

УДК 616.127

А. Ю. Бабенко

ХАРАКТЕР ГЕОМЕТРИИ СЕРДЦА ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ И СУБКЛИНИЧЕСКОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

В настоящее время известно, что у больных с тиреотоксикозом может развиваться различной степени выраженности поражение сердца — тиреотоксическая миокардиопатия. Установлено, что на частоту ее возникновения и тяжесть течения влияют такие факторы, как возраст, длительность и тяжесть течения тиреотоксикоза [1, 2]. Что касается характера ремоделирования миокарда, то в имеющихся исследованиях представлены весьма противоречивые данные. Учитывая, что при тиреотоксикозе снижено периферическое сосудистое сопротивление и, соответственно, имеется объемная перегрузка левого желудочка (ЛЖ) [1, 2], можно ожидать развития эксцентрического варианта ГЛЖ, типичного для объемной перегрузки.

Между тем в литературе встречаются данные о выявлении у больных тиреотоксикозом как нормальной геометрии [3], так и гипертрофии миокарда — эксцентрической [3] и концентрической [4]. Причина имеющихся разногласий до конца не ясна. Вероятно, на характер геометрии ЛЖ влияют возраст и пол больных, длительность тиреотоксикоза, сопутствующая патология [3, 5, 6].

В последние годы появились исследования, посвященные изучению влияния на сердце субклинического тиреотоксикоза. Под термином «субклинический тиреотоксикоз» понимается нарушение функции щитовидной железы, характеризующееся низкой сывороточной концентрацией тиротропина (ТТГ) ($<0,1$ мМЕ/л) и нормальными значениями свободного тироксина (сТ4) и свободного трийодтиронина (сТ3). Несмотря на практически бессимптомное течение, он способен неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему (ССС), вызывая увеличение массы миокарда и толщины стенок ЛЖ, развитие диастолической дисфункции и дилатации левого предсердия. В экспериментальных исследованиях на животных моделях супрессия ТТГ тироксином приводила к развитию концентрической гипертрофии ЛЖ [2, 5, 7]. Однако остается неизученным, вызывает ли субклинический тиреотоксикоз гипертрофию ЛЖ у людей и какой тип ремоделирования миокарда ЛЖ характерен для него. Известно, что наибольшее негативное воздействие субклинический тиреотоксикоз оказывает на пациентов старших возрастных групп, однако возрастной порог, с которого начинается это воздействие, также не установлен. Кроме того, известно, что возраст является самостоятельной детерминантой ГЛЖ [8].

Работ, изучающих особенности ремоделирования ЛЖ при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе, в доступной литературе довольно мало [4, 9, 10]. Таким образом, целью настоящего исследования явилось сравнение характера геометрии ЛЖ у больных с клиническим и субклиническим тиреотоксикозом и оценка влияния на него возраста, пола пациентов и длительности тиреотоксикоза.

© А. Ю. Бабенко, 2008

Материалы и методы исследования. Было обследовано 219 больных с клиническим тиреотоксикозом (болезнь Грейвса) (средний возраст — $41,3 \pm 1,2$ года) — 27 мужчин и 192 женщины. Длительность тиреотоксикоза варьировала от 6 месяцев до 10 лет. Также обследовано 56 больных с субклиническим тиреотоксикозом (средний возраст — $43,3 \pm 2,78$ года) — 6 мужчин и 50 женщин. В эту группу были включены люди, перенесшие экстирпацию щитовидной железы по поводу высокодифференцированных карцином и получавшие супрессивную терапию тироксином ($ТТГ \leq 0,1$ мМЕ/л) с целью профилактики рецидива рака. Длительность супрессии ТТГ у этих пациентов была точно известна. Все обследованные больные отвечали следующим критериям: возраст 20–55 лет; доказанный тиреотоксикоз (клинический или субклинический) на момент первого обследования; отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ-параметров.

Спектр используемых методик включал определение уровня тиреоидных гормонов (сТ3, сТ4) и ТТГ в сыворотке крови иммуноферментным методом (норма: сТ3 — $2,23–5,35$ пмоль/л, сТ4 — $9,14–23,81$ пмоль/л, ТТГ — $0,47–4,64$ мМЕ/л). ЭхоКГ выполнялось на аппарате Sonoline GGOS (Siemens), датчик 3,15 МГц, сканирование структур сердца проводилось в стандартных эхокардиографических позициях. Толщины стенок ЛЖ и размеры полости определялись в парастернальном продольном сечении левого желудочка в М-режиме. Масса миокарда вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977). Все измерения осуществлялись на протяжении не менее 3-х сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. $МЛЖ = 1,04 \cdot (\{ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ\}^3 - \{КДРЛЖ\}^3)$ — 13,6 г, где МЛЖ — масса левого желудочка, 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975) (норма ИММЛЖ до 106 г/м² — у женщин, 131 г/м² — у мужчин). Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась следующим способом: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$.

Для выделения типов геометрии ЛЖ использовалась классификация G. Ganau (1992 г.), согласно которой выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) — нет гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), $ОТС < 0,45$; эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) — есть ГЛЖ, $ОТС < 0,45$; концентрическое ремоделирование (КР) — нет ГЛЖ, $ОТС > 0,45$; концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) — есть ГЛЖ, $ОТС > 0,45$. Для оценки диастолической функции определяли время изоволюмического расслабления (ВИВР) и соотношение пиков Е/А (Е/А).

Статистическая обработка, корреляционный и многофакторный анализы данных выполняли на компьютере Toshiba, Portege 7200 с использованием программ Exel 2000. В зависимости от объема выборки использовались параметрические или непараметрические методы статистики.

Результаты и их обсуждение: Основные клиничко-лабораторные параметры и результаты ЭхоКГ обследования представлены в таблице.

Из таблицы видно, что ОТС при субклиническом тиреотоксикозе была достоверно больше ($0,38 \pm 0,009$), чем при клиническом ($0,36 \pm 0,004$) ($p < 0,01$). Частота развития гипертрофии была сопоставимой, но распределение различных типов ремоделирования существенно различалось между группами (рисунок). У больных с клиническим

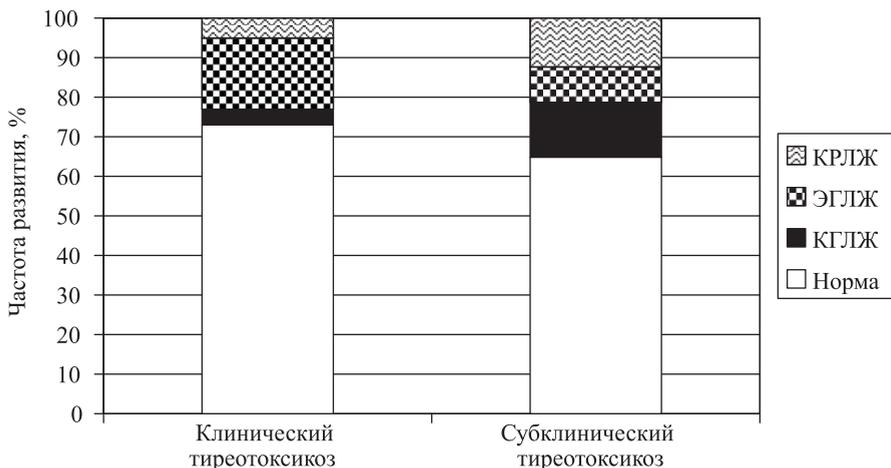
тиреотоксикозом преимущественно встречалась ЭГЛЖ, а у больных с субклиническим тиреотоксикозом — КГЛЖ. Также в этой группе чаще развивалось КРЛЖ. При проведении корреляционного анализа установлено, что вероятность развития КГЛЖ увеличивается по мере нарастания длительности тиреотоксикоза как клинического ($r = 0,33$; $p < 0,01$), так и субклинического ($r = 0,34$; $p < 0,01$). С увеличением возраста больных вероятность развития концентрических форм геометрии ЛЖ также увеличивалась, особенно у больных с субклиническим тиреотоксикозом ($r = 0,46$; $p < 0,01$ и $r = 0,26$; $p < 0,1$ соответственно). Как при клиническом, так и при субклиническом тиреотоксикозе КГЛЖ развивалась у пациентов старше 45 лет. У молодых пациентов при субклиническом тиреотоксикозе чаще развивалось КРЛЖ, а при клиническом — ЭГЛЖ. ГЛЖ чаще встречалась у мужчин (33 % при субклиническом и 37 % при клиническом тиреотоксикозе), чем у женщин (14 и 25,5 % соответственно), но зависимости между полом пациентов и типом ГЛЖ выявлено не было.

Клинико-лабораторные и ЭхоКГ параметры у больных с клиническим и субклиническим тиреотоксикозом

Параметр	Больные с клиническим тиреотоксикозом, $N = 219$	Больные с субклиническим тиреотоксикозом, $N = 56$
ЧСС, уд/мин	99,8±1,52	78,5±2,19*
АД, мм рт. ст.	130,6±1,23*/77,4±0,7	124,2±2,19/75,6±1,35
ТЗс, пмоль/л	15,7±1,06	4,14±0,42*
Т4с, пмоль/л	43,8±2,2	22,6±1,84*
ТТГ, мМЕ/л	0,04±0,004	0,08±0,01*
ТЗСЛЖ, мм	8,76±0,1	8,94±0,18
ТМЖП, мм	8,82±0,12	9,05±0,20
КДРЛЖ, мм	49,7±0,38	48,14±0,49
ОТС	0,36±0,004	0,38±0,009*
ЛП, мм	40±0,4	39,9±0,53
ИММЛЖ, г/м ²	101,1±1,84	97±2,18*
ВИВР, мс	92,7±1,83	96,4±2,48
Е/А,	1,34±0,04	1,28±0,05
РЛА, мм рт. ст.	33,1±0,72	29,96±0,94*
Больные с ГЛЖ, %	22	23

*Достоверные различия между группами ($p < 0,01$).

Таким образом, характер ремоделирования миокарда ЛЖ при тиреотоксикозе определяется влиянием целого ряда факторов, среди которых ведущее значение имеет выраженность и длительность тиреотоксикоза, возраст, пол. Нельзя исключить влияние и других, достоверно не установленных факторов, например обеспеченности йодом [11]. В большинстве случаев — около 70 % — сохраняется нормальная геометрия ЛЖ. При длительном, рецидивирующем течении заболевания развивается ЭГЛЖ, а у людей старше 45 лет — КГЛЖ. По имеющимся данным при клиническом тиреотоксикозе изменения со стороны сердца развиваются под воздействием: а) прямого трофопричного действия тиреоидных гормонов на миокард путем активации экспрессии ряда генов, в частности, сократительных белков [12–14]; б) через активацию симпатической нервной системы



Характер ремоделирования левого желудочка при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе

(СНС) путем усиления экспрессии гена бета-1-адренорецептора и увеличения плотности бета-1-адренорецепторов на кардиомиоцитах [15, 16]; в) через ренин-ангиотензиновую систему (РАС) путем активации экспрессии генов ангиотензина 2 и ренина как в кардиомиоците [2, 7], так и в периферических тканях (почка, сосудистая стенка) [17–19]. Складывается впечатление, что при субклиническом тиреотоксикозе вклад СНС значительно менее существенен, так как увеличение ЧСС и другие проявления симпатoadренальной активности отмечаются лишь у части больных [20]. Можно предположить, что повышение активности РАС у этих больных становится доминирующим, что ведет к преобладанию концентрических форм ремоделирования.

Полученные результаты согласуются с данными Ching at al. [9], обнаруживших более выраженную ГЛЖ у больных тироксининдуцированной супрессией ТТГ по сравнению с больными клиническим тиреотоксикозом, у которых наблюдались в основном функциональные изменения. Напротив, Petretta at al. [10] не установили никаких изменений ЭхоКГ-параметров у больных с субклиническим тиреотоксикозом, кроме увеличения времени изоволюмического расслабления. Следует отметить, что в эти два исследования включались больные с различным генезом субклинического тиреотоксикоза: экзогенным [9] и эндогенным [10]. По нашим данным, частота ГЛЖ, напротив, была выше у больных с эндогенным генезом субклинического тиреотоксикоза, а не с экзогенным [21]. Вероятно, ведущими факторами, определяющими развитие ГЛЖ при субклиническом тиреотоксикозе, все же являются возраст пациентов и длительность болезни. Длительное сохранение супрессии ТТГ у больных, получающих терапию по поводу клинического тиреотоксикоза, также способствует развитию концентрических форм ремоделирования. Имеются данные, что концентрическая ГЛЖ — прогностически наиболее неблагоприятна [22]. С ней ассоциирована наибольшая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [23]. Можно полагать, что увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов, имевших в анамнезе тиреотоксикоз, как клинический [24–27], так и субклинический [28], отмеченное многими авторами, является следствием в том числе и изменения геометрии ЛЖ у этих больных.

Полученные результаты свидетельствуют: 1) о целесообразности включения ЭхоКГ-исследования в алгоритм обследования пациентов, особенно старше 45 лет, длительно (более года) получающих супрессивную терапию с поддержанием ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л

(пациенты, прооперированные по поводу высокодифференцированных карцином); 2) о необходимости при лечении клинического тиреотоксикоза осуществлять подбор терапии таким образом, чтобы можно было добиться нормализации не только ТЗс и Т4с, но и уровня ТТГ.

Summary

Babenko A. Yu. Character of heart geometry under clinical and subclinical thyrotoxicosis.

The character of change left ventricle myocardium geometry plays an essential role in the cardiovascular forecast. We have studied left ventricle geometry according to EchoCG with clinical and subclinical thyrotoxicosis and the factors influencing its character. The data obtained testify, that clinical thyrotoxicosis is characterized with the development of eccentric hypertrophy, and for a subclinical thyrotoxicosis - concentric hypertrophy is more characteristic. Factors which increase the risk of the development of prognostically unfavorable concentric hypertrophy of a left ventricle are age older than 40 years and duration of thyrotoxicosis which lasts more than three years.

Key words: geometry of a myocardium, thyrotoxicosis, sonography.

Литература

1. Klein I., Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart // *Endocrin. Metab. Clin. North Amer.* 1998. Vol. 27. P. 51–62.
2. Hu L., Benvenuti L., Liberti E. et al. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling // *Amer. J. Physiol.* 2003. № 285. P. 1473–1480.
3. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Л., 1989. С. 62–112.
4. Donatelli M., Assennato P., Abbadi V. et al. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study // *Int. J. Cardiol.* 2003. Vol. 90. P. 159–164.
5. Degens H., Gilde A., Lindhout M. et al. Functional and metabolic adaption of the heart to prolonged thyroid hormone treatment // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. № 284. P. 108–115.
6. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1988. Vol. 98. P. 946–952.
7. Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y. et al. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy // *J. Endocrinol.* 1999. № 160. P. 43–47.
8. Levy D. Left ventricular hypertrophy: Epidemiological insights from the Framingham // *Heart Study. Drugs.* 1988. Vol. 56. Suppl. 5. P. 1–5.
9. Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J. et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // *Heart.* 1996. Vol. 75. P. 363–368.
10. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. Cardiovascular hemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. № 145. P. 691–696.
11. Stephen A. Hopton Cann. Hypothesis: Dietary Iodine Intake in the Etiology of Cardiovascular Disease // *J. Amer. College of Nutrition.* 2006. Vol. 25. № 1. P. 1–11.
12. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 1451–1460.
13. Ojamaa K., Klemperer J.D., MacGilvray S.S. et al. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart // *Endocrinol.* 1996. Vol. 137. P. 802–808.
14. Kenessey A., Ojamaa K. Thyroid Hormone Stimulates Protein Synthesis in the Cardiomyocyte by Activating the Akt-mTOR and p70^{S6K} Pathways // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. Is. 30. P. 20666–20672.
15. Williams L.T., Lefkowitz R.J., Watanabe A.M. et al. Thyroid hormone regulation of β -adrenergic receptor number // *J. Biol. Chem.* 1977. Vol. 252. P. 2787–2789.
16. Hammond H.K., White F.C., Buxton I.L.O. et al. Increased myocardial β -receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs // *Amer. J. Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 1987. Vol. 252. P. 283–290.
17. Ichihara A., Kobori H., Miyashita Y. et al. Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 274. Is. 2. P. 224–231.

18. *Marchant C., Brown L., Sernia C.* Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993. Vol. 22. № 3. P. 449–455.
19. *Vargas F., Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I. et al.* Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. Is. 2. P. 197–212.
20. *Biondi B., Palmieri E., Fazio S. et al.* Endogenous Subclinical Hyperthyroidism Affects Quality of Life and Cardiac Morphology and Function in Young and Middle-Aged Patients // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 2000. Vol. 85. № 12. P. 4701–4705.
21. *Бабенко А.Ю.* Влияние субклинического тиреотоксикоза различного генеза на сердечно-сосудистую систему // *Учен. зап.* 2006. Т. 13. № 4. С. 65–69.
22. *Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* 1991. № 114. P. 345–352.
23. *Ghali J., Kadakia S., Cooper R. et al.* Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1991. Vol. 17. P. 1277–1282.
24. *Franklyn J., Sheppard M., Maisonneuve P.* Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism // *JAMA.* 2005. № 294. P. 71–80.
25. *Franklyn J., Maisonneuve P., Sheppard M. et al.* Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 712–718.
26. *Ladenson P.W.* Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P. 332–333.
27. *Parker J., Lawson D.* Death from thyrotoxicosis // *Lancet.* 1973. Vol. 2. P. 894–896.
28. *Parle J., Maisonneuve P., Sheppard M. et al.* Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study // *Ibid.* 2001. Vol. 358. P. 861–865.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.