадию от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному, при этом в 27% случаев формируются его гипертрофические варианты.

4. Ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с манифестным гипотиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе носит дезадаптивный характер, при этом лидирующее место занимает формирование эксцентрического типа гипертрофии миокарда левого желудочка, регистрируемого в 66 % случаев.

5. Выявленные статистически значимые корреляционные связи между показателями цитокин-продуцирующей активности Т-лимфоцитов периферической крови и структурно-функциональными параметрами левого желудочка сердца у пациентов с эутиреозом и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе предполагают вклад в ремоделирование сердца изменения цитокинового профиля.

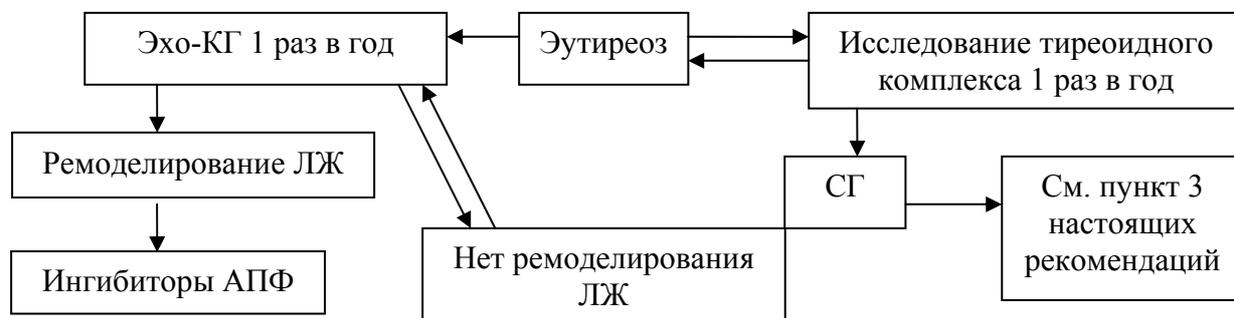
6. Нарастание дефицита тиреоидных гормонов у пациентов с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе способствует

переходу от адаптивного ремоделирования левых камер сердца к дезадаптивному. При этом уровень сТ₄ может быть предложен в качестве прогностического критерия в оценке процесса ремоделирования левых камер сердца у пациентов с гипопункцией щитовидной железы на фоне АИЗЩЖ.

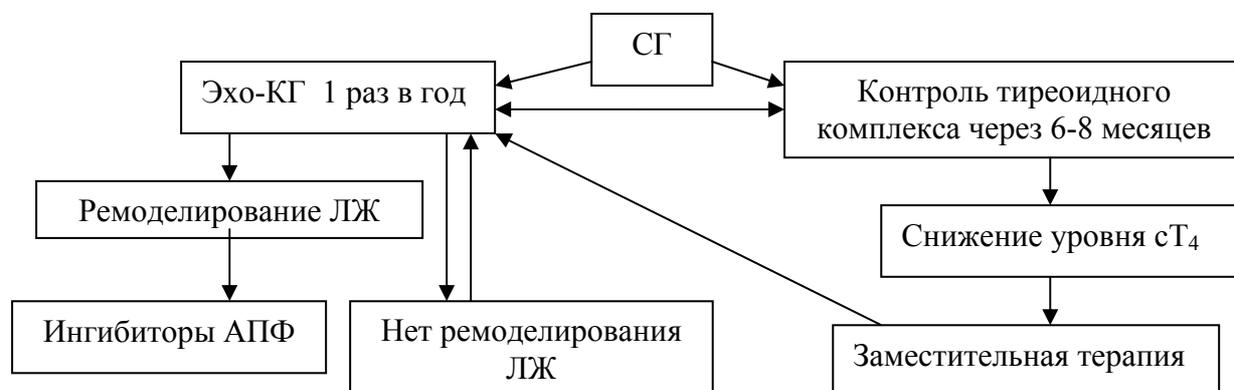
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принимая во внимание нарушение морфофункционального состояния левых отделов сердца у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО при эутиреозе, субклиническом и манифестном гипотиреозе, всем пациентам с данной патологией для выбора обоснованной лечебной тактики и оценки прогноза целесообразно проведение комплексного эхокардиографического исследования.

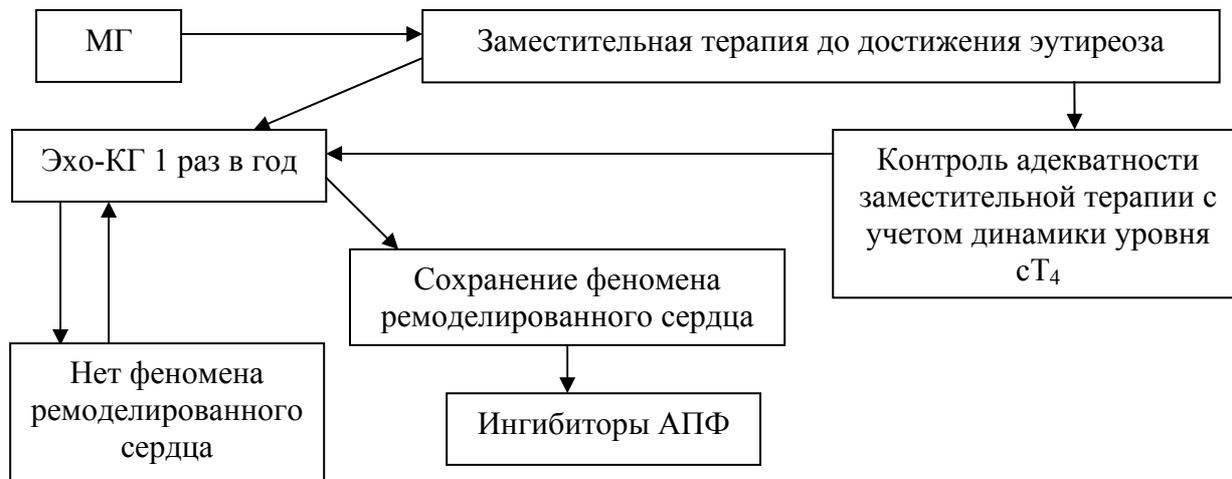
2. При выявлении у пациентов повышенного уровня АТ-ТПО при нормальной функции щитовидной железы целесообразно применение следующего алгоритма:



3. При выявлении субклинического гипотиреоза у пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО, рекомендован следующий алгоритм действий:



4. У пациентов с манифестным гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО рекомендован следующий алгоритм:



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССРЕТАЦИИ

1. Кочергина М.В. Морфо-функциональное состояние левых камер сердца у пациентов с первичным гипотиреозом / М.В. Кочергина, И.Ф. Гришина, Н.Ю. Трельская // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 9. – С. 45 – 51.
2. Кочергина М.В. Особенности морфофункционального состояния левых камер сердца у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом / М.В. Кочергина, И.Ф. Гришина, В.А. Серебренников // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров : материалы ежегодной конференции ДиаМА / Под ред. д-ра мед. наук, проф. В.А. Серебренникова. – Белек, 2008. – С. 141–142.
3. Кочергина М.В. Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с субклиническим гипотиреозом на фоне повышенного уровня антител к тиреоидной пероксидазе / М.В. Кочергина, Н.Ю. Трельская, И.Ф. Гришина // ЕКДЦ: 20 лет в практическом здравоохранении : сб. науч. тр. / Под ред. д-ра мед. наук, проф. В.А. Серебренникова, д-ра мед. наук, проф. И.Ф. Гришиной. - Екатеринбург : Изд-во АМБ, 2009. - 388 с.
4. Кочергина М.В. Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с эутиреозом и манифестным гипотиреозом / М.В. Кочергина, И.Ф. Гришина, В.А. Серебренников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 4. – С. 94.
5. Кочергина М.В. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ у пациентов с гипотиреозом / М.В. Кочергина, И.Ф. Гришина, В.А. Серебренников // Актуальные проблемы деятельности

консультативно-диагностических центров : материалы ежегодной конференции ДиаМА / Под ред. д-ра мед. наук, проф. В.А. Серебренникова. – Минск, 2009. – С. 92–94.

6. Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с эутиреозом на фоне повышенного уровня антител к тиреоидной пероксидазе / М.В. Кочергина, И.Ф. Гришина, И.Г. Федотов [и др.] // ЕКДЦ: 20 лет в практическом здравоохранении : сб. науч. тр. / Под ред. д-ра мед. наук, проф. В.А. Серебренникова, д-ра мед. наук, проф. И.Ф. Гришиной. - Екатеринбург : Изд-во АМБ, 2009. - 388 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИЗЦЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДД – диастолическая дисфункция

ИГ ЗСЛЖ – изолированная гипертрофия задней стенки левого желудочка

ИГ МЖП – изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки

КДО – конечно-диастолический объем

КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

ЛЖ – левых желудочек

ЛКС – левые камеры сердца

МГ – манифестный гипотиреоз

СГ – субклинический гипотиреоз

сТ₄ – свободный тироксин крови

ТГ – тиреоидные гормоны

ТТГ – тиреотропный гормон

ЭТ ГМЛЖ – эксцентрический тип гипертрофии миокарда ЛЖ

CD – кластер дифференцировки

IFN γ - интерферон γ

IL – интерлейкин

Th1- субпопуляция Т-хелперов первого порядка

TNF α - фактор некроза опухоли α

КОЧЕРГИНА Марина Васильевна

ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ ЭУТИРЕОЗЕ, СУБКЛИНИЧЕСКОМ И
МАНИФЕСТНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ
УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 22.10.2009 г.