

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В ФАЗЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА

*Е.Б. Кравец, Е.М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, В.Н. Латыпова, В.А. Столярова*

ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава"  
(ректор академик РАМН, профессор В.В. Новицкий), г. Томск

Проведено изучение состояния циркадных ритмов и показателей суточного профиля по данным суточного мониторирования артериального давления у больных верифицированным диагнозом "аутоиммунный тиреоидит" в фазе субклинического гипотиреоза. Обследовано 23 пациента (22 женщины и 1 мужчина) в возрасте от 18 до 58 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц без патологии щитовидной железы и нормальными значениями АД аналогичного возраста. Выявлено, что у пациентов с АИТ в фазе субклинического гипотиреоза определяются более высокие уровни САД и ДАД в дневные и ночные часы, повышение нагрузки САД и ДАД в дневные часы, а также циркадного ритма САД *non-dipper* у 39,2% больных. Показано, что по данным суточного мониторирования АД у этих больных имеются особенности динамики ДАД, характеризующиеся повышением ДАД днем и чрезмерным снижением в ночные часы в 30,4% случаев.

### Daily Rhythm of Arterial Pressure in Patients with Autoimmune Thyroidite in a Phase Subclinical Hypothyroidism

*E.V. Kravez, E.M. Idrisova, D. Damdindorsh, V.N. Latypova, V.A. Stolarova*

*Siberian State University, Tomsk*

The purpose of research was studying of a condition circadian rhythms and parameters of a daily structure according to 24-hour monitoring blood pressure at sick with the verified diagnosis of autoimmune thyroidite in a phase of subclinical hypothyroidism. 23 patients (22 women and 1 man) in the age of from 18 till 58 years are surveyed. The control group was made by practically healthy 25 persons without pathology of a thyroid gland and normal values of blood pressure of similar age. It is revealed, that at patients with autoimmune thyroidite in a phase of subclinical hypothyroidism higher levels of systolic blood pressure and diastolic blood pressure in day time and night hours, also infringement circadian a rhythm of systolic blood pressure "non-dipper" at 39,2% of patients are defined. It is received, that according to 24-hour monitoring blood pressure these patients have features of dynamics of the diastolic blood pressure, described increase of diastolic blood pressure in the afternoon and excessive decrease at night in 30,4% of cases.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — одно из самых распространенных хронических органоспецифических аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов и являющейся основной причиной гипотиреоза. АИТ может протекать со сменой фаз — эутиреоз, субклинический и манифестный гипотиреоз. Наименее изученными в этой связи представляются субклинические формы тиреоидной дисфункции, в частности субклинический гипотиреоз (СГ), часто развивающийся при АИТ. Тиреоидная система активно взаимодействует с другими нейрогуморальными системами, вовлеченными в сердечно-сосудистое регулирование [17].

Традиционным представлением о динамике артериального давления (АД) при артериальной гипертензии гипотиреоидного генеза является артериальная гипертензия (АГ) с преимущественным повышением диастолического давления (ДАД) [11]. Однако с внедрением в клиническую практику метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) появилась возможность объективной оценки АД и анализа особенностей суточного профиля с учетом клинического и прогностического значений показателей. Установлено, что суточные колебания артериального давления (АД) имеют двухфазный ритм [20]. Выделяют основные типы суточного ритма АД по значениям суточного индекса (СИ): *dipper* — нормальное снижение АД в ночное время

(10% < СИ < 20%), *non-dipper* – недостаточное ночное снижение АД (0 < СИ < 10%), *night-peaker* – гипертензия в ночное время (СИ < 0), *over-dipper* – чрезмерное снижение АД ночью (20% < СИ) [4]. Суточный ритм АД как величины средних значений АД в дневное и ночное время и за сутки исследователи отнесли к первому классу показателей по итогам СМАД (подтвержденные популяционными и проспективными исследованиями и получившие одобрение на согласительных конференциях) [11]. Также было показано, что ночное снижение АД и суточный индекс (перепад “день – ночь”) имеют криволинейную взаимосвязь с возрастом, однако отношение “день – ночь” зависит от уровня АД меньше в сравнении с ночным падением давления, поэтому предпочтительнее для оценки суточного индекса [19]. Исследования, выполненные в 90-х годах, показали, что недостаточное ночное снижение АД взаимосвязано с увеличением поражения органов мишеней [16]. Чрезмерное снижение АД в ночное время увеличивает поражение головного мозга – преобладает церебральная симптоматика [16], у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы и ночной гипертензией преобладает кардиальная симптоматика [4].

Имеются данные [20] о повышенной активности симпатoadренальной системы в ночное время у пациентов с нарушенным суточным профилем АД. Установлено, что у *non-dipper* циркадная ритмичность активности вегетативной нервной системы нарушена, определялась повышенная активность симпатической нервной системы в ночное время, а также недостаточная активность парасимпатической нервной системы [13]. В доступной литературе имеются отдельные работы, посвященные изучению АД у лиц с тиреопатиями (Л.А. Панченкова, 2003; Г.Б. Селиванова, 2004, 2005; П. Х. Джанашия, 2004, 2005.; R. Agem и соавт., 1996).

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) характеризуется отсутствием нарушения функции ЩЖ, но по некоторым данным при нем определяются некие отклонения в биоритмах системы “гипоталамус – гипофиз – ЩЖ” [1]. При АИТ с учетом фазности течения данные отклонения могут быть более выраженными. Клинических исследований, посвященных изучению состояния циркадных ритмов при АИТ, мы не нашли. И.В. Терещенко (1999, 2002) была выявлена тенденция к повышению диастолического АД у лиц с СГ. По данным R. Agem и соавт. (1996), у больных с СГ в отличие от лиц с эутиреозом различия значений АД в покое и при нагрузке отсутствуют. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение состояния циркадных ритмов и показателей суточного профиля по данным суточного

мониторирования артериального давления у больных АИТ в фазе субклинического гипотиреоза.

## Материал и методы

В основную группу были включены 23 пациента с верифицированным диагнозом АИТ в фазе субклинического гипотиреоза в возрасте  $42,1 \pm 12,5$  года, медиана возраста составила 45,0 года. Среди обследованных было 22 (95,5%) женщины и 1 (4,5%) мужчина. По анамнестическим данным длительность заболевания аутоиммунным тиреоидитом составила, в среднем  $7,0 \pm 5,6$  года. Среди пациентов данной группы курящих было 7 человек – 1 мужчина и 6 женщин, возраст курящих женщин – с 21 до 30 лет. Критерием включения в основную группу явился верифицированный АИТ у пациентов в возрасте от 18 до 58 лет, отсутствие других тиреопатий, сопутствующих заболеваний с повышенным АД. Критерии исключения составили: тяжелые сопутствующие заболевания, манифестный гипотиреоз, гипертиреоз, лечение левотироксином. С целью верификации диагноза АИТ проводилось определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови радиоиммунным методом с использованием наборов RIA gnost (Франция), УЗИ ЩЖ. Индекс массы тела (ИМТ) больных основной группы составил  $24,1 \pm 3,4$ , уровень ТТГ по группе  $5,8 \pm 1,6$  мкЕД/мл, св.Т4 –  $14,5 \pm 2,5$  пмоль/л, АТ-ТПО –  $743,9 \pm 692,8$  ЕД/мл.

В контрольной группе обследовано 25 практически здоровых лиц аналогичного возраста (средний возраст –  $41,8 \pm 12,4$  года, медиана возраста – 37 лет), (21 женщина и 4 мужчины) с нормальной массой тела (ИМТ –  $23,1 \pm 2,9$ ), отсутствием наследственной предрасположенности к тиреопатиям, артериальной гипертонии, без хронических очагов инфекций, патологии ЩЖ с нормальными показателями ТТГ –  $1,48 \pm 0,79$  мкЕД/мл, св. Т4 –  $13,8 \pm 3,2$  пмоль/л, АТ-ТПО –  $6,9 \pm 7,1$  ЕД/мл, и нормальными значениями АД. Из анамнеза было уточнено, что среди пациентов в контрольной группе курили 2 женщины и 3 мужчины. Всем пациентам основной и контрольной групп было проведено СМАД.

СМАД выполняли с использованием монитора Space Labs Medical 90702 (США). Прибор позволял обрабатывать данные в произвольно устанавливаемых временных интервалах “день – ночь” индивидуально для каждого больного, а также давал возможность установить верхние границы АД периода бодрствования и сна. Регистрационный диапазон прибора составлял 40–280 мм рт. ст. Мониторирование АД начиналось в 9–10 ч утра и продолжалось в течение 24 ч. Интервал между отдельными измерениями

в период бодрствования составлял 15 мин, в период сна – 30 мин (ОНК YI, 1997). Анализировали следующие показатели: максимальные, минимальные и средние значения систолического АД (САД), диастолического (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), отдельно для периодов бодрствования, сна и суток в целом; стандартные отклонения данных величин, характеризующие их вариабельность в указанные интервалы времени. Дополнительно изучали такие показатели, как “нагрузка давлением” в периоды сна и бодрствования (“гипертоническая нагрузка”) – процент измерений АД, превышающих условно принятую верхнюю границу нормы в общем количестве регистраций, и нормированный индекс площади гипертонии (ИП) за сутки, день и ночь [4]. Для бодрствования верхней границей АД считали 135/85 мм рт. ст., в период сна – 120/75 мм рт. ст. (рекомендации National High Blood Pressure Education Program, ноябрь 1997). Также определяли “гипотоническую нагрузку” (процент показателя АД ниже условно принятой нижней границы нормы) и нормированный индекс площади гипотонии (ИПГ) за сутки, день и ночь. Для бодрствования нижняя граница соответствовала 110/70 мм рт. ст. для мужчин и 100/60 мм рт. ст. для женщин, для периода сна – 90/60 мм рт. ст. для мужчин и женщин. Вычисляли степень ночного снижения (СНС) САД, ДАД, среднего АД и ЧСС (разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в абсолютных величинах и в процентах по соотношению к среднедневным показателям). Кроме того, рассчитывали показатели, характеризующие утренний подъем АД с 6 до 10 ч – величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД. В качестве нормативных показателей использовали рекомендации Международной согласительной конференции по непрямому амбулаторному мониторингованию АД (Берлин, 1990): степень снижения АД и ЧСС во время сна должна быть в пределах от 10 до 20%.

Циркадный ритм АД оценивали по величине его ночного снижения, который показывает, на сколько процентов средний уровень АД ночью ниже, чем днем. Суточный ритм определенным считали в случае, если САД и ДАД имели одинаковые качественные характеристики. В противном случае суточный профиль считали нарушенным. Характер суточного индекса САД и ДАД анализировали отдельно [2, 3], тип ритма по САД может попадать в одну категорию, а по ДАД – в другую (например, *dipper* и *non-dipper*).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Для

оценки изменения использовался метод Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствовал, что у 6 (26%) пациентов с АИТ в фазу субклинического гипотиреоза при СМАД отмечалось оптимальное АД ( $114,7 \pm 3,4/72,3 \pm 5,5$  мм рт. ст.), у 7 (30,4%) больных – нормальное АД ( $122,1 \pm 2,3/77,0 \pm 3,2$  мм рт. ст.). У 5 (21,8%) пациентов имела место гипотония ( $102,6 \pm 3,9/63,7 \pm 5,4$  мм рт. ст.), у 5 (21,8%) пациентов – высокое нормальное АД ( $133,1 \pm 3,1/84,7 \pm 6,1$  мм рт. ст.) (ВНОК, 2004). В контрольной группе у 22 (88%) здоровых испытуемых отмечалось оптимальное АД ( $116,6 \pm 3,9/71,0 \pm 4,8$  мм рт. ст.) ( $p < 0,0001$ ), у 2 (8%) – гипотония ( $104,1 \pm 0,5/61,8 \pm 2,9$  мм рт. ст.), а у 1 (4%) человека – высокое нормальное ( $130,6/80,1$  мм рт. ст.) ( $p < 0,07$ ).

При сравнении показателей суточного профиля АД при АИТ в фазу СГ у больных с группой контроля (сравнительная характеристика показателей СМАД представлена в табл. 1) было обнаружено, что САД за сутки и день, ДАД за сутки, днем и ночью были достоверно более высокими, хотя находились в диапазоне нормального АД ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе показатели САД, ДАД находились в диапазоне оптимального АД. В основной группе были достоверно выше ( $p < 0,01$ ) значения индекса времени гипертонии САД днем и ДАД за сутки, ниже индексы гипотонии САД и ДАД днем и ночью. Суточный индекс по САД в контрольной группе здоровых добровольцев достоверно выше, чем данный показатель в группе пациентов с АИТ в фазу СГ ( $p < 0,01$ ) (табл.).

При этом межгрупповых различий вариабельности САД и ДАД, ВУП и СУП, суточный индекс по ДАД обнаружено не было. Значения минимального САД за сутки, день и ночь, минимального ДАД за сутки, день и ночь достоверно выше в группе пациентов с СГ ( $p < 0,01$ ). Достоверных различий по параметру и вариабельности ЧСС и пульсового артериального давления не отмечено.

У пациентов с АИТ в фазу СГ при оценке циркадного ритма АД по суточному индексу САД выявлены следующие типы: *dipper* – 47,8%, *non-dipper* – 39,2%, *over-dipper* – 4,3%, *night-picker* – 8,7%. В контрольной группе распределение по типам суточного индекса САД было следующее: *dipper* – 92% ( $p < 0,001$ ), *non-dipper* – 8% ( $p < 0,01$ ). При оценке ДАД у больных основной группы отмечалось: *dipper* – 52,2%, *non-dipper* – 17,4%, *over-dipper* – 30,4%, у контрольной группы: *dipper* – 88% ( $p < 0,009$ ), *non-dipper* – 8% ( $p > 0,05$ ), *over-dipper* – 4% ( $p < 0,01$ ).

Характер циркадного ритма АД при субклиническом гипотиреозе (СГ)

Типы суточного ритма АД	САД		ДАД	
	СГ (n = 23)	контрольная группа (n = 25)	СГ (n = 23)	контрольная группа (n = 25)
Dipper (СИ – 10–20%)	11 (47,8%)*	23 (92%)	12 (52,2%)*	22 (88%)
Non-dipper (СИ – 0–10%)	9 (39,2%)*	2 (8%)	4 (17,4%)	2 (8%)
Over-dipper (СИ > 20%)	1 (4,3%)	–	7 (30,4%)*	1 (4%)
Night-picker (СИ < 0)	2 (8,7%)	–	–	–

Примечание. \*p &lt; 0,05. \*\*p &lt; 0,01. \*\*\*p &lt; 0,001 в сравнении с контрольными значениями.

Мы определяли суточный ритм АД по степени снижения суточного индекса одновременно 3 показателей САД, ДАД и среднее давление. Результаты свидетельствовали, что у 6 больных (26,1%) с АИТ в фазу СГ и у 22 здоровых лиц (88%) (p < 0,0001) совпадали все 3 показателя. Если тип суточного ритма характеризуется различными категориями по суточному индексу САД, ДАД и СД, ритм считается нарушенным, что имело место у 17 больных (73,9%) с АИТ в фазу СГ и у 3 здоровых лиц (12%) (p < 0,0001).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о нарушении суточного ритма АД при АИТ в фазе СГ. Использование жесткого определения качественной характеристики двухфазного ритма АД, учитывающего степень ночного снижения как САД, так и ДАД, подтвердило высокую частоту нарушений двухфазного ритма АД у больных с АИТ в фазу СГ по сравнению с группой контроля. У больных *non-dipper* циркадная ритмичность активности вегетативной нервной системы была нарушена, что, вероятно, связано с повышенной активностью симпатической нервной системы в ночное время, а также недостаточной активностью парасимпатической нервной системы [12]. Изменения циркадного ритма АД у пациентов с нормальным АД требует отдельного изучения, так как по данным Охасамского исследования (1997, 2002), пациенты с недостаточным ночным снижением АД без ГБ [18] характеризуются повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, который сравним с относительным риском для больных ГБ *dipper*, и даже может превышать его). В нашем исследовании были выявлены пациенты с нормальным давлением, но с недостаточным ночным снижением АД (САД – 39,2%, ДАД – 17,4%) и чрезмерным снижением ДАД в ночное время (30,4%; p < 0,01).

Изменение циркадных колебаний САД и ДАД в виде чрезмерного снижения АД в ночное время служит причиной повышения количества ишемических осложнений в ранние утренние часы, включая церебральные катастрофы, инфаркт миокарда, фатальные нарушения ритма сердца, внезапную коронарную смерть и ишемическую нейроофтальмо-

патию [13]. Выполненный Cohen M.C. и соавт. [14] мета-анализ 29 исследований (83 929 пациентов) показал повышение риска острого инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти на 40% случаев в утренние часы (с 6.00 до 12.00), ассоциированного с чрезмерным снижением АД в ночное время и быстрым подъемом САД и ДАД после пробуждения. Аналогичные результаты получены W.J. Elliott [15] при выполнении мета-анализа 31 исследования: риск развития инсульта повышался на 49% в связи с быстрым подъемом САД и ДАД после пробуждения. Артериальная гипотензия в ночное время ассоциируется рядом авторов с высоким риском наличия выявляемых при магнитно-резонансной томографии бессимптомных лакунарных инфарктов мозга [15].

### Выводы

Для больных с АИТ в фазу субклинического гипотиреоза характерны не только более высокие уровни САД и ДАД в дневные и ночные часы, но и повышение нагрузки САД и ДАД в дневные часы по сравнению группой здоровых испытуемых.

В группе больных АИТ в фазу СГ в 21,8% случаев отмечено развитие высокого нормального АД.

В фазу СГ выявлены нарушения циркадного ритма САД *non-dipper* у 39,2% больных АИТ, что может являться одним из ранних критериев развития артериальной гипертензии.

Больные с АИТ в фазу СГ имеют особенности динамики ДАД по данным СМАД, которые характеризуются повышением ДАД днем и чрезмерным снижением – в ночные часы – 30,4% случаев.

### Список литературы

1. Аleshin Б.В., Губский В.И. Гипоталамус и щитовидная железа. М., 1983.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Органопротективные возможности низкодозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2004. № 9. С. 45–49.
3. Волков В.С., Мазур Е.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердце у боль-

- ных гипертонической болезнью // Кардиология. 2000. № 3. С. 27–30.
4. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999. 234 с.
  9. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии // Тер. архив. 1994. № 66. С. 70–73.
  10. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии // Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. 64 с.
  11. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. М.: Медицина, 1991. 511 с.
  12. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с АГ с нарушением суточного профиля артериального давления // Кардиология. 2007. Т. 47. № 1. С. 16–21.
  13. Belgian Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation Study Group / Martens P.R., Calle P., Van den Poel B. et al. Further prospective evidence of a circadian variation in the frequency of call for sudden cardiac death // Intensive Care Med. 1995. N 21. P. 45–49.
  14. Cohen M.C. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death / Cohen M.C., Ruhtla K.M., Lavary C.E. et al. // Am. J. Cardiol. 1997. V. 79. P. 1512–1516.
  15. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis // Stroke. 1998. V. 29. P. 992–996.
  16. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers // Hypertension. 1996. V. 27. P. 130–135.
  17. Levey G.S. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: reevaluation // Am. J. Med. 1971. V. 50. P. 413–420.
  18. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study // Am. J. Hypertens. 1997. N 10. P. 1201–1207.
  19. Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E. et al. Nocturnal Blood Pressure on Ambulatory Monitoring in a Large International Databases // Hypertension. 1997. V. 29. P. 30–39.
  20. Witte K., Engelhard S., Janssen B.J. et al. Circadian and short-term regulation of blood pressure and heart rate in transgenic mice with cardiac over expression of the beta-adrenoreceptor // Chronobiol. Int. 2004. V. 21. N 2. P. 205–216.