

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов, В.В. Мазур, Д.Ю. Платонов, Е.С. Мазур

Кафедра эндокринологии, кафедра госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Росздрава» (ректор – профессор, доктор мед. наук М.Н. Калинин)

Д.В. Килейников – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, проректор по учебной и воспитательной работе ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава»; Ю.А. Орлов – ассистент кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний той же академии; В.В. Мазур – доктор мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний той же академии; Д.Ю. Платонов – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний той же академии, главный внештатный кардиолог Тверской области, магистр общественного здоровья; Е.С. Мазур – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных заболеваний той же академии

В ходе работы предстояло изучить влияние заместительной терапии на ремоделирование сердца у больных. Было обследовано 52 больных с сопутствующей артериальной гипертензией. Все больные получали гипотензивную терапию, которая оставалась неизменной в течение всего времени наблюдения. Всем пациентам дважды (в период декомпенсации и после достижения эутиреоидного состояния – в среднем через 3–4 мес) проводилось ультразвуковое исследование сердца и суточное мониторирование артериального давления. У больных первичным гипотиреозом при достижении эутиреоидного статуса выявлено снижение систолического артериального давления днем на 5,6% ($p < 0,01$), ночью – на 4,3% ($p < 0,05$), объема левого предсердия – на 12,8% ($p < 0,05$), толщины межжелудочковой перегородки – на 5,8% ($p < 0,05$), задней стенки – на 5,4% ($p < 0,05$), конечного диастолического размера – на 3,1% ($p < 0,01$) и индекса массы миокарда левого желудочка – на 8,1% ($p < 0,05$). Исследование показало, что компенсация тиреоидного статуса у больных ПГТ с сопутствующей артериальной гипертензией приводит к снижению систолического артериального давления и улучшению эхокардиографических показателей левого желудочка.

Ключевые слова: гипотиреоз, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, ремоделирование сердца.

Levothyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism, blood pressure and myocardial remodeling

D.V. Kileinikov, Yu.A. Orlov, V.V. Masur, D.Yu. Platonov, E.S. Masur

Medical Academy of Tver

Our purpose was to investigate the short-term influence of thyroxin replacement therapy on arterial hypertension (AH) and heart remodeling in patients with primary hypothyroidism (PH). 52 patients with PH and AH received basic antihypertensive therapy unchanged during the period of study and individual l-thyroxin titration. All patients underwent echocardiography and daily blood pressure monitoring twice: in decompensation and after reaching euthyroid state in 3–4 months. Decrease in systolic blood pressure daytime by 5.6% ($p < 0.01$), nighttime by 4.3% ($p < 0.05$), left atrium volume by 12.8% ($p < 0.05$), interventricular septum thickness by 5.8% ($p < 0.05$), posterior wall thickness by 5.4% ($p < 0.05$), end-diastolic dimension by 3.1% ($p < 0.05$) and left ventricular mass index by 8.1% ($p < 0.05$) were observed in the patients with PH after reaching euthyroid state. Compensation of thyroid state in patients with PH and AH leads to decrease in systolic BP and improvement of echocardiographic left ventricular parameters.

Key words: hypothyroidism, arterial hypertension, essential hypertension, remodeling of the heart.

Введение

Первичный гипотиреоз (ПГТ) является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы, которое нередко сочетается с артериальной гипертензией (АГ), выявляемой у 23–67% больных ПГТ [2], что соответствует ее распространенности в популяции. В связи с этим возникает вопрос: имеет ли место простое сочетание заболеваний или же повышение артериального давления (АД) носит симптоматический характер? Это делает актуальным изучение влияния заместительной гормональной терапии левотироксином на АГ и ремоделирование сердца у больных ПГТ.

Материал и методы

Проведены исследования со смешанным дизайном: квазиэксперимент без контроля (контрольная группа отсутствовала по этическим соображениям) и поперечное исследование. Обследовано 52 больных ПГТ с сопутствующей АГ (женщины, средний возраст – $54,0 \pm 1,21$ года). Критериями включения в исследование были декомпенсация ПГТ и наличие АГ, по поводу которой больные получали постоянную гипотензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и тиазидоподобными диуретиками в дозах, обеспечивающих контроль АД. Критериями исключения были другая тяжелая соматическая патология (сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тяжелые нарушения сердечного ритма), а также отсутствие адекватной гипотензивной терапии. Средняя продолжительность ПГТ составила $11,1 \pm 0,72$ года. У всех пациентов определялся базальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4) в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access (Beckman Coulter, США). В среднем уровень ТТГ составил $10,6 \pm 2,13$ мМЕ/л, св. T_4 – $12,4 \pm 1,22$ пмоль/л.

При проведении эхокардиографического исследования (аппарат Sonos 2000, датчик с частотой 2,5 МГц) в четырехкамерной позиции по методу Simpson оценивался объем левого предсердия (ОЛП). В парастернальной позиции по длинной оси измерялись: конечно-диастолический размер (КДРЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Рассчитывались фракция выброса (ФВЛЖ), масса миокарда по формуле R.V. Devereux [5], относительная толщина стенки и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), оценивалась его диастолическая функция по кривой скорости трансмитрального кровотока.

Вариант ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) определялся в соответствии с рекомендациями

A. Ganau и соавт. [7], согласно которым выделяются четыре типа: нормальная геометрия (отсутствует увеличение ОТСЛЖ и ИММЛЖ), концентрическое ремоделирование (ОТСЛЖ более 0,42 при нормальном ИММЛЖ), концентрическая (ОТСЛЖ более 0,42 при увеличенном ИММЛЖ) и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ОТС 0,42 и менее при увеличенном ИММЛЖ).

По данным суточного мониторирования АД (аппарат “Кардиотехника-04-АД-3”, Россия) оценивался уровень среднего систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневные и ночные часы.

Всем больным назначалась заместительная терапия левотироксином (средняя доза составила – $79,6 \pm 4,12$ мкг). Повторное обследование больных ПГТ проводилось по достижении эутиреоидного состояния (средний уровень ТТГ в динамике составил $2,0 \pm 1,21$ мМЕ/л, св. T_4 – $15,1 \pm 0,53$ пмоль/л).

В группу сравнения вошли 32 больных (женщины) гипертонической болезнью (ГБ) (средний возраст – $55,0 \pm 1,12$ года; уровень ТТГ у всех женщин был в норме – $2,1 \pm 1,23$ мМЕ/л). Средняя длительность АГ у больных основной группы и группы сравнения была сопоставима и составила $7,1 \pm 0,89$ и $8,3 \pm 0,91$ года соответственно.

Статическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007 (Microsoft). Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – ошибка средней. Для выяснения нормальности распределения признаков оценивали их однородности, производили расчет асимметрии и эксцесса. Для оценки значимости различий между основной и контрольной группами использовался коэффициент Стьюдента, для оценки различий до и после лечения в основной группе – парный коэффициент Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

По данным суточного мониторирования АД группы больных ПГТ и ГБ были сопоставимы по средним значениям САД и ДАД в дневные и ночные часы (табл. 1). При достижении эутиреоидного состояния у больных ПГТ отмечено достоверное снижение САД днем на 5,6% ($p < 0,01$), ночью на 4,3% ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по уровню ДАД в дневное и ночное время в период декомпенсации ПГТ и по достижении эутиреоидного состояния получено не было.

Эхокардиографическое исследование показало (табл. 2), что у больных ПГТ по сравнению с больными ГБ ТМЖП меньше на 11,8% ($p < 0,01$),

Таблица 1. Показатели суточного мониторинга АД у пациентов с гипертонической болезнью и первичным гипотиреозом

Показатель	Больные гипертонической болезнью (1), n = 32	P ₁₋₂	Больные первичным гипотиреозом, n = 52		
			фаза декомпенсации (2)	p ₂₋₃	фаза компенсации (3)
САД в дневное время, мм рт. ст.	129,9 ± 4,01	нд	132,9 ± 2,30	p < 0,01	127,5 ± 2,08
САД в ночное время, мм рт. ст.	117,3 ± 3,01	нд	117,3 ± 2,11	p < 0,05	114,1 ± 1,99
ДАД в дневное время, мм рт. ст.	82,9 ± 2,20	нд	81,6 ± 1,47	нд	80,7 ± 1,43
ДАД в ночное время, мм рт. ст.	75,1 ± 2,60	нд	73,5 ± 1,49	нд	72,4 ± 1,67

Примечание. нд – различия между группами статистически незначимы.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели у пациентов с гипертонической болезнью и первичным гипотиреозом

Показатель	Больные гипертонической болезнью (1), n = 32	P ₁₋₂	Больные первичным гипотиреозом, n = 52		
			фаза декомпенсации (2)	p ₂₋₃	фаза компенсации (3)
КДРЛЖ, см	4,80 ± 0,06	нд	4,81 ± 0,04	p < 0,01	4,66 ± 0,04
ТМЖП, см	1,36 ± 0,02	p < 0,01	1,20 ± 0,03	p < 0,01	1,13 ± 0,03
ТЗСЛЖ, см	1,22 ± 0,02	p < 0,01	1,11 ± 0,03	p < 0,05	1,05 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м ²	135,1 ± 4,70	p < 0,01	103,4 ± 3,80	p < 0,05	94,9 ± 2,37
ОТСЛЖ	0,55 ± 0,01	p < 0,01	0,48 ± 0,01	нд	0,46 ± 0,02
ОЛП, мл	60,1 ± 3,83	нд	52,1 ± 3,51	p < 0,05	45,4 ± 2,01
ФВЛЖ, %	60,8 ± 0,56	нд	60,3 ± 0,33	нд	60,8 ± 0,55

Примечание. нд – различия между группами статистически незначимы.

ТЗСЛЖ – на 9% (p < 0,01), ОТСЛЖ – на 12,7% (p < 0,01), ИММЛЖ – на 23,4% (p < 0,01). При этом анализ вариантов ремоделирования ЛЖ по A. Ganau показал, что у всех больных ГБ отмечалась его концентрическая гипертрофия, в то время как у 48% больных ПГТ имели место нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование, и у 52% больных – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Различий по средним величинам КДРЛЖ и ОЛП между группами выявлено не было. Средние значения ФВЛЖ в группах больных ПГТ и ГБ были сопоставимы, что указывает на отсутствие различий в систолической функции ЛЖ. При оценке диастолической функции выявлено, что у больных ГБ отмечалась тенденция к более частому развитию диастолической дисфункции 1-го типа, чем у больных ПГТ в фазу декомпенсации тиреоидного статуса (79 против 56%), однако различия не достигали уровня статистической значимости.

При компенсации тиреоидного статуса (см. табл. 2) у больных ПГТ на фоне заместительной терапии левотироксином отмечено достоверное снижение ИММЛЖ – на 8,1% (p < 0,05), ОЛП – на 12,8% (p < 0,05), ТМЖП – на 5,8% (p < 0,05), ТЗСЛЖ – на 5,4% (p < 0,05), КДРЛЖ – на 3,1% (p < 0,01) и статистически незначимое снижение ОТСЛЖ на 4,2%.

Снижение САД у больных ПГТ при достижении эутиреоза позволяет думать о симптоматическом компоненте в патогенезе АГ. Тот факт, что снижение

САД, по нашим данным, ассоциировано с уменьшением ОЛП и КДРЛЖ может означать, что в генезе АГ у больных ПГТ существенную роль играют задержка жидкости и увеличение объема циркулирующей крови. Последнее, вероятно, связано с характерным для декомпенсации гипотиреоза снижением выработки предсердного натрийуретического фактора [3].

Полученные результаты подтверждают данные литературы, согласно которым в патогенезе АГ у больных ПГТ имеется симптоматический компонент. Однако, по мнению большинства исследователей, повышение АД прежде всего обусловлено ростом общего периферического сосудистого сопротивления за счет мукоидного набухания стенок артериол и повышения чувствительности сосудистой стенки к вазопрессорному действию катехоламинов [4, 6, 9].

Быстрое снижение ММЛЖ позволяет считать, что утолщение стенок левого желудочка у больных ПГТ в период декомпенсации связано не с гипертрофией миокарда, а с отеком интерстициальной ткани и мышечных волокон [1, 8]. Иначе говоря, ремоделирование ЛЖ у больных ПГТ носит дисгормональный генез, с чем, по всей видимости, и связаны различия структурных изменений желудочков у больных ПГТ и ГБ.

Вывод

У больных первичным гипотиреозом при артериальной гипертензии компенсация тиреоидного

статуса приводит к снижению систолического АД в дневные и ночные часы, уменьшению толщины стенок, конечного диастолического размера, индекса массы миокарда левого желудочка и объема левого предсердия.

Список литературы

1. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М., 1989. С. 174–177.
2. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система // Рос. мед. вести. 2000. Т. 1. С. 18–25.
3. Bernstein R., Midtbo K., Urdal P. Serum N-terminal pro-atrial natriuretic factor 1-98 before and during thyroxine replacement therapy in severe hypothyroidism // Thyroid. 1997. V. 7. N3. P. 415–419.
4. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation // Curr. Hypertens. Rep. 2003. V. 5. N6. P. 513–520.
5. Devereux R.B., Alomso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. 1986. V. 57. P. 450–458.
6. Field F.P., Janis R.A., Triggle D.J. Relationship between aortic reactivity and blood pressure of renal hypertensive, hyperthyroid, and hypothyroid rats // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1973. V. 51(5). P. 344–353.
7. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. V. 19. P. 1550–1558.
8. González V.F., Castillo L., Pi J., Ruiz E. Cardiac manifestations of primary hypothyroidism. Determinant factors and treatment response // Rev. Esp. Cardiol. 1998. V. 51(11). P. 893–900.
9. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // Am. J. Med. 1990. V. 88. P. 631–637.