

# К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом

Е.С. Мазур, Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов, В.В. Мазур, Т.Ю. Тимешова  
ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России, Тверь, Россия

Мазур Е.С. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России; Килейников Д.В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России; Орлов Ю.А. — ассистент кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России; Мазур В.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России; Тимешова Т.Ю. — аспирант кафедры госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России.

**Контактная информация:** ул. Луначарского, д. 4, кв. 36, Тверь, Россия, 170003. Тел.: 8 (920) 194–17–32. E-mail: st\_eagle@mail.ru (Орлов Юрий Александрович).

## Резюме

**Цель исследования** — изучение динамики артериального давления (АД), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объема внеклеточной жидкости (ОВЖ) и сопротивления сосудов кожи при лечении левотироксином натрия больных с впервые выявленным первичным гипотиреозом (ПГТ) и ранее диагностированной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** До начала терапии левотироксином натрия и после достижения эутиреоза 49 амбулаторным больным ПГТ проведено суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование, интегральная реография тела и высокочастотная ультразвуковая доплерография артериол ногтевого валика. **Результаты.** После компенсации тиреоидного статуса уровень систолического АД в дневные часы снизился в среднем на 8,5 (95 % ДИ: 5,5–11,5) мм рт. ст., в ночные — на 5,3 (2,5–8,1) мм рт. ст. Диастолическое АД снизилось соответственно на 3,8 (1,2–6,4) и 3,5 (0,9–6,1) мм рт. ст. ОВЖ уменьшился на 1,5 (0,11–2,91) л, ИММЛЖ — на 8,5 (1,9–15,0) г/м<sup>2</sup>, а индекс Пурсело, отражающий в данном случае сопротивление сосудов кожи, уменьшился на 0,19 (0,05–0,33) единицы или на 25 % к исходному уровню. **Вывод.** В патогенезе АГ у больных ПГТ может играть роль характерное для данной эндокринопатии увеличение ОВЖ.

**Ключевые слова:** первичный гипотиреоз, артериальная гипертензия.

## Pathogenesis of hypertension in patients with primary hypothyroidism

E.S. Mazur, D.V. Kileynikov, Yu.A. Orlov, V.V. Mazur, T.Yu. Timeshova  
Tver State Medical Academy, Tver, Russia

**Corresponding author:** 4–36 Lunacharskiy st., Tver, Russia, 170003. Phone: 8 (920) 194–17–32. E-mail: st\_eagle@mail.ru (Yurii A. Orlov, MD, PhD, Professor, the Head of the Hospital Therapy and Professional Diseases Department at Tver State Medical Academy).

## Abstract

**Objective.** To investigate short-term effects of thyroxin replacement therapy on blood pressure (BP), left ventricular mass index (LVMI), interstitial fluid volume (IFV) and skin vessels resistance in patients with first diagnosed primary hypothyroidism (PH) and past history of arterial hypertension (AH). **Design and methods.** 49 patients with PH and AH were examined twice: before the therapy onset and after euthyroid state was achieved. All patients underwent daily BP monitoring, echocardiography, body integral rheography and high frequency ultrasound dopplerography of nail ridge arterioles. **Results.** Decrease in daytime systolic BP by 8.5 (95 % CI: 5.5–11.5) mm Hg, nighttime systolic BP by 5.3 (2.5–8.1) mm Hg, daytime diastolic BP by 3.8 (1.2–6.4) mm Hg, nighttime diastolic BP by 3.5 (0.9–6.1) mm Hg, IFV by 1.5 (0.11–2.91) l, LVMI by 8.5 (1.9–15.0) g/m<sup>2</sup> and Purselo index by 0.19 (0.05–0.33) units (or 25 % to initial level) were found in patients with PH when euthyroid state was achieved. **Conclusion.** IFV can play a key role in AH development in patients with PH.

**Key words:** primary hypothyroidism, arterial hypertension.

*Статья поступила в редакцию: 08.01.12. и принята к печати: 19.01.12.*

### Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди больных первичным гипотиреозом (ПГТ) примерно соответствует таковой в популяции, что позволяет думать о простом сочетании тиреоидной недостаточности и гипертонической болезни [1]. Однако результаты ряда исследований свидетельствуют в пользу симптоматического характера АГ у больных ПГТ. Показано, в частности, что компенсация тиреоидного статуса у больных ПГТ приводит к снижению исходно повышенного артериального давления (АД) [2].

Большинство исследователей считает, что развитие АГ у больных ПГТ связано главным образом с повышением сосудистого сопротивления. Однако вопрос о причинах и механизмах повышения сосудистого сопротивления при ПГТ остается открытым. Одни авторы связывают его с увеличением выработки норадреналина [3], другие — с нарушением эндотелиальной функции [4], третьи — с отеком сосудистой стенки [2]. Последний механизм представляется весьма вероятным, поскольку известно, что тиреоидная недостаточность ведет к повышению гидрофильности тканей в связи с накоплением гликозаминогликанов и PAS-положительных мукополисахаридов [5].

Учитывая вышесказанное, представляется актуальным изучение изменений водного баланса, сосудистого сопротивления и состояния левого желудочка при лечении левотироксином натрия больных с впервые выявленным субклиническим ПГТ и стойким повышением АД.

### Материалы и методы

Обследовано 49 амбулаторных больных с впервые выявленным субклиническим ПГТ (женщины в возрасте от 44 до 75 лет, средний возраст — 56,3 года), у которых ранее (в среднем 7,5 года назад) была диагностирована АГ и назначена монотерапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Субклинический ПГТ диагностировался, если уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у пациента был выше 3,5 мМЕ/л, а уровень свободного тироксина ( $T_{4_{св}}$ ) не выходил за пределы нормальных значений (10–25 пмоль/л). В исследование не включались больные с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями сердечного ритма, сахарным диабетом, нарушением функции печени и почек.

Обследование больных ПГТ проводилось дважды: до начала лечения левотироксином натрия и после достижения эутиреоза (в среднем через 3,5 месяца от начала лечения). Гипотензивная терапия в этот период не менялась.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью аппарата «Кардиотехника-04-АД-3» (Санкт-Петербург, Россия) в течение 26–26,5 часов, при этом результаты первых 2–2,5 часов мониторирования в анализ не включались, поскольку ношение монитора, особенно в первые часы, является для больного стрессом, способным привести к повышению АД и исказить результаты исследования. Интервалы между измерениями АД составили 30 минут днем и 60 минут ночью. Время

сна определялось индивидуально по записям в дневниках пациентов. Рассчитывались средний уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные и ночные часы, а также величина ночного снижения АД (НССАД и НСДАД), показывающая, на сколько процентов уровень АД ночью ниже, чем днем. Суточный профиль считался ненарушенным при величине НССАД и НСДАД от 10 до 22 % [6].

Интегральная реография по методу М.И. Тищенко (1973) проводилась с помощью аппарата Мицар-Рео (Санкт-Петербург, Россия). Объем внеклеточной жидкости (ОВЖ) рассчитывался по формуле:  $ОВЖ (л) = (95 \times h^2) / R$ , где  $h$  — рост пациента (см),  $R$  — импеданс (Ом). Должный ОВЖ принимался равным 2,6 объема циркулирующей крови (ОЦК), который в свою очередь принимался равным 6 % от массы тела пациента. Водный баланс считался нормальным, если величина отношения фактического ОВЖ к должному находилась в пределах 0,95–1,05. Если указанное отношение было меньше 0,95, то диагностировался гипогидроз, если больше 1,05 — гипергидроз [7].

При эхокардиографическом исследовании измерялся объем левого предсердия (ОЛП), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его конечный диастолический размер (КДР). Масса миокарда рассчитывалась по формуле R.V. Devereux (1986) и нормировалась по площади поверхности тела с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Диастолическая функция левого желудочка оценивалась по соотношению пиковых скоростей раннего (пик E) и предсердного наполнения (пик A).

Периферическое сопротивление сосудов кожи определялось с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-Допплер-К», Санкт-Петербург, Россия, датчик 25 МГц), позволяющей измерить максимальную систолическую ( $V_s$ ) и конечную диастолическую ( $V_d$ ) скорость артериолярного кровотока в ногтевом валике. Отношение разности  $V_s - V_d$  к величине  $V_s$  (индекс Пурсело) отражает сопротивление кровотоку дистальнее места измерения.

Для всех учитываемых в настоящем исследовании количественных признаков рассчитывались среднее значение ( $M$ ) и его стандартная ошибка ( $m$ ). Статистическая значимость разности средних до и после лечения оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента для связанных переменных. Если разность средних была статистически значимой ( $p < 0,05$  или выше), определялся ее 95 % доверительный интервал. Для оценки статистической значимости разности выборочных долей использовался критерий  $\chi^2$ .

### Результаты

На фоне терапии левотироксином натрия уровень ТТГ у обследованных больных ПГТ в среднем снизился на 7,69 (3,79–13,71) мМЕ/л, а уровень  $T_{4_{св}}$  повысился на 1,97 (1,01–2,92) пмоль/л (табл. 1). Как и ожидалось, достижение эутиреоза (в среднем через 3,5 месяца после начала лечения) привело к снижению АД без какой-либо

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ (M ± m)

Показатель	ПГТ в фазе		
	декомпенсации	p	компенсации
ТТГ, мМЕ/л	9,56 ± 2,31	< 0,01	1,87 ± 0,13
T4 <sub>св</sub> , пмоль/л	12,92 ± 0,52	< 0,01	14,89 ± 0,38
САД днем, мм рт. ст.	135,3 ± 1,8	< 0,01	126,8 ± 1,5
САД ночью, мм рт. ст.	119,2 ± 2,2	< 0,01	113,9 ± 1,9
НССАД, %	12,4 ± 1,4	-	10,2 ± 1,3
ДАД днем, мм рт. ст.	83,7 ± 1,8	< 0,01	79,9 ± 1,5
ДАД ночью, мм рт. ст.	74,1 ± 1,1	< 0,01	70,6 ± 1,9
НСДАД, %	11,2 ± 1,8	-	11,3 ± 1,5
КДР, см	4,81 ± 0,04	< 0,01	4,66 ± 0,04
ТМЖП, см	1,20 ± 0,03	< 0,01	1,13 ± 0,03
ТЗСЛЖ, см	1,11 ± 0,03	< 0,05	1,05 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	103,4 ± 3,8	< 0,05	94,9 ± 2,4
ОЛП, мл	56,2 ± 2,5	< 0,01	49,4 ± 2,1
Индекс Пурсело, усл. ед.	0,72 ± 0,03	< 0,01	0,53 ± 0,07
ОВЖ, л	13,2 ± 0,6	< 0,05	11,7 ± 0,8

**Примечание:** ТТГ — тиреотропный гормон; T4<sub>св</sub> — свободный тироксин; САД — систолическое артериальное давление; НССАД — ночное снижение САД; ДАД — диастолическое артериальное давление; НСДАД — ночное снижение ДАД; КДР — конечный диастолический размер; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОЛП — объем левого предсердия; ОВЖ — объем внеклеточной жидкости.

коррекции гипотензивной терапии. По данным СМАД, средний уровень САД в период бодрствования снизился на 8,5 (5,5–11,5) мм рт. ст., а в ночные часы — на 5,3 (2,5–8,1) мм рт. ст. Уровень ДАД снизился соответственно на 3,8 (1,2–6,4) и 3,5 (0,9–6,1) мм рт. ст. При этом не было выявлено изменения суточной динамики ДАД: нормальные величины НСДАД отмечались у 52 % больных до начала лечения левотироксином натрия и у 50 % после достижения эутиреоза. Доля лиц с нормальным НССАД уменьшилась с 58 до 45 %, что связано с более выраженным понижением САД в дневное время (табл. 1).

Достижение эутиреоза сопровождалось уменьшением ТМЖП в среднем на 0,07 (0,03–0,12) см, ТЗСЛЖ — на 0,06 (0,01–0,12) см и КДР — на 0,15 (0,07–0,25) см. Вследствие этого средняя величина ИММЛЖ уменьшилась на 8,5 (1,9–15,0) г/м<sup>2</sup>. Уменьшение толщины стенок и массы левого желудочка сопровождалось улучшением его функционального состояния. Так, доля больных с диастолической дисфункцией I типа снизилась с 68 до 57 % (p < 0,01), что сопровождалось уменьшением объема левого предсердия в среднем на 6,8 (2,5–10,5) мл.

Исследование артериолярного кровотока в ногтевом валике показало, что лечение больных ПГТ левотироксином натрия ведет к достаточно выраженному снижению периферического сопротивления кожных сосудов. Индекс Пурсело, отражающий сопротивление сосудов ниже места измерения, в среднем после достижения эутиреоза снизился на 0,19 (0,05–0,33) единицы, то есть на 25 % по сравнению с исходным уровнем.

До начала лечения левотироксином натрия у 42 % больных ПГТ отмечался нормогидроз, у 30 % — гипогидроз и у 28 % — гипергидроз. Достижение эутиреоза сопровождалось уменьшением ОВЖ в среднем

на 1,5 (0,11–2,91) л, вследствие чего доля больных с гипергидрозом снизилась до 14 %, с нормогидрозом — до 29 %, а доля лиц с гипогидрозом возросла до 57 %.

### Обсуждение

Проведенное исследование показало, что достижение эутиреоза у больных субклиническим ПГТ сопровождается снижением АД и уменьшением массы миокарда левого желудочка. Может ли снижение АД на 4–5 мм рт. ст. привести в течение 3–4 месяцев к уменьшению массы миокарда левого желудочка почти на 9 %? Результаты настоящего исследования не позволяют дать однозначный ответ на этот вопрос, однако позволяют считать, что уменьшение постнагрузки на левый желудочек не единственная и, скорее всего, не главная причина уменьшения его массы.

Известно, что тиреоидная недостаточность ведет к повышению гидрофильности тканей в связи с накоплением гликозаминогликанов и PAS-положительных мукополисахаридов [5]. Нормализация тиреоидного статуса, по данным настоящего исследования, сопровождается уменьшением ОВЖ в среднем на 11 %. В связи с этим можно полагать, что уменьшение массы миокарда левого желудочка при достижении эутиреоза у больных ПГТ в значительной мере связано именно с устранением гипергидратации сердечной мышцы.

Уменьшение ОВЖ сопряжено с уменьшением ОЦК, то есть со снижением преднагрузки на левый желудочек. Этим можно объяснить уменьшение КДР левого желудочка, а также уменьшение объема левого предсердия, который, как известно, зависит не только от функционального состояния левого желудочка, но и от величины венозного возврата.

Иначе говоря, выявленное в настоящем исследовании изменение структурно-функционального состояния левых отделов сердца при лечении больных ПГТ левоти-роксином натрия можно связать с нормализацией водного баланса, а именно с уменьшением ОВЖ. Учитывая, что повышение гидрофильности интерстиция при ПГТ не ограничивается миокардом, а носит системный характер, можно предположить, что снижение сопротивления сосудов кожи после достижения эутиреоза также связано с устранением отека их стенки.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют предположить, что развитие АГ у больных ПГТ связано с увеличением объема внеклеточной жидкости, что ведет к отеку сосудистой стенки, возрастанию периферического сосудистого сопротивления и стойкому повышению АД. Разумеется, это не более чем гипотеза, требующая серьезного подтверждения результатами более масштабных и углубленных исследований.

### Вывод

Компенсация гипотиреоза сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости, толщины стенок и размера полости левого желудочка, снижением сопротивления сосудов кожи и уровня артериального давления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Kotsis V., Alevizaki M., Stabouli S. et al. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 5. — P. 993–999.
2. Dernellis J., Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 143, № 4. — P. 718–724.
3. Foley C.M., McAllister R.M., Hasser E.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 5. — P. 2061–2068.
4. Türemen E.E., Çetinarslan B., Şahin T. et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis // *Endocr. J.* — 2011. — Vol. 58, № 5. — P. 349–354.
5. Drobniak J., Ciosek J., Slotwinska D. et al. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 60, № 3. — P. 57–62.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М.: Медицина, 1999. — 234 с. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Y.V. Blood pressure monitoring: methodology aspects and clinical significance. — М.: Medicine, 1999. — 234 p. [Russian].
7. Тищенко М.И. Измерение ударного объема крови по интегральной реографии тела человека // *Физиол. журн. СССР.* — 1973. — Т. 59, № 8. — С. 1216–1224. / Tishenko M.I. Stroke volume measurement by integral reography of human body // *Physiology Journal of USSR [Fiziologicheskii Zhurnal SSSR].* — 1973. — Vol. 59, — № 8. — P. 1216–1224 [Russian].
8. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* — 1986. — Vol. 57. — P. 450–458.