

ОСОБЕННОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ МИНИМАЛЬНОЙ ТИРЕОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т.А. Некрасова¹, Л.Г. Стронгин¹, О.В. Леденцова², Л.В. Казакова³

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

² ГУЗ «Нижегородский областной клинический диагностический центр»

³ ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, г. Нижний Новгород

Некрасова Т.А. — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС Нижегородской государственной медицинской академии; Стронгин Л.Г. — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС Нижегородской государственной медицинской академии; Леденцова О.В. — врач-эндокринолог Нижегородского областного клинического диагностического центра; Казакова Л.В. — доктор мед. наук, заведующая отделением функциональной диагностики ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России.

Цель работы: изучить состояние диастолической функции сердца у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и уровнем ТТГ, лежащим в разных частях референсного интервала и субклинического диапазона, оценить ее взаимосвязь со степенью тиреоидной недостаточности и другими метаболическими и функциональными показателями.

Методы. У 132 женщин среднего возраста изучали диастолическую функцию левого и правого желудочков по соотношениям ранних и поздних диастолических скоростей митрального и трикуспидального колец (em/am и et/at соответственно) с помощью тканевого доплеровского исследования; структурные характеристики сердца методом эхокардиографии; липидный профиль и показатели липопероксидации; концентрацию ферритина и железа крови. Из них 36 пациенток составили контрольную группу лиц с эутиреозом. У 96 имелся АИТ, и они были дополнительно подразделены на 4 группы: женщины с «низконормальным» (0,4–2,5 мЕд/л) и «высоконормальным» (2,5–4,0 мЕд/л) ТТГ; пациентки с субклиническим гипотиреозом и ТТГ ниже и выше 6 мЕд/л.

Результаты. Увеличение ТТГ внутри референсного диапазона и субклинического интервала сопровождалось параллельной тенденцией к снижению em/am и et/at, что подразумевает негативное влияние минимальной тиреоидной недостаточности на диастолическую функцию левого и правого желудочков. В итоге пациентки с ТТГ ≥ 6 мЕд/л имели значимое снижение em/am и et/at по сравнению с группой «низконормального» ТТГ ($p < 0,05$) и контролем ($p < 0,01$). Среди них отмечены самые высокие показатели холестерина ЛПНП, индекса массы миокарда, оксидативного стресса и самые низкие уровни железа и ферритина ($p < 0,05$ относительно контроля по всем перечисленным выше параметрам). Изменения в структуре сердца, обмене липидов и железа были корреляционно взаимосвязаны со сдвигами желудочковой релаксации, что предполагает их возможный вклад, по крайней мере частичный, в развитие диастолической дисфункции.

Заключение. Увеличение ТТГ в рамках референсного интервала и субклинического диапазона может оказывать влияние на диастолическую функцию сердца. Его негативный эффект может быть опосредован, по крайней мере частично, изменениями массы желудочков, липидного профиля и обмена железа.

Ключевые слова: диастолическая функция, аутоиммунный тиреоидит, ТТГ в рамках референсного интервала и субклинического диапазона.

Peculiarities of myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis divided according to the mild hypothyroidism range

T.A. Nekrasova, L.G. Strongin, O.V. Ledentsova, L.V. Kasakova

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Nizhny Novgorod Regional Diagnostic Center

Volga Region Medical Center, Nizhny Novgorod

The aim of the present study was to evaluate myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis (AT) against the TSH level within the reference range and subclinical interval as well as to determine whether it is

related to the thyroid function or other metabolic and functional indices. METHODS. We studied diastolic function of left and right ventricles by the ratio of mitral and tricuspid annular early and late diastolic velocities (em/am and et/at respectively) using tissue Doppler imaging; structural heart characteristics by echocardiography; lipid profile and peroxidation parameters; serum ferritin and iron concentrations in 132 middle-aged women. 36 of them were euthyroid controls, 96 had AT and were ranged according to their TSH value into 4 groups: women with “low-normal” (0.4–2.5 mU/L) and “upper-normal” (2.5–4.0 mU/L) TSH range; patients with subclinical hypothyroidism and TSH below and above 6 mU/L. RESULTS. The increase of TSH value within reference range and subclinical interval was associated with the parallel tendency to the em/am and et/at ratio decrease suggesting detrimental effect of the mildest thyroid failure on the left and right ventricles diastolic function. Thus, patients with TSH values >6 mU/L had significantly lower em/am and et/at ratio compared to the “low-normal” TSH group ($p < 0.05$) and controls ($p < 0.01$). Among them, the highest LDL cholesterol, myocardial mass index and oxidative stress rate were detected as well as lower iron and ferritin serum concentrations ($p < 0.05$ compared to controls with regard to all the parameters listed above). Abnormalities in heart structure, lipid and iron metabolism correlated with alterations in ventricular relaxation suggesting that they can contribute, at least partly, to the diastolic dysfunction development. CONCLUSION. The increase of TSH value within reference range and subclinical interval can affect diastolic function of the heart. Its detrimental effect may be mediated, at least partly, by ventricular mass changes, lipid profile and iron metabolism alterations.

Key words: diastolic function, autoimmune thyroiditis, TSH within the reference range and subclinical interval.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) относят к наиболее частым причинам развития гипотиреоза, в том числе субклинического (СГ), широко распространенного в мире и в России [2]. При СГ имеется минимальная тиреоидная дисфункция, которая может стать причиной негативных системных эффектов, сходных с проявлениями манифестного гипотиреоза, включая сердечно-сосудистые нарушения. К числу наиболее ранних, характерных и часто выявляемых кардиоваскулярных сдвигов относят изменения диастолической функции сердца [4, 6, 7, 8].

Даже на начальных этапах дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) выраженность нарушений релаксации миокарда может зависеть от степени тиреоидной недостаточности; по крайней мере, установлено, что при СГ и уровне ТТГ более 10 мЕд/л проявления функциональной несостоятельности сердца приобретают значимый характер и ассоциируются с повышенным риском развития сердечной недостаточности [6, 9].

В то же время остается неясным, как меняются показатели диастолической функции сердца у пациентов с АИТ и уровнем ТТГ, лежащим в разных частях референсного интервала (0,4–4,0 мЕд/л) и субклинического диапазона (4–10 мЕд/л). Изучение такой динамики представляется актуальным, особенно с учетом современных тенденций в интерпретации уровня ТТГ (выделение “низконормального” и “высоконормального” интервалов) [3] и результатов некоторых исследований по оценке эффективности заместительной терапии гипотиреоза в зависимости от достигнутого уровня ТТГ [1].

Целью работы явилось изучение состояния диастолической функции сердца у пациентов с АИТ и уровнем ТТГ, лежащим в разных частях референсного интервала и субклинического диапазона, оце-

нить ее взаимосвязь со степенью тиреоидной недостаточности и другими метаболическими и функциональными показателями.

Материал и методы

Обследовали 132 женщины с жалобами на увеличение щитовидной железы по субъективным ощущениям. При оценке функции ЩЖ и уровня анти-тиреоидных антител, а также УЗИ ЩЖ у 36 из них отклонений от нормы не выявлялось (группа 1, контроль), у 36 имелся вероятный АИТ без нарушения функции ЩЖ (группа 2), а у 60 был установлен диагноз АИТ, СГ (группа 3).

Для более точной оценки взаимосвязи изучаемых показателей с функцией ЩЖ 2-ю и 3-ю группы пациенток дополнительно подразделили на две подгруппы каждую. В подгруппу 2А вошло 20 человек с вероятным АИТ и “низконормальным” ТТГ (0,4–2,5 мЕд/л); в подгруппу 2Б – 16 женщин с вероятным АИТ и “высоконормальным” ТТГ (2,5–4 мЕд/л). Подгруппу 3А составили 27 пациенток с АИТ и ТТГ 4,0–6,0 мЕд/л; подгруппу 3Б – 33 женщины с АИТ и ТТГ более 6,0 мЕд/л (при этом “пороговый” уровень ТТГ в 6,0 мЕд/л приблизительно соответствовал медиане данного показателя в объединенной группе больных АИТ и СГ). В исследование не включали пациенток с гипертиреозом, манифестным гипотиреозом, узловым зобом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая артериальную гипертензию, тяжелой соматической патологией и лиц старше 45 лет.

Контрольная группа и подгруппы 2А, 2Б, 3А, 3Б были сопоставимы по возрасту (соответственно $35,6 \pm 11,82$; $40,1 \pm 10,85$; $39,3 \pm 12,58$; $37,7 \pm 11,62$ и $34,0 \pm 10,98$ года, $p = 0,20$), по антропометрическим данным (индекс массы тела – $23,7 \pm 3,41$;

$25,7 \pm 4,27$; $24,1 \pm 4,70$; $23,8 \pm 4,59$; $24,6 \pm 5,82$ кг/м², $p = 0,47$) и уровню свободного Т₃ ($4,5 \pm 0,89$; $4,4 \pm 1,09$; $4,3 \pm 0,45$; $4,8 \pm 3,20$ и $4,4 \pm 1,24$ нг/л, $p = 0,84$), но закономерно различались по уровням свободного Т₄ ($16,6 \pm 1,87$; $13,8 \pm 3,90$; $13,7 \pm 2,72$; $12,4 \pm 3,78$ и $12,8 \pm 2,82$ мкмоль/л, $p < 0,0001$) и ТТГ ($1,8 \pm 0,81$; $1,9 \pm 0,93$; $3,0 \pm 0,39$; $4,9 \pm 0,49$ и $9,1 \pm 3,74$ мЕд/л, $p < 0,0001$).

Для оценки глобальной и сегментарной диастолической функции использовалось тканевое доплеровское исследование (ТДИ ЭхоКГ) на сканере Toshiba-Aplio. По сравнению со стандартными методами оценки диастолической функции желудочков, ТДИ ЭхоКГ имеет преимущества, в том числе возможность исследования не только глобальных, но и сегментарных диастолических свойств миокарда, независимость результатов от перегрузки давлением и объемом, однофазный характер изменения показателей, отсутствие феномена псевдонормализации, высокую чувствительность. Глобальная диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) визуализировалась по движению митрального фиброзного кольца, с определением максимальной ранней и поздней диастолической скорости и их соотношения (em/am). Аналогичным образом оценивали глобальную диастолическую функцию правого желудочка (ПЖ), определяя основные характеристики движения трикуспидального фиброзного кольца и рассчитывая соотношение ранней и поздней диастолической скорости (et/at). При оценке локальной диастолической функции ЛЖ и ПЖ измеряли соотношение миокардиальных пиковых скоростей в каждом из составляющих желудочки сегментов (согласно схеме деления на сегменты Американской ассоциации эхокардиографии) и определяли общее количество дисфункциональных сегментов (ДФС).

Кроме того, проводили стандартное ЭхоКГ-исследование с измерением структурных параметров, включая конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР) и расчет индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ).

У всех пациенток исследовали показатели гемограммы и обмена железа, в том числе уровень гемоглобина, среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), уровни ферритина, железа (Fe) и общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ЖСС). Определяли показатели обмена липидов, включая общий холестерин (Хс), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ).

У части пациенток в подгруппах 2А, 2Б, 3А, 3Б (12; 6; 17 и 18 человек) исследовали состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидант-

ной системы (АОС), в том числе по уровню малонового диальдегида (МДА), показателям активности супероксиддисмутазы (СОД) по М. Nishicimi и каталазы по методу Н. Аebi. Известно, что окислительные сдвиги у конкретного больного могут проявляться не только нарастанием уровня продуктов ПОЛ (которое может быть компенсировано активацией антиоксидантов), но и собственно дисбалансом между активностью свободнорадикального окисления и АОС. Поэтому предметом оценки стала распространенность различных соотношений про- и антиоксидантной активности в подгруппах наблюдения. Признаками дисбаланса в соотношении ПОЛ и АОС считали ситуацию, когда уровень МДА был выше, а активность СОД и/или каталазы – ниже медианы групповых значений (повышение ПОЛ при снижении АОС).

Статистическую обработку проводили с применением методов χ^2 и точного критерия Фишера для качественных параметров, метода Спирмена для корреляционных взаимосвязей, однофакторного ANOVA и критерия Тьюки для множественных количественных сравнений. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о диастолической функции сердца, его структурном состоянии, липидном профиле, показателях гемограммы и обмена железа в контрольной группе и в подгруппах 2А, 2Б, 3А и 3Б приведены в табл. 1. По результатам ТДИ ЭхоКГ, имеется прогрессирующее снижение показателя em/am в рамках диапазона нормальных значений по мере увеличения тиреоидной недостаточности; статистически значимые различия по отношению к контролю появляются в подгруппах пациенток с АИТ и СГ (подгруппа 3А и, в еще большей степени, 3Б). Более того, в последней подгруппе показатель em/am статистически значимо отличается и от значений у лиц с АИТ и “низконормальным” ТТГ ($p_{2А-3Б} = 0,044$). Сходные изменения демонстрировал показатель et/at; к тому же его снижение в подгруппах 2А и 3Б оказалось более существенным клинически (средние значения при ТТГ > 6 мЕд/л ниже нормальных) и статистически (значимые различия во всех подгруппах больных АИТ по отношению к контролю, а также между подгруппами 2А и 3Б ($p = 0,040$)).

Корреляционный анализ также подтвердил наличие связи между диастолической функцией сердца и степенью тиреоидной недостаточности: уровень ТТГ в объединенной группе больных АИТ был взаимосвязан с числом ДФС ПЖ ($R = 0,36$; $p = 0,005$)

Таблица 1. Показатели структурно-функционального состояния сердца, обмена липидов и железа в контроле и при АИТ с разным уровнем ТТГ

Признак	Контроль n = 36	2А n = 20	2Б n = 16	3А n = 27	3Б n = 33
em/am	1,51 ± 0,510	1,42 ± 0,496	1,28 ± 0,489	1,27 ± 0,267*	1,18 ± 0,306**^
et/at	1,43 ± 0,371	1,13 ± 0,484*	1,10 ± 0,406*	1,15 ± 0,550*	0,95 ± 0,230**^
КДР, мм	46,0 ± 2,83	47,6 ± 4,14	46,3 ± 2,90	46,6 ± 4,63	47,8 ± 2,43*
КСР, мм	28,0 ± 3,10	30,3 ± 4,16	29,8 ± 4,35	30,1 ± 3,58	31,1 ± 3,36*
ИММ, г/м ²	111,4 ± 14,87	113,7 ± 19,33	115,8 ± 16,89	119,0 ± 23,52	124,5 ± 16,67**^
Хс, ммоль/л	4,7 ± 0,70	4,6 ± 0,44	4,9 ± 0,93	5,0 ± 0,96	5,05 ± 1,06^
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,30	1,48 ± 0,261	1,46 ± 0,342	1,46 ± 0,365	1,39 ± 0,644
ЛПНП, ммоль/л	2,9 ± 0,71	2,7 ± 0,82	3,2 ± 0,94	3,3 ± 0,85**^	3,35 ± 0,90**^
ТГ, ммоль/л	0,96 ± 0,510	0,96 ± 0,390	0,97 ± 0,426	1,05 ± 0,856	1,11 ± 0,902
Fe крови, ммоль/л	17,3 ± 7,48	17,6 ± 7,89	15,9 ± 6,61	15,0 ± 7,60	14,3 ± 5,48**^
ЖСС, ммоль/л	60,6 ± 11,25	54,9 ± 12,85	60,0 ± 8,63	61,7 ± 11,19	63,7 ± 11,10^
Ферритин, мкг/л	36,6 ± 30,66	41,2 ± 40,76	34,8 ± 27,10	26,0 ± 17,75^	23,0 ± 23,70**^

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p \leq 0,01$ по отношению к контролю; ^ – $p \leq 0,05$ по отношению к подгруппе 2А.

Таблица 2. Взаимосвязь показателей em/am и et/at с особенностями обмена липидов, железа, некоторыми структурными характеристиками сердца при АИТ

Показатель	em/am		et/at	
	R	p	R	p
ИММЛЖ	-0,21	0,10	-0,23	0,034
Общий Хс	-0,24	0,033	-0,28	0,029
Хс ЛПНП	-0,30	0,012	-0,33	0,010
Триглицериды	-0,25	0,034	-0,53	0,0001
МСН	0,17	0,19	0,38	0,010
ЖСС	-0,28	0,042	-0,39	0,009
Железо крови	-0,19	0,16	0,21	0,09
Ферритин	0,27	0,048	0,23	0,063

и, на пороге статистической значимости, с соотношением et/at ($R = -0,25$; $p = 0,053$).

Полученные данные свидетельствуют об ухудшении процессов релаксации миокарда у больных АИТ по мере увеличения ТТГ в рамках референсного и субклинического диапазонов. Изменения диастолы являются бивентрикулярными, но в большей степени затрагивают ПЖ. Наиболее выраженные и значимые сдвиги наблюдаются при уровне ТТГ > 6 мЕд/л.

Размеры и ИММЛЖ нарастали параллельно уровню ТТГ, увеличиваясь в рамках диапазона нормальных значений и достигая статистически значимых отличий от контроля в подгруппе 3Б (табл. 1); направленность их изменений подтверждает взаимосвязь структурного состояния сердца со степенью тиреоидной дисфункции.

В свою очередь, морфологические особенности ЛЖ были взаимосвязаны с диастолической функцией сердца (табл. 2). Выявленная обратная корреляционная связь между индексом массы миокарда ЛЖ и показателем et/at ($p = 0,034$) представляется логич-

ной: более массивный ЛЖ характеризуется большей толщиной и, соответственно, ригидностью всех стенок, включая межжелудочковую перегородку, что может замедлять релаксацию камер сердца. По-видимому, минимальные структурные изменения ЛЖ способны в определенной степени опосредовать негативное влияние начальной тиреоидной недостаточности на диастолическую функцию миокарда.

Как видно из табл. 1, увеличение уровня ТТГ в рамках референсного и субклинического диапазонов ассоциировалось с атерогенными сдвигами липидного профиля, прежде всего по показателям холестерина ЛПНП. Наиболее существенные нарушения отмечены при АИТ и СГ, особенно если ТТГ превышал 6 мЕд/л.

Корреляционный анализ выявил слабые и средней силы статистически значимые отрицательные корреляционные связи между показателями em/am и et/at, с одной стороны, и атерогенными фракциями липидов крови – с другой (табл. 2). Это не исключает негативного вклада дислипидемий в формиро-

вание нарушений диастолы, что может быть опосредовано развитием начальных атеросклеротических сдвигов, эндотелиальной дисфункции и связанного с нею снижения коронарного резерва. Тот факт, что увеличение ТТГ в рамках референсного диапазона может ассоциироваться с изменениями липидного профиля и эндотелиальной функции, подтверждается литературными сведениями [1]; есть данные и о связи эндотелиальной дисфункции и снижения коронарного резерва при СГ [5].

К числу универсальных факторов, опосредующих поражение сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях, относят оксидативный стресс. Характерно, что в подгруппах 2А, 2Б, 3А и 3Б пошаговое увеличение ТТГ ассоциировалось с ростом доли лиц, имеющих дисбаланс активности ПОЛ и АОС: 16,7%; 16,7%; 11,8% и 50% ($p = 0,010$).

Как видно из табл. 1, при увеличении ТТГ в рамках референсного и субклинического диапазонов содержание железа в организме снижается. Ферритин был значимо ниже в подгруппах 3А и 3Б относительно контроля и АИТ с “низконормальным” ТТГ. В свою очередь, ферритин и ЖСС были взаимосвязаны с показателями диастолической функции ПЖ и ЛЖ (табл. 2), причем направленность корреляционных связей свидетельствовала об ухудшении релаксации сердца в случае развития сидеропении.

Последнее может объясняться возможностью появления железодефицитной анемии у части больных с СГ, что ведет к компенсаторному увеличению частоты сердечных сокращений с укорочением диастолы и акселерацией нарушений диастолического расслабления миокарда. Возможны и другие механизмы взаимосвязи тиреоидной недостаточности, обмена железа и функции сердца, особенно с учетом значимости железа для поддержания нормальной работы ЩЖ (тиреоидная пероксидаза является гем-содержащим ферментом).

Можно заключить, что нарушения диастолической функции сердца при АИТ определяются выраженностью минимальной тиреоидной недостаточности и отчасти опосредованы характерными для нее сдвигами в виде структурных изменений миокарда, нарушений липидного обмена, окислительного стресса и сидеропенического синдрома.

Выводы

1. У больных АИТ без явного гипотиреоза имеются изменения диастолической функции сердца, которые зависят от тиреоидной недостаточности и нарастают по мере увеличения ТТГ в рамках референсного и субклинического диапазонов. Нарушения релаксации носят бивентрикулярный характер и становятся значимыми при уровне ТТГ > 6 мЕд/л.

2. Влияние минимальной тиреоидной недостаточности на процессы релаксации сердца может быть опосредовано комплексом патогенетически связанных с нею факторов, включая увеличение массы миокарда в пределах диапазона нормальных значений, дислипидемию, окислительный дисбаланс и сидеропенический синдром.

Список литературы

1. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона. Клиническая и экспериментальная тиреология, 2010; 3: 54–59.
2. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005; 24–25.
3. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы. Клиническая и экспериментальная тиреология 2012; 3: 18–29.
4. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. Thyroid. 2007; 17 (7): 625–630.
5. Biondi B., Galderisi M., Pagano L. et al. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. Eur. J. Endocrinol. 2009; 161 (2): 323–329.
6. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. Eur. J. Endocrinol. 2012; 167 (5): 609–618.
7. Di Bello V., Talini E., Delle Donne M.G. et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular mechanics in subclinical thyroid dysfunction. Echocardiography. 2009; 26 (6): 711–719.
8. Oner F.A., Yurdakul S., Oner E. et al. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue Doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism. Acta Cardiol. 2011; 66 (1): 47–55.
9. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52 (14): 1152–1159.