

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Май —
июнь
2013

3

TOM
XCIV

ОАО «ТАТМЕДИА»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1: 616.441-008.64-036.15: 616.127-008.66-009.51-073.43: 615.225: 615.036.8

T01

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Наталья Викторовна Солдатенко^{1*}, Людмила Николаевна Елисеева¹,
Ольга Ильинична Ждамарова²

¹Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар,

²Краевая клиническая больница №1 им. С.Н. Очаповского, г. Краснодар

Реферат

Цель. Оценка динамики структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Методы. В исследование включены 68 больных с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом, разделённые на две группы. Пациенты первой группы (37 человек) получали амлодипин 5–10 мг/сут в комбинации с индапамидом 1,5 мг/сут, пациенты второй группы (31 человек) — лизиноприл 5–10 мг/сут в комбинации с индапамидом 1,5 мг/сут. Исходно и через 18 мес лечения проводили ультразвуковое исследование сонных артерий и сердца на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США).

Результаты. Исходные показатели миокарда левого желудочка в группах были сопоставимы. Через 18 мес лечения у больных первой группы по сравнению с исходными величинами выявлены статистически значимые повышение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка на 5,2%, уменьшение скорости позднего диастолического наполнения на 11,4%, увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане на 19,7%. У пациентов второй группы выявлены достоверные повышение скорости раннего наполнения левого желудочка на 7,0% и увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане на 13,9%. Концентрическое ремоделирование левого желудочка не зарегистрировано, а количество больных с эксцентрической гипертрофией осталось на прежнем уровне (18,9 и 12,9%).

Вывод. Лечение комбинациями амлодипина с индапамидом и лизиноприла с индапамидом в течение 18 мес положительно влияет на диастолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, антигипертензивная терапия, эхокардиография, ремоделирование левого желудочка.

LEFT VENTRICULAR WALL MYOCARDIUM STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICES CHANGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM TREATED WITH HYPOTENSIVES *N.V. Soldatenko¹, L.N. Yeliseyeva¹, O.I. Zhdamarova²*. ¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ²Regional Clinical Hospital №1 named after S.N. Ochapovsky, Krasnodar, Russia. **Aim.** To assess the left ventricular wall myocardium structural and functional indices change over time in patients receiving hypotensive treatment for arterial hypertension associated with subclinical hypothyroidism. **Methods.** Sixty eight patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism were distributed to two groups. Patients of the group 1 (37 patients) received amlodipine (5–10 mg/day) and inda-

pamide (1.5 mg/day), patients of the group 2 (31 patients) received lisinopril (5–10 mg/day) and indapamide (1.5 mg/day). Carotid artery ultrasonography and echocardiography were performed using «Philips» HD-II XE (USA) scanner on the baseline and after 18 months of treatment. **Results.** Initial parameters of the left ventricular wall myocardium in all patients were comparable. Significant increase in early diastolic left ventricular filling velocity by 5.2%, decrease of late diastolic filling velocity by 11.4%, increase of peak velocities ratio on the mitral valve by 19.7% were revealed in patients of group 1 after 18 months of treatment compared to baseline. Increase in early diastolic left ventricular filling velocity by 7.0%, increase of peak velocities ratio on the mitral valve by 13.9% were registered in patients of group 2. No signs of concentric left ventricle remodeling were revealed. The share of patients with eccentric hypertrophy was not altered (18.9 and 12.9%, respectively). **Conclusion.** Treatment with amlodipine + indapamine and lisinopril + indapamine during 18 months improves left ventricle diastolic function. **Keywords:** arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, hypotensive treatment, echocardiography, left ventricle remodeling.

Субклинический гипотиреоз — распространённое состояние, частота которого в популяции достигает 6–17% [10]. Медико-социальное значение этой патологии обусловлено, в первую очередь, отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему [13, 14]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте развития атеросклеротических изменений в сосудах на фоне превышающего референсные границы содержания тиреотропного гормона [9]. Согласно данным А.Е. Нак [8], риск развития атеросклероза аорты при субклиническом гипотиреозе увеличивается в 1,7 раза, инфаркта миокарда — в 2,3 раза. Артериальная гипертензия (АГ) — основной фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, встречается при гипотиреозе с частотой 21–50% [5]. Вместе с тем, рекомендации по лечению АГ у больных первичным гипотиреозом отсутствуют [3]. В литературе существуют единичные работы, посвящённые эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных с АГ в сочетании с первичным гипотиреозом [1].

Целью настоящего исследования была оценка динамики структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ и субклиническим гипотиреозом на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

В исследование включены 68 пациентов с субклиническим первичным гипотиреозом (повышение концентрации тиреотропного гормона в пределах 5,1–10,0 мЕд/л при нормальном содержании тиреоидных гормонов [4]) в сочетании с АГ. Диагностику АГ проводили в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение АГ» (2010) [3].

С целью оценки эффективности антигипертензивной терапии пациенты были распределены на две группы, их клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Пациенты первой группы получали комбинированную терапию, включавшую антагонист кальция амлодипин (нормодипин, «GEDEON RICHTER», Венгрия) в суточной дозе 5–10 мг и диуретик индапамид («ХЕМОФАРМ», Югославия) в суточной дозе 1,5 мг 1 раз/сут. Пациенты второй группы получали комбинированную терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом (диротон, «GEDEON RICHTER», Венгрия) в суточной дозе 5,0–10 мг в сочетании с индапамидом. Титрование дозы антигипертензивного препарата проводили с учётом уровня артериального давления (АД). Динамическое наблюдение за состоянием больных осуществляли на протяжении 18 мес. На этапе

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Первая группа (n=37), амлодипин+индапамид	Вторая группа (n=31), лизиноприл+индапамид
Возраст, годы	53,47±8,6	52,10±8,51
ИМТ, кг/м ²	32,37±4,15	32,67±4,09
Объём ЩЖ, см ³	16,61±8,66	15,67±5,83
V кровотока в ЩЖ, см/с	28,61±11,64	27,34±9,62
ТТГ, мЕд/л	7,12±0,97	7,28±0,91
Стаж АГ, годы	7,17±2,74	7,21±2,67

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЩЖ — щитовидная железа; V кровот. — скорость кровотока; ТТГ — тиреотропный гормон; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка на фоне приёма исследуемых препаратов

Показатели	Группы обследованных пациентов (M±SD)			
	Первая группа (n=37), амлодипин+индапамид		Вторая группа (n=31), лизиноприл+индапамид	
	исходно	через 18 мес	исходно	через 18 мес
Систолическое АД, мм рт.ст.	169,75±3,79	134,28±4,79*	170,03±4,86	133,33±5,29*
Диастлическое АД, мм рт.ст.	95,77±2,63	85,42±4,31*	96,79±2,77	83,93±4,35*
ЧСС, в минуту	71,04±10,66	67,00±8,30	70,73±10,07	69,78±10,87
ММЛЖ, г	198,44±36,14	205,47±29,95	198,29±98,70	197,68±39,27
ИММЛЖ, г/м ²	98,89±13,50	102,41±12,60	98,71±13,09	99,54±13,76
КДР, мм	49,38±3,12	50,10±2,59	49,04±3,40	49,14±2,94
ТМЖП, мм	9,44±0,88	9,45±0,67	9,52±0,89	9,50±0,83
ТЗСЛЖ, мм	9,37±0,80	9,5±0,55	9,34±0,80	9,44±0,81
ФВ, %	65,59±3,55	66,17±3,03	65,5±3,39	64,85±3,25
УО, мл	76,41±12,73	77,44±12,19	75,18±12,43	74,77±9,17
МОК, мл/мин	5439,0±1500,3	5183,9±1223,3	5385,0±1522,3	5237,5±1107,0
V _{Е МК} , см/с	57,65±6,17	60,65±6,99*	58,91±7,38	63,37±5,87*
V _{А МК} , см/с	71,79±8,34	63,62±9,17*	70,95±7,42	70,11±13,52
V _Е /V _А	0,81±0,10	0,97±0,20*	0,831±0,077	0,947±0,294*

Примечание: *p <0,05; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка по модифицированному методу Simpson; УО – ударный объём левого желудочка; МОК – минутный объём кровообращения; V_{Е МК} – максимальная скорость в период раннего диастолического наполнения левого желудочка; V_{А МК} – максимальная скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка; V_Е/V_А – отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения левого желудочка.

включения в исследование и через 18 мес лечения проводили антропометрию с расчётом индекса массы тела, лабораторное обследование, включавшее определение содержания тиреотропного гормона методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «УНИПЛАН», липидного спектра, ультразвуковое исследование щитовидной железы и сонных артерий, эхокардиографическое и доплерографическое исследования сердца.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили на сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США) с применением линейного многочастотного датчика 7,5–12 МГц по стандартной методике в положении пациента лёжа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком при вытянутой шее. Оценивали структуру щитовидной железы, определяли объём органа, в режиме энергетической доплерографии изучали скорость кровотока в сосудах паренхимы. Одновременно проводили исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий, оценивали

величину просвета, прямолинейность хода, наличие атеросклеротических бляшек. Толщину комплекса «интима-медиа» определяли в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения аппарата в средней трети общих сонных артерий в месте, свободном от атеросклеротических бляшек, на протяжении 1 см при анализе кинопетли не менее 75 кадров.

Эхокардиографическое исследование выполняли по стандартной методике на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, сканирование осуществляли в В- и М-режимах, а также режиме цветного доплеровского картирования. Для характеристики структурно-геометрических изменений ЛЖ в М-модальном режиме определяли следующие показатели: конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, мм), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), фракцию выброса ЛЖ по модифицированному методу Simpson (%). На основании полученных параметров вычисляли массу миокарда ЛЖ (г)

по формуле R. Devereux, S. Alonso и соавт. и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²). Ударный объём ЛЖ (мл) определяли по разнице конечных диастолического и систолического объёмов. Для оценки диастолической функции ЛЖ рассчитывали общепринятые показатели трансмитрального кровотока: максимальную скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (м/с), максимальную скорость в период позднего диастолического наполнения ЛЖ (м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ. По формуле определяли индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ: $\text{ИОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}$. Этот индекс отражает соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размеру его полости. За повышение ИОТС принимали значения 0,45 и более. Его увеличение при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов дилатации полости ЛЖ. Нормальные значения ИОТС указывают на соответствие степени гипертрофии миокарда размеру его полости. На основании значений ИММЛЖ и ИОТС определяли геометрическую модель ремоделирования ЛЖ [2]: нормальная геометрия — ИММ ≤ N, ИОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование — ИММ ≤ N, ИОТС ≥ 0,45; концентрическая гипертрофия — ИММ > N, ИОТС ≥ 0,45; эксцентрическая гипертрофия — ИММ > N, ИОТС < 0,45.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исходные структурно-функциональные параметры миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп были сопоставимы. Показатели, характеризующие систолическую функцию, находились в пределах нормальных значений (табл. 2).

Концентрическое ремоделирование ЛЖ выявлено у 1 (2,7%) больного первой группы и 1 (3,2%) больного второй группы, эксцентрическая гипертрофия — у 7 (18,9%) пациентов первой группы и 4 (12,9%) больных второй группы.

Обследование пациентов в динамике через 18 мес показало, что изучаемые комбинации антигипертензивных препаратов оказали достоверный гипотензивный эффект, в обеих группах были достигнуты целевые значения АД по критериям Всероссийского научного общества кардиологов [3]. Офисное систолическое АД у пациентов первой группы уменьшилось на 20,9% ($p=0,0001$), офисное диастолическое АД — на 10,8% ($p=0,0001$). У пациентов второй группы офисное систолическое АД снизилось на 21,6% ($p=0,0001$), офисное диастолическое АД — на 13,3% ($p=0,0001$). Достоверных различий в степени снижения АД на фоне применения двух разных схем лечения не выявлено. Частота сердечных сокращений на фоне приёма изучаемых препаратов достоверно не изменилась (5,6 и 1,3% соответственно). За весь период наблюдения отмечена хорошая переносимость проводимой терапии, случаев отмены препаратов не зарегистрировано.

Сравнительный анализ морфометрических параметров миокарда ЛЖ не выявил достоверной динамики линейных и объёмных показателей при использовании обеих схем комбинированной антигипертензивной терапии. Вместе с тем, оценка доплерографических показателей диастолической функции ЛЖ выявила положительную динамику показателей трансмитрального кровотока у пациентов обеих групп. Так, у больных первой группы, принимавших амлодипин и индапамид, обнаружены достоверное повышение скорости раннего наполнения ЛЖ на 5,2% ($p=0,04$), достоверное уменьшение скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ на 11,4% ($p=0,001$), а также достоверное увеличение отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения на митральном клапане на 19,7% по сравнению с исходными значениями ($p=0,001$), что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ. Однонаправлено изменились параметры диастолической функции при использовании комбинации лизиноприла с индапамидом. Отмечены повышение скорости раннего наполнения ЛЖ на 7,0% ($p=0,01$) и достоверное увеличение отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения на митральном клапане на 13,9% по сравнению с исходными значениями ($p=0,04$), что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ под влиянием терапии. Через 18 мес лечения в обеих группах концентрическое ремоделирование ЛЖ не выявлялось,

а количество больных с эксцентрической гипертрофией осталось на прежнем уровне.

Нами проведено сопоставление параметров комплекса «интима-медиа» сонных артерий на фоне различных схем антигипертензивной терапии, достоверных различий в динамике толщины комплекса «интима-медиа» не выявлено (у больных первой группы до лечения толщина комплекса «интима-медиа» составила $0,81 \pm 0,09$ мм, после лечения — $0,82 \pm 0,07$ мм; у больных второй группы — $0,78 \pm 0,08$ и $0,79 \pm 0,15$ мм соответственно). Вместе с тем, количество пациентов, имеющих атеросклеротические бляшки, а также выраженность стеноза сонных артерий на фоне обеих схем терапии также не увеличилось.

Улучшение диастолической функции ЛЖ под действием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента патогенетически обусловлено ролью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности её влиянием на формирование интерстициального фиброза [15]. Блокаторы кальциевых каналов также положительно влияют на диастолическую функцию ЛЖ, что, вероятно, связано с увеличением депонирования кальция в саркоплазматическом ретикулуме с последующим расслаблением миофибрилл, а также снижением постнагрузки [7].

ВЫВОДЫ

1. Комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла с индапамидом и антагониста кальция амлодипина с индапамидом эффективны при лечении артериальной гипертензии у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

2. Обе комбинации антигипертензивных препаратов положительно влияют на диастолическую функцию левого желудочка и предотвращают развитие гипертрофии его миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бланкова З.Н., Серединина Е.М., Агеев Ф.Т. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемо-

динамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом // Серд. недостат. — Т. 12, №1. — С. 18–22.

2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Серд. недостат. — 2007. — Т. 4, №2. — С. 107–110.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Российские рекомендации (четвёртый пересмотр) // Системн. гипертенз. — 2010. — №3. — С. 5–26.

4. Подзолков А.В., Фадеев А.А. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клин. и эксперим. тиреоидол. — 2009. — Т. 5, №2. — С. 4–16.

5. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А., Мазурина Н.В. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система // Клин. и эксперим. тиреоидол. — 2010. — Т. 6, №1. — С. 12–19.

6. Aghini Lombardi F., Di Bello V., Talini E. et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155. — P. 3–9.

7. Brilla C.G. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 46, N 2. — P. 324–331.

8. Hak A.E., Pols H.A.P., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 270–278.

9. Hamilton O.A., Davis S., Onstad L. et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 4. — P. 1224–1230.

10. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 128–141.

11. Iqbal A., Figenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study // J. Hum. Hypertens. — 2006. — Vol. 20. — P. 932–936.

12. Iqbal A., Schirmer H., Lunde P. et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function // J. Clin. Endocrinol. Met. — 2007. — Vol. 92. — P. 3504–3510.

13. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 8. — P. 665–679.

14. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism // Thyroid. — 2002. — Vol. 12, N 5. — P. 421–425.

15. Okada M., Kosaka N., Hoshino U. et al. Effects of captopril and telmisartan on matrix metalloproteinase-2 and -9 expressions and development of left ventricular fibrosis induced by isoprenaline in rats // Biol. Pharm. Bull. — 2010. — Vol. 33, N 9. — P. 1517–1521.