

Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе и ее роль в ремоделировании левого желудочка

А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева, В.Н. Солнцев

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Бабенко А.Ю. — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией сосудистых осложнений сахарного диабета Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Гринева Е.Н. — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Солнцев В.Н. — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. Тел./факс: 8 (812) 702-55-95. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Бабенко Алина Юрьевна).

Резюме

Цель исследования. В статье представлены результаты оценки частоты развития артериальной гипертензии (АГ) при тиреотоксикозе (ТТ), ее характер, влияние на характер ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и прогноз сердечно-сосудистых осложнений. **Результаты и выводы.** Полученные данные продемонстрировали, что АГ развивается с высокой частотой и носит преимущественно систолический характер. У пациентов с нормальным артериальным давлением гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) носила исключительно эксцентрический характер. Развитие АГ сопровождалось увеличением частоты ГЛЖ, преимущественно за счет ее концентрического варианта. Концентрическая ГЛЖ в свою очередь была ассоциирована с самой высокой частотой развития фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности у обследованных больных.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, систолическая артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка.

Hypertension in thyrotoxicosis and its impact on left ventricular hypertrophy

A.Yu. Babenko, E.N. Grineva, V.N. Solntsev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko av., St Petersburg, Russia, 194156. Phone/fax: 8 (812) 702-55-95. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Alina Yu. Babenko, MD, PhD, the Head of the Research Laboratory of Cardiovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. We present the results of the study assessing the frequency and character of hypertension in thyrotoxicosis, and its impact on left ventricular remodeling and cardiovascular prognosis. **Results and conclusions.** Our data demonstrated that hypertension, and predominantly systolic hypertension, is highly prevalent in thyrotoxicosis and affects left ventricular remodeling. All normotensive patients developed only eccentric left ventricular hypertrophy (LVH). The prevalence of LVH, and of its concentric forms increases with the elevation of blood pressure. Concentric LVH is associated with the high rate of atrial fibrillation and heart failure.

Key words: thyrotoxicosis, systolic arterial hypertension, left ventricular remodeling.

Статья поступила в редакцию 07.03.2013, принята к печати 30.03.2013.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из частых симптомов тиреотоксикоза (ТТ). Традиционно считается, что для тиреотоксикоза характерно повышение систолического артериального давления (САД) при нормальном или даже сниженном диастолическом артериальном давлении (ДАД), что приводит к значительному увеличению пульсового давления [1, 2]. Увеличение пульсовой амплитуды является типичным следствием повышения сердечного выброса и снижения общего периферического сопротивления (ОПС) при ТТ [3–5]. Таким образом, избыток тиреоидных гормонов может приводить к повышению САД вплоть до развития систолической АГ [4, 5]. В исследованиях последних лет показано, что при ТТ может увеличиваться артериальная ригидность [6], несмотря на низкое ОПС. Эти изменения у пациентов старших возрастных групп, имеющих сниженную эластичность артерий из-за атеросклеротических изменений, вероятно, могут приводить и к систоло-диастолической АГ. Известно, что распространенность систолической АГ значительно выше среди пациентов с ТТ, чем у эутиреоидных пациентов [4, 5]. Даже при субклиническом ТТ продемонстрировано увеличение ночного САД и среднесуточного АД [7]. Высока вероятность, что АГ является одним из факторов, способствующих развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при ТТ. При этом в проанализированной нами литературе довольно скромно представлена информация о степени тяжести АГ при ТТ [8] и ее влиянии на характер ремоделирования ЛЖ.

Соответственно, **целью настоящей работы** явилось изучение структуры АГ при ТТ и ее влияние на характер ремоделирования ЛЖ и сердечно-сосудистых осложнений ТТ.

Материалы и методы

В исследование включено в общей сложности 254 пациента с ТТ болезни Грейвса, отвечающих следующим критериям:

- 1) возраст 18–55 лет;
- 2) доказанный ТТ болезни Грейвса на момент первого обследования;
- 3) отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров;
- 4) согласие на участие в исследовании.

1-е обследование. На момент первого обследования пациенты не получали никакой терапии. Обследование включало оценку клинических параметров: частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня АД, тиреоидных гормонов (ТГ) и тиреотропного гормо-

на (ТТГ), проведение ЭхоКГ. Затем всем больным была назначена терапия мерказолилом в стартовой дозе 30 мг/сут с ее уменьшением после достижения эутиреоза (в среднем через 3 недели после начала лечения) до поддерживающей 10–15 мг/сут. Первые три недели пациенты получали β-блокаторы (метопролол) в средней дозе 100 мг/сут.

2-е обследование проводилось через год от начала лечения на фоне стойкого эутиреоза и продолжающейся терапии и включало оценку клинических параметров (ЧСС, АД), уровня ТГ и ТТГ, повторное проведение ЭхоКГ.

У обследованных пациентов осуществлялся офисный (во время визитов) и долговременный амбулаторный самоконтроль АД. Степень тяжести АГ устанавливали на основании рекомендаций ВОЗ МОГ (1999) [9].

Определение уровня свободных фракций ТГ и титра антител проводили иммуноферментным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе ACCESS 2 (Beckman Coulter, США) с использованием иммунохимических тест-систем UNICEL DXI 800 ACCESS (Beckman Coulter, США). Определяли уровни свободного трийодтиронина (Т3св) (норма — 4,0–8,0 пмоль/л), свободного тироксина (Т4св) (норма — 10–25 пмоль/л), ТТГ (норма — 0,25–3,5 мМЕ/л).

Методы исследования сердечно-сосудистой системы включали:

1) оценку АД, которое определяли ртутным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт. ст. трехкратно с интервалом в 5 минут, затем вычисляли среднее из двух последних измерений; ЧСС определяли по пульсу за 60 секунд;

2) ЭхоКГ.

ЭхоКГ проводили на аппарате Vingmed CFM-800 («GE», США), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных ЭхоКГ позициях. Толщину стенок и размеры полости ЛЖ определяли в парастернальном продольном сечении ЛЖ в М-режиме. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux и N. Reichek [10].

Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. ММЛЖ рассчитывалась по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times (\{ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ\}^3 - \{КДРЛЖ\}^3) - 13,6$ г, где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, КДРЛЖ — конечный диастолический

размер ЛЖ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois [10] (за ГЛЖ принимались значения ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин, согласно рекомендациям ASE 2005 года). Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ определяли следующим способом: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$. За повышение ОТС принимали значения $\geq 0,42$. Для выделения типов геометрии ЛЖ использовали классификацию G. Ganaou 1992 года (коррекция ОАЭ 2005 года), согласно которой выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ [10]: нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) — нет ГЛЖ, $ОТС < 0,42$; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) — есть признаки ГЛЖ, $ОТС < 0,42$, концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) — нет ГЛЖ, $ОТС \geq 0,42$; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) — есть ГЛЖ, $ОТС \geq 0,42$.

Результаты

В исследование было включено 254 пациента с ТТ болезни Грейвса в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $42,4 \pm 0,59$ года). Среди обследованных было 36 мужчин и 218 женщин. Характеристика исходных данных представлена в таблице 1.

Согласно критериям ВОЗ МОГ у 91 пациента (36 %) регистрировались нормальные показатели АД (до 130/70 мм рт. ст.), у 66 человек (26 %) — пограничный уровень АД (130/70–139/89 мм рт. ст.), у 79 больных (31 %) — АГ 1-й степени (140/85–159/99 мм рт. ст.) и у 18 человек (7 %) была АГ 2-й степени (выше 160/100 мм рт. ст.). У пациентов моложе 45 лет ($n = 129$) АГ встречалась в 26 % случаев

($n = 34$) и носила систолический характер. У пациентов 45 лет и старше ($n = 125$) АГ отмечена в 55 % случаев ($n = 69$) ($p = 0,003$), и у 36 % из них ($n = 25$) носила систоло-диастолический характер.

У пациентов с ТТ частота ГЛЖ составила 22,1 % (56 пациентов), при этом у женщин она составила 20,2 % (44 женщины), а у мужчин — 33,3 % (12 мужчин). Таким образом, частота развития ГЛЖ у мужчин оказалась значительно выше, чем у женщин [отношение шансов (ОШ) = 3,6; доверительный интервал (ДИ) [1,8; 7,4]; $p < 0,05$]. При этом у 46 пациентов (18,2 %) выявлена ЭГЛЖ и лишь у 10 (3,9 %) — КГЛЖ. У 20 больных (8,0 %) отмечено КРЛЖ.

Характер геометрии ЛЖ влиял на риск развития таких проявлений тиреотоксической кардиологии фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН). В целом в группе пациентов с явным ТТ частота ФП составила 16,5 %, а СН — 8,6 %. Частота ФП оказалась максимальной в группах с концентрическими вариантами ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ — 40 % и КРЛЖ — 30 %), а самая низкая отмечалась у больных с НГЛЖ (11,8 %, $p < 0,01$). В группе ЭГЛЖ ФП встречалась чаще, чем в группе НГЛЖ (23,9 %, $p < 0,01$), но реже, чем при концентрических вариантах ($p < 0,01$). При анализе частоты СН в обследованных группах было отмечено, что она не встречалась у больных с КРЛЖ, в группе с КГЛЖ СН была выявлена у 30 % пациентов, в группе ЭГЛЖ — у 15,2 % пациентов и у 6,7 % больных с НГЛЖ.

Уровень АД влиял как на риск развития ГЛЖ, так и на ее характер, преимущественно у женщин. Между наличием АГ и развитием ГЛЖ у женщин прослеживалась отчетливая связь. АД у

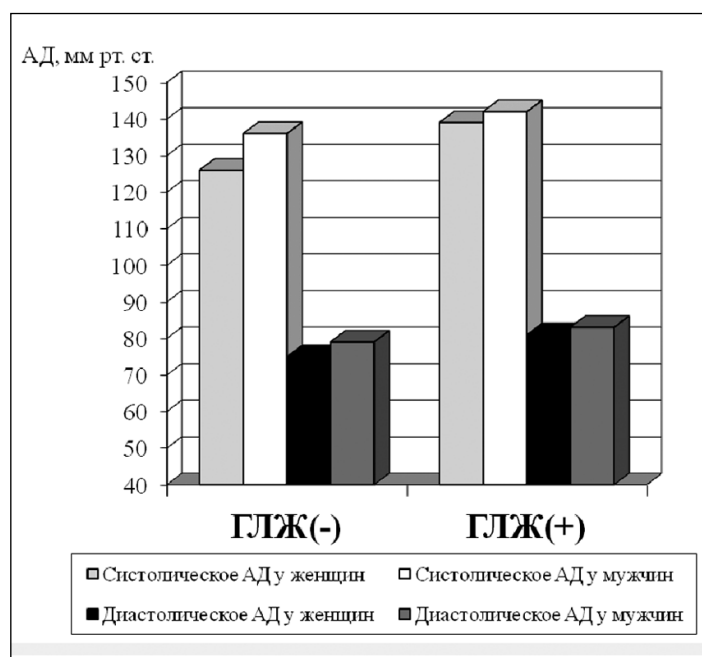
Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ С ЯВНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Параметр	Болезнь Грейвса	
	М ± σ	Пределы колебаний
Возраст, годы	42,4 ± 0,59	19–55
Мужчины/ женщины	36/218	—
Длительность тиреотоксикоза, месяцы	19,2 ± 1,51	4–120
САД/ДАД, мм рт. ст.	130,5 ± 1,17/ 77,1 ± 0,67	150/90–90/60
ЧСС, уд/мин	98,7 ± 1,44	61–200
Курение, п (%)	35 (13,7 %)	—
ТЗсв., пмоль/л	15,4 ± 1,05	3,5–50
Т4св., пмоль/л	43,3 ± 2,17	13,2–114,3
ТТГ, мМЕ/л	0,04 ± 0,004	0,0001–0,2

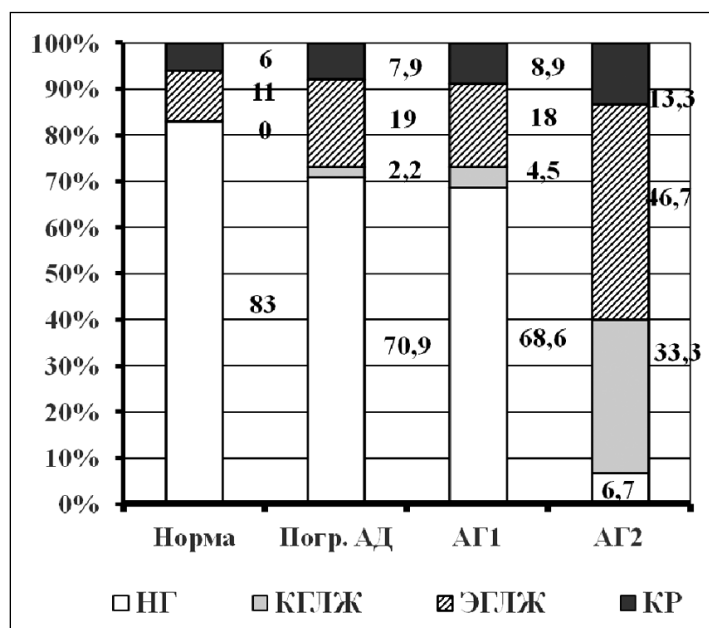
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТТГ — тиреотропный гормон; $p < 0,05$.

Рисунок 1. Артериальное давление и гипертрофия левого желудочка при тиреотоксикозе у мужчин и женщин



Примечание: АД — артериальное давление; ГЛЖ (-) — пациенты без гипертрофии левого желудочка; ГЛЖ (+) — пациенты с гипертрофией левого желудочка.

Рисунок 2. Артериальное давление и характер геометрии левого желудочка при тиреотоксикозе



Примечание: норма — нормальное артериальное давление; погр. АД — пограничные показатели артериального давления; АГ1 — артериальная гипертензия 1-й степени; АГ2 — артериальная гипертензия 2-й степени; НГ — нормальная геометрия левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; КР — концентрическое ремоделирование левого желудочка.

женщин без ГЛЖ составило: САД = 126 ± 15 мм рт. ст., ДАД = 75 ± 9 мм рт. ст., а у женщин с ГЛЖ: САД = 139 ± 15 мм рт. ст., ДАД = 81 ± 7 мм рт. ст. (в обоих случаях $p < 0,001$). У мужчин без ГЛЖ АД составило: САД = 136 ± 14 мм рт. ст., ДАД = 79 ± 7 мм рт. ст., а у мужчин с ГЛЖ: САД = 142 ± 24 мм рт.

ст., ДАД = 83 ± 14 мм рт. ст. (в обоих случаях $p > 0,3$) (рис. 1). При этом в группе пациентов с нормальным уровнем АД встречалась только ЭГЛЖ, и ее частота составила 11 %. В группе пациентов с пограничными цифрами АД частота ГЛЖ составила 21,2 %, из них 19 % пришлось на ЭГЛЖ и только 2,2 % на

КГЛЖ. В группе больных АГ 1-й степени частота ГЛЖ составила 22,5 %, и на КГЛЖ приходилось уже 4,5 %, а на ЭГЛЖ 18 %. В группе больных АГ 2-й степени у большинства пациентов (80 %) выявлена ГЛЖ, при этом на КГЛЖ приходилось чуть менее половины случаев — 33,3 %, на ЭГЛЖ — 46,7 %. Таким образом, доля лиц с КГЛЖ была самой высокой в группе больных АГ 2-й степени — (33,3 %), в то время как нормальная геометрия миокарда в этой группе практически не встречалась (6,7 %) ($\chi^2 = 35$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Заключение

Систолическая АГ является довольно частым симптомом ТТ, встречаясь по нашим данным у четверти пациентов молодого возраста и половины больных старше 45 лет. Эти данные близки результатам проведенного в 2004 году Джанашия П.Х. и Селивановой Г.Б. исследования, в котором среди пациентов с ТТ повышение АД, соответствующее АГ 1-й степени, было диагностировано у 46,4 % больных, а АГ 2-й степени — у 5,6 % больных [8]. Так же как и в нашем исследовании, в данной работе у лиц с АГ тиреотоксического генеза АД не достигало повышения, соответствующего АГ 3-й степени. Систолическо-диастолический характер АГ по нашим данным формируется только у пациентов старшего возраста (старше 45 лет). Развитие АГ при ТТ влияет на характер ремоделирования ЛЖ. В отсутствие АГ развивается только эксцентрический вариант ГЛЖ, а при АГ могут формироваться и концентрические варианты ремоделирования ЛЖ, причем их частота значительно нарастает по мере повышения уровня АД.

КГЛЖ считается наиболее неблагоприятным для сердечно-сосудистого прогноза вариантом геометрии ЛЖ при гипертонической болезни [11]. Полученные в нашей работе данные демонстрируют, что при ТТ она также ассоциирована с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. В обследованной группе КГЛЖ была ассоциирована с самой высокой частотой развития ФП и СН. Учитывая, что при ТТ КГЛЖ связана с одной стороны с наличием АГ, а с другой стороны — с максимальной частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, адекватную коррекцию АГ у больных ТТ можно рассматривать как важный фактор профилактики этих осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Ленинград: «Медицина», 1983. — С. 62–108. / Levina L.I. Heart in endocrine diseases. — Leningrad: «Medicine», 1983. — P. 62–108 [Russian].
2. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14, № 10. — P. 995–1002.
3. Vargas F., Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I. et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154, № 2. — P. 197–212.
4. Klein I., Levey G.S. The cardiovascular system in thyrotoxicosis / In: Braverman L.E. Utiger R.D., eds. The thyroid. — 8th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000. — P. 596–604.
5. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, № 7. — P. 501–509.
6. Palmieri E.A., Fazio S., Palmieri V., Lombardi G., Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150, № 6. — P. 757–762.
7. Botella-Carretero J.I., Gómez-Bueno M., Barrios V. et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and shortterm overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2004. — Vol. 11, № 2. — P. 345–356.
8. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Анализ степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при тиреотоксикозе и гипотиреозе // *Рос. кардиологич. журн.* — 2004. — № 4. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://medi.ru/doc/6640405.htm>. / Dzhanaishiya P.Kh., Selivanova G.B. Analysis of hypertension severity and lipid metabolism in thyrotoxicosis and hypothyroidism // *Russian Cardiology Journal [Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal]*. — 2004. — № 4. — [Electronic resource]. — URL: <http://medi.ru/doc/6640405.htm>.
9. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии / В кн. «Кардиология», краткое руководство по кардиологии под редакцией академика РАМН Ю.П. Никитина, издание второе, измененное и дополненное. — Новосибирск, 2001. — 29 с. / Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of hypertension / In: *Cardiology, textbook on cardiology* ed. by academician of RAMS Yu.P. Nikitin. — 2nd ed., added and changed. — Novosibirsk, 2001. — 29 p. [Russian].
10. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1440–1463.
11. De Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 714–715.