

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе, его влияние на жизненный прогноз

А.Ю. Бабенко

Кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные о влиянии тиреотоксикоза на геометрию сердца, сердечно-сосудистый и жизненный прогноз, современные представления о механизмах ремоделирования миокарда при тиреотоксикозе и его характере, обратимости этих изменений. В обзоре также представлены некоторые сведения о возможности медикаментозной коррекции ремоделирования миокарда при тиреотоксикозе, мерах профилактики.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, предсердная фибрилляция, дилатация левого предсердия, предсердная экстрасистолия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование левого желудочка, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый прогноз, жизненный прогноз, ренин-ангиотензиновая система

Cardiovascular remodeling in thyrotoxicosis and its prognostic implication

A.Yu. Babenko

Resume

New data about the influence of thyrotoxicosis on the CVS, heart geometry, long-term cardiovascular prognosis and mortality, modern concept of pathogenesis of thyrotoxic myocardial remodeling, possibility of its reversal are described in present review. Also in this paper there are some data about the possibility of drug treatment of thyrotoxic myocardial remodeling and its prevention.

Key words: Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, atrial enlargement, supraventricular premature complexes, left ventricular hypertrophy, left ventricular remodeling, heart failure, cardiovascular prognosis, mortality, renin-angiotensin system

Статья поступила в редакцию: 12.09.06. и принята к печати: 15.10.06.

Изменения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе – их обратимость и влияние на нее различных факторов

До последнего времени изменениям со стороны сердца при тиреотоксикозе считались достаточно благоприятными в прогностическом плане. Это было обусловлено высокой обратимостью данных изменений при восстановлении эутиреоза [1, 2]. Между тем, их обратное развитие не всегда полноценно. По крайней мере, на гистологическом уровне в миокарде больных, перенесших тиреотоксикоз, описывают ряд необратимых изменений, таких как некроз гипертрофированных миоцитов, небольшие зоны фиброза [3, 4]. Кроме того, быстрое восстановление эутиреоза имеет место далеко не у всех больных. Согласно имеющимся исследованиям, развитие стойкой ремиссии болезни Грейвса – самой частой причины тиреотоксикоза – зависит от метода лечения. При лечении тиреостатиками (тионамидами, тиоурацилом) ремиссия развивается лишь в 32–50% случаев [5, 6]. При хирургическом вмешательстве эутиреоз обеспечивается в 80% случаев в течение 1-го года после лечения [7, 8], но в дальнейшем до 40% пациентов имеют послеоперационный гипотиреоз [8]. Гипертиреоз возобновляется у 1–5% прооперированных пациентов в первый год после лечения, и в дальнейшем частота его возникновения составляет 1% в год [9, 10]. Наиболее радикальным методом лечения тиреотоксикоза является терапия радиоактивным йодом, при которой ремиссия развивается в 85–90% случаев [8], однако вероятность развития гипотиреоза при этом

тоже наиболее высока и достигает 42–60%. В структуре использования перечисленных методов в США, Англии и Европе радиоактивный йод стоит на первом месте в лечении пациентов старше 40 лет. Однако, доступность этого метода в России в настоящее время довольно низка. Согласно литературным данным сердечно-сосудистая система именно в этой возрастной группе наиболее чувствительна к воздействию избытка тиреоидных гормонов. По данным Фрамингемского исследования даже субклинический тиреотоксикоз увеличивал частоту фибрилляции предсердий у пожилых лиц в 3 раза [11].

Тиреотоксикоз у этих лиц часто сопровождается развитием сердечной недостаточности, утяжелением течения ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ). Это ведет к резкому ограничению использования хирургического лечения в этой группе из-за высокого операционного риска. Соответственно, самая неблагоприятная с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза группа – пациенты старше 40 лет – чаще лечится консервативно (тионамидами). Аналогичная ситуация имеет место у более молодых пациентов, имеющих серьезные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы либо вследствие самого тиреотоксикоза, либо вследствие сопутствующих заболеваний. Это ведет к тому, что достаточно большое количество больных имеют рецидивирующее течение тиреотоксикоза, при котором, вероятно, формируются значимые изменения со стороны сердца, полная обратимость которых весьма сомнительна.

Против полной обратимости гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) говорят и следующие аргументы. Имеются данные, что ГЛЖ развивается и при субклиническом тиреотоксикозе [12]. Известно, что у многих больных тиреотоксикозом, особенно в случаях узловых форм токсического зоба, развитию клинического тиреотоксикоза предшествует длительный период субклинического тиреотоксикоза. С другой стороны, при начале лечения тиреотоксикоза происходит быстрая нормализация (в течение 3–6 недель) уровня периферических гормонов (трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4)), но уровень тиреотропного гормона (ТТГ) остается супрессированным в течение достаточно длительного периода времени (3–6 месяцев). Таким образом, у пациентов, имевших длительный период супрессии ТТГ, мало вероятно быстрое – через 2–3 месяца – восстановление нормальной геометрии сердца. Можно думать, что вывод о быстрой и полной обратимости ГЛЖ был сделан на основании исследования групп больных с коротким анамнезом диффузного токсического зоба (ДТЗ) или экспериментальных животных моделей, у которых также очень быстро формируется медикаментозный тиреотоксикоз.

Кроме того, имеются данные о том, что обратное развитие клеточных ядерных эффектов тиреоидных гормонов (индукция транскрипции определенных генов) требует существенно большего времени [13], чем их индукция. Таким образом, клеточные изменения могут сохраняться длительное время после восстановления эутиреоза.

Обратимость изменений геометрии сердца у больных, длительно страдающих тиреотоксикозом (собственные данные)

Чтобы уточнить, насколько обратимы изменения геометрии сердца у больных, длительно страдающих тиреотоксикозом, было проведено изучение ЭхоКГ параметров у пациентов с рецидивирующим течением заболевания. Было отобрано, по данным архива эндокринного отделения СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 27 пациентов, которые проходили лечение на отделении в период 1993–1997 г.г. с тиреотоксикозом болезни Грейвса и которым было выполнено ЭхоКГ исследование. Критериями включения в эту группу являлись: 1) Возраст 20–45 лет; 2) Доказанный тиреотоксикоз болезни Грейвса на момент первого обследования; 3) Отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ параметров; 4) Длительность заболевания не менее 5 лет; 5) Рецидивирующее течение заболевания (не менее 2-х эпизодов тиреотоксикоза, общей длительностью не менее 6 месяцев); 6)

Достижение стойкой ремиссии в дальнейшем (больные не менее 3-х лет находились в ремиссии на момент 2-го исследования)

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У 4-х человек (3 мужчин, 1 женщина) на фоне тиреотоксикоза развилась мерцательная аритмия. Только у одного из них синусовый ритм восстановился после достижения стойкой ремиссии заболевания. В 2004–2005 г.г. этим пациентам было проведено повторное ЭхоКГ исследование, при анализе результатов были обнаружены изменения следующих параметров:

- Диаметр левого предсердия (ДЛП) (норма – до 4 см)
- Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) (в норме 110 г/м² для женщин, 130 г/м² – для мужчин).
- Относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС) (в норме < 0,45)
- Время изоволюмического расслабления (ВИР) (в норме < 100 мс)

Данные сравнительного анализа ЭхоКГ приведены в таблице 2.

Как следует из представленных данных, у большинства пациентов, имевших увеличение левого предсердия, оно сохранялось спустя 5–10 лет после достижения стойкой ремиссии болезни Грейвса, а восстановление нормальной массы миокарда левого желудочка произошло лишь у небольшого процента больных, у большинства оно также сохранялось. Средняя масса миокарда ЛЖ не уменьшилась при динамическом исследовании, а средний диаметр левого предсердия стал даже несколько больше, хотя различия недостоверны.

Таким образом, складывается впечатление, что патологические изменения геометрии сердца, развивающиеся на фоне тиреотоксикоза, далеко не всегда восстанавливаются спонтанно после достижения эутиреоза даже у молодых пациентов. Это свидетельствует о необходимости усиления терапии, ее коррекции, направленной на уменьшение и по возможности предотвращение патологического ремоделирования миокарда у больных с тиреотоксикозом.

Влияние ремоделирования сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе на жизненный прогноз

В ряде исследований отмечалось, что даже при радикальном лечении, смертность людей, имевших тиреотоксикоз в анамнезе, остается выше, чем в популяции [14]. В основном, увеличение смертности обусловлено развитием сердечно-сосудистых событий [15, 16, 17, 18]. Так, сердечно-сосудистая смертность (гипертензия, клапанные болезни, нарушения ритма, сердечная недостаточность, в меньшей степени – ИБС) увеличилась в этой когорте в 1,2 раза и церебро-васкулярная – в 1,4

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

Больные, количество, соотношение мужчин/женщин	Возраст, годы	Длительность заболевания с момента диагноза, длительность тиреотоксикоза, месяцы	ЧСС, уд/мин	АД мм.рт.ст
1-е obsl N=27 (5 22)	35,9± 1,89	43,2±15,4(ти-реотоксикоз – 17,6± 4,62)	102,3± 3,2	126,9± 3,31/ 74,4±1,7
2-е obsl N=27 (5 22)	43,7± 1,58		74,8±1,68	117,7± 2,95/ 71,3±1,76

ДИНАМИКА ЭХОКГ ПАРАМЕТРОВ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

	Относительная толщина стенок левого желудочка	Индекс массы ЛЖ, г/м ²	% больных с гипертрофией ЛЖ	Диаметр левого предсердия, мм	% больных с дилатацией левого предсердия
1-е обследо-вание	0,38±0,017	102,6±6,3	37	4,2±0,16	55,6
2-е обследо-вания	0,37±0,012	102,9±9,4	29	4,2±0,17	51,9
p	нд	нд	0,1	нд	нд

раза по сравнению с популяцией [14, 15]. Другие исследователи не обнаружили увеличения смертности от каких либо причин, но выявили увеличение распространенности предсердных аритмий [19]. В исследованиях, обнаруживших повышенную летальность, изучали больных, пролеченных радиоактивным йодом. Можно было бы предположить, что повышенная смертность связана с этим методом лечения, но проведенные ранее исследования [20], сравнивавшие отдаленную летальность у пациентов, пролеченных от тиреотоксикоза различными методами, не выявили существенных различий по сердечно-сосудистой смертности после согласования по возрасту. Разногласия между данными Flynn R и соавт. (2005[19]) и результатами Osman F и соавт. (2002, [14]) могут объясняться тем, что первое исследование носило популяционный характер и, в отличие от исследования F Osman, в него включали больных более широкого диапазона по возрасту, тяжести заболевания, наличию сопутствующей патологии. Osman F и соавт.(2002) анализировали смертность среди пациентов, пролеченных радиоактивным йодом. Особенности контингента, направляемого на лечение радиоактивным йодом, является пожилой возраст и, как правило, наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) (или изменений со стороны сердца, вызванных тиреотоксикозом). Наиболее высокая летальность в исследовании Osman F была в 1-й год после лечения. Этот факт вероятно объясняется тем, что у части больных в этот период развивается тиреотоксикоз «утечки» (радиационный тиреоидит). Однако, в 10-летнем когортном исследовании Parle J и соавт. (2001)[21] обнаружили повышение сердечно-сосудистой смертности у больных субклиническим тиреотоксикозом, не получавших никакой терапии. Эти результаты, во-первых, также опровергают предположение о том, что повышение смертности обусловлено воздействием радиоактивного йода, во-вторых, свидетельствуют о том, что даже минимальное нарушение функции щитовидной железы у людей старшего возраста может ухудшать жизненный прогноз. Результаты исследования AR. Carrola, LP. Fried, AM. Arnold [22] подтвердили ассоциацию между субклиническим гипертиреозом и развитием предсердной фибрилляции (ПФ), отмеченную также и в работе C.T. Sawin, A. Geller, P.A. Wolf [23], но не выявили связи нераспознанного субклинического гипертиреоза с другими сердечно-сосудистыми нарушениями или летальностью.

Таким образом, все авторы сходятся во мнении, что тиреотоксикоз любого генеза и выраженности ухудшает прогноз по предсердным аритмиям, но результаты о влиянии его на сердечно-сосудистую летальность противоречивы. Между тем, предсердная фибрилляция

сама по себе может ухудшать жизненный прогноз, приводя к тромбо-эмболическим эксцессам и развитию сердечной недостаточности. Это позволяет предполагать, что тиреотоксикоз действительно может ухудшать жизненный прогноз, но, вероятно, лишь у тех пациентов, у которых произошло развитие необратимых изменений со стороны сердца в период тиреотоксикоза. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения этого предположения.

Ремоделирование предсердий при тиреотоксикозе, предсердная фибрилляция, механизмы ее развития и роль в сердечно-сосудистом прогнозе

Наиболее вероятной причиной ухудшения жизненного прогноза у больных, перенесших тиреотоксикоз, может быть изменение геометрии сердца. Самыми актуальными, по результатам имеющихся исследований, являются изменения левого предсердия.

В исследовании Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K. и соавт. (1989) [24] продемонстрировано, что размер левого предсердия остается увеличенным у 7 % пациентов моложе 40 лет (без фибрилляции предсердий (ФП)), у 2 % больных старше 40 лет без ФП и у 94 % пациентов старше 40 лет с ФП, достигших эутиреоза. При этом между степенью увеличения левого предсердия и частотой развития ФП была отмечена достоверная положительная корреляция. У 21 % пациентов этой группы имелась ФП. Однако она встречалась, как уже отмечено, только у пациентов старше 40 лет и в этой возрастной группе ФП имели 31 % пациентов. В исследовании Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. [25], было показано, что у 38% больных с тиреотоксикозом, у которых на фоне данного состояния развилась ФП, она сохранилась в постоянной форме после установления стойкого эутиреоза.

В исследовании Dunn M., Alexander J., de Silva R., Hildner F. (1989) [26] продемонстрировано, что ФП у больных с тиреотоксикозом ассоциируется с гораздо более высокой частотой тромбоэмболических осложнений, чем у больных с ФП не тиреотоксического генеза. При этом большая часть эмболий при тиреотоксической ФП происходит в сосудах головного мозга и развивается довольно рано после дебюта болезни [27]. Эти данные согласуются с приведенными выше данными, демонстрирующими наиболее высокую смертность от церебрально-васкулярных причин среди пациентов, пролеченных от тиреотоксикоза. В настоящее время не существует достаточно обоснованных объяснений этому явлению. Однако в последние годы появились работы, посвященные нарушению эндотелиальной функции, в частности повышению тромбогенной активности эндотелия [28, 29] и уровня фибриногена в плазме [30] при тиреоток-

сикозе. Возможно, именно эти изменения способствуют повышению тромбогенеза при тиреотоксикозе. Между тем, в настоящее время не разработаны четкие рекомендации по показаниям и противопоказаниям к антикоагулянтной терапии при ФП у больных тиреотоксикозом и соотношение риск/польза такой терапии остается не установленным. Показано, что восстановление синусового ритма, как правило, происходит в первые 3 месяца после установления эутиреоза. Если в указанные сроки восстановления синусового ритма не произошло, следует прибегнуть к попытке электроимпульсной терапии [25, 26].

Предсердная экстрасистолия, которая, как известно, является предиктором ФП, также встречается с более высокой частотой при тиреотоксикозе [31, 32]. Osman F., Daykin J., Sheppard M. [33] обнаружили, что даже после установления стойкого эутиреоза, частота предсердной экстрасистолии остается выше, чем у здоровых субъектов.

Частота желудочковых нарушений ритма у больных с тиреотоксикозом не отличается от таковой в популяции соответствующего возраста [32, 33].

Различие между распространенностью аритмий, возникающих в предсердиях и желудочках, может быть следствием различия в их чувствительности к эффектам гормонов щитовидной железы [35]. Golf S., Lovstad R., Hansson V. [34] нашли, что плотность бета-адренорецепторов в правом предсердии более чем в два раза выше, чем в левом желудочке. Распределение различных подтипов бета-адренорецепторов в предсердиях и желудочках также различаются. Так, Stiles G., Taylor S., Lefkowitz R. [36] нашли, что плотность рецепторов подтипа β_2 в правом предсердии приблизительно в 2 раза выше, чем в левом желудочке. Экспрессия генов различных калиевых каналов также отличается, в частности, экспрессия гена $Kv1.5$, индуцируемая трийодтироном, при тиреотоксикозе на 30% выше в предсердиях, чем в желудочках [13].

Ремоделирование левого желудочка, гипертрофия левого желудочка – механизмы развития, влияние на сердечно-сосудистый прогноз

Еще одним распространенным изменением со стороны сердечно-сосудистой системы, которое может служить причиной повышения кардиоваскулярной летальности у больных с тиреотоксикозом, является гипертрофия желудочков сердца [37]. За последние годы представление о тиреотоксической гипертрофии миокарда желудочков претерпело существенные изменения. Первоначально представление о ней было сформировано, как об индуцированной тахикардией гипертрофии, дающей хорошую обратную динамику на фоне устранения тахикардии бета-блокаторами [1, 38]. Это послужило причиной формирования представлений о тиреотоксикозе, как заболевания, характеризующемся повышенной активностью симпатно-адреналовой системы (САС). Однако, исследования, в которых изучалась концентрация катехоламинов в крови у больных тиреотоксикозом, не подтвердили этого предположения [39]. Между тем, дальнейшие исследования показали, что при введении экзогенных катехоламинов больным тиреотоксикозом, у них развиваются более выраженные сердечно-сосуди-

стые реакции (повышение ЧСС, АД), чем у эутиреоидных людей [39, 40]. Это привело к предположению об изменении чувствительности к катехоламинам у больных тиреотоксикозом. Между тем, более поздние исследования, изучавшие реакции типа частоты сердечных сокращений или сократительной способности миокарда на экзогенно вводимые катехоламины, не обнаружили убедительных признаков более низкого порога чувствительности при тиреотоксикозе. Исследования на подопытных животных и человекообразных обезьянах подтвердили, что метаболическая и гемодинамическая чувствительность к экзогенным катехоламинам неизменна при экспериментальном гипертиреозе. В попытке разрешить несоответствие между яркой симпатно-адреналовой симптоматикой и указанными данными, была изучена плотность миокардиальных [41, 42] и почечных [41] бета-адренергических рецепторов у крыс с гипертиреозом. В этих работах было показано, что в сердце и почках при гипертиреозе содержится значительно большее количество бета-адренергических рецепторов по сравнению с эутиреоидными животными [41, 42]. Другие авторы не нашли никаких изменений в количестве бета-адренорецепторов при экспериментальном гипертиреозе [43, 44]. В ряде работ, как уже отмечено выше [13, 34, 35, 36], обнаружено увеличение плотности бета-рецепторов в предсердиях, но не в желудочках сердца. Таким образом, вопрос о том, связан ли гипертиреоз с увеличенной плотностью β -адренорецепторов в миокарде желудочков, остается не до конца изученным. Между тем, в исследованиях последних лет установлен характер действия тиреоидных гормонов на экспрессию ряда генов в кардиомиоците. В частности, было установлено, что под воздействием трийодтиронина увеличивается экспрессия гена бета1-адренорецептора в кардиомиоцитах [45]. Эти данные предполагают, что увеличение бета-адренергической активности может быть результатом прямого действия тиреоидных гормонов на генную экспрессию бета-адренорецепторов.

Исследования последних лет, проведенные на животных моделях и пациентах с субклиническим тиреотоксикозом [46] показали, что ГЛЖ при этих состояниях развивается и в отсутствии тахикардии и увеличения работы сердца (сократимости). Эти данные, вместе с многочисленными исследованиями, прояснившими механизмы действия тиреоидных гормонов на кардиомицит на геномном и негеномном уровне [45, 47], заставили прийти к выводу о том, что функциональные изменения в работе сердца и изменения геометрии обусловлены прямым действием тиреоидных гормонов на кардиомиоцит на клеточном уровне. Еще одно важное изменение во взглядах на патофизиологию сердечно-сосудистого ремоделирования при тиреотоксикозе в последние годы – установление последовательности вовлечения различных звеньев гемодинамической системы в патологический процесс. В работах, изучающих субклинический и экспериментальный тиреотоксикоз с четко фиксированным моментом его развития, продемонстрировано, что первичными являются изменения в сосудистой резистентности. Именно снижение периферического сопротивления, существенно повышая нагрузку объемом, является мощным фактором повышения функциональной активности сердца, приводящим к разви-

тию изменений со стороны сердца (повышение сократимости и работы сердца, увеличение ЧСС). Несомненно и прямое действие тиреоидных гормонов на экспрессию генов сократительных белков, в частности тяжелой цепи α -миозина и ионных каналов, обеспечивающих деполяризацию мембран (SRCa^{2+} -АТФ-аза, GTP-регуляторный протеин, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФ-аза, калиевые каналы ($\text{Kv}1.5$; $\text{Kv}4.2$; $\text{Kv}4.3$)) [45].

Таким образом, тахикардия при тиреотоксикозе вызвана комбинацией более быстрой диастолической деполяризации и укорочения потенциала действия клеток синусового узла под действием тиреоидных гормонов и повышенной нагрузки объемом. Рефракционный период предсердных клеток также сокращен, что может объяснять повышенную частоту предсердной фибрилляции.

В генезе снижения периферической резистентности, повышения объема циркулирующей крови (ОЦК) большое значение придается активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [47, 48, 49]. Согласно имеющимся данным, плазменная активность ренина (ПАР) и плазменные уровни ангиотензиногена, ангиотензина и альдостерона непосредственно связаны с плазменными уровнями гормонов щитовидной железы [50, 51, 52]. Кроме того, на животных моделях показано, что лечение трийодтиронином увеличивает плотность рецепторов ангиотензина в почке, печени и обоих желудочках сердца [50, 53]. Изменение активности РАС при дисфункции щитовидной железы может быть частично опосредовано изменениями в бета-адренергической активности. Так, сообщалось, что при экспериментальном гипертиреозе корковое вещество почки имеет увеличенное количество бета-адренергических рецепторов [41], и известно, что бета-адренергическая активация увеличивает [55], а бета-адренергическое торможение уменьшает [56] ПАР. Этим данным противоречат результаты Н. Kobori, А. Ichihara, Н. Suzuki и соавт. [57], которые продемонстрировали, что при тиреотоксикозе повышение активности РАС происходит без участия САС. Острая блокада РАС заметно уменьшает артериальное давление и улучшает почечную гемодинамику у гипертензивных крыс с гипертиреозом [58]. Увеличение кровяного давления при гипертиреозе связывают с увеличенным функциональным состоянием сердца, вторичным по отношению к повышенному ударному объему и увеличенной частоте сердечных сокращений. В эксперименте на животных, назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприла предотвращает артериальную гипертензию, индуцированную тироксином [59]. Эти результаты указывают, что РАС играет важную роль в увеличении АД и почечных нарушениях при гипертиреозе. Тот факт, что крысы с гипертиреозом, получавшие каптоприл, имели нормальное кровяное давление с увеличенной частотой сердечных сокращений [59] и сократимостью левого желудочка, свидетельствует о том, что увеличенное функциональное состояние сердца не является главным фактором, ответственным за развитие артериальной гипертензии при гипертиреозе, и роль РАС в ее развитии более значима. В эксперименте, назначение ИАПФ (цилазаприл) [60] и блокаторов рецепторов ангиотензина 2 (валсар-

тан) [48] приводит к обратному развитию ГЛЖ, несмотря на сохранение повышенной частоты сердечных сокращений. В ряде работ отмечено большое значение в развитии ГЛЖ локальной активации РАС в миокарде, повышение в нем мРНК АПФ [54, 61] и показана максимальная эффективность ИАПФ с высокой аффинностью к рецепторам АПФ в миокарде. Все указанные исследования выполнялись на животных моделях. Влияние ИАПФ на сердечно-сосудистую систему у людей с тиреотоксикозом практически не изучено.

Исходя из вышеизложенного, представляется весьма перспективным добавление к терапии пациентов, длительно страдающих тиреотоксикозом, ИАПФ. Эти препараты хорошо зарекомендовали себя в кардиологической практике, эффективно уменьшая ГЛЖ и патологическое ремоделирование миокарда у больных с ГБ, ИБС. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что среди препаратов, используемых в лечении данных заболеваний, эффективность в плане снижения массы ЛЖ максимальна у ИАПФ, что объясняется их способностью к уменьшению активности как ренин-ангиотензиновой системы, так и перmissive антиадренергическим действием. Учитывая, что у больных с тиреотоксикозом также имеет место как повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, так и повышение симпатoadреналовой активности, можно предполагать, что использование ИАПФ у больных с тиреотоксикозом болезни Грейвса может быть полезным в уменьшении патологического ремоделирования миокарда.

Важной точкой приложения для терапии этими препаратами могут стать: 1) лечение ГЛЖ у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, не имеющих тахикардии, либо у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, имеющих противопоказания к назначению β -адреноблокаторов;

2) лечение ГЛЖ у больных ДТЗ и узловыми формами токсического зоба, у которых при установлении стойкого эутиреоза не произошло полного обратного развития ГЛЖ.

С целью оценки влияния ИАПФ на ремоделирование миокарда при тиреотоксикозе, нами было выполнено обследование 56 больных с тиреотоксикозом болезни Грейвса, отвечающих следующим критериям:

1) Возраст 20–45 лет; 2) Доказанный тиреотоксикоз болезни Грейвса на момент первого обследования; 3) Отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ параметров; 4) Отсутствие гипотонии; 5) Согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам были выполнены следующие обследования:

- Оценка функции щитовидной железы (свободный трийодтиронин (Т3 св.), свободный тироксин (Т4 св.), тиреотропный гормон (ТТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, по необходимости захват йода-123, сцинтиграфия)

- ЭКГ
- ЭхоКГ по стандартной методике

По результатам ЭхоКГ определялся тип геометрии ЛЖ (по классификации G. Ganau, 1992 г.):

- НГ – нормальная геометрия ЛЖ

- КР – концентрическое ремоделирование ЛЖ
- КГ – концентрическая гипертрофия ЛЖ
- ЭГ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ

В исследование было включено 56 пациентов с тиреотоксикозом болезни Грейвса, средний возраст **41,7±1,03 года, 10 мужчин и 46 женщин. Средний уровень АД составил 123,1±2,92/ 73,9 ± 1,57 мм.рт.ст., ЧСС – 100,8± 2,49 уд/мин. Средний уровень тиреоидных гормонов до начала лечения: св.Т3 – 14,8 ±2,4 пмоль/л (норма 2,23–5,38 пмоль/л), св.Т4 – 34,2± 3,83 пмоль/л (норма 9,8–22,4 пмоль/л).**

Дизайн исследования:

1-е обследование проводилось до начала терапии

После 1-го обследования больные были рандомизированы на 2 группы:

1-я группа (n=36) получала стандартную терапию мерказолилом+бета-адреноблокаторы в первые 3 недели;

2-я группа (n=20) помимо указанной терапии получала эналаприл в дозе 5 мг в сутки

2-е обследование проводилось через год на фоне терапии

Динамика ЭхоКГ-показателей в обследуемых группах через год от начала терапии представлена в таблице 3.

Как следует из представленных данных, добавление ИАПФ к терапии больных тиреотоксикозом существенно улучшало обратимость изменений геометрии сердца при данной патологии. У больных, получавших ИАПФ, отмечалось достоверное уменьшение ОТС ЛЖ и ИМЛЖ по сравнению с группой, не получавших ИАПФ. В этой группе уменьшился как процент боль-

ных, имевших ГЛЖ, по сравнению с исходным, так и доля прогностически неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда - КГ (таблица 4). Среди больных, не получавших ИАПФ, напротив, процент больных имевших ГЛЖ, в том числе КГ, увеличился. Диаметр ЛП достоверно не изменился у больных, получавших ИАПФ, хотя имеется тенденция к его уменьшению. В группе больных, не получавших ИАПФ, диаметр ЛП достоверно увеличился, превысив нормальные значения, и увеличился процент больных с ДЛП. В группе, получавшей ИАПФ, процент больных, имевших ДЛП уменьшился. ВИР уменьшилось по сравнению с исходным в обеих группах, но только в группе больных, получавших ИАПФ, различия носили достоверный характер.

Таким образом, добавление ИАПФ к терапии больных тиреотоксикозом представляется достаточно перспективным.

В то же время следует подчеркнуть, что приоритетным направлением профилактики тиреотоксической кардиомиопатии было и остается как можно более раннее выявление тиреотоксикоза и быстрое полное его излечение. Во всех международных рекомендациях четко обозначена необходимость выполнения максимально радикальных вмешательств (хирургическое лечение или терапия радиоактивным йодом), в случае, если ремиссия не развилась после 2-х летнего курса консервативной терапии или если после завершения такого курса спустя какое-то время вновь развился тиреотоксикоз. Для обеспечения радикального устранения тиреотоксикоза у лиц, имеющих высокий операционный риск, необходимо обеспечить высокую доступность терапии радиоактивным йодом во всех регионах России.

ВЛИЯНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ В ТЕРАПИЮ ИАПФ НА ЭХОКГ ПАРАМЕТРЫ

Таблица 3

	ОТС, мм	ИМЛЖ, г/м2	% больных с ГЛЖ	Диаметр ЛП, мм	% больных с дилатацией ЛП	ВИР, мс
1) 1 обследование (до лечения)	0,39±0,01	108,1±4,45	36,5	4,09±0,1	49,5	99±2,8
2) 2 обследование (через год терапии) – 1 группа (без ИАПФ)	0,38±0,01	111,7±5,4	44,4	4,32±0,11	52,8	95,5±3,02
3) 2 обследование (через год терапии) – 2 группа (с ИАПФ)	0,36±0,01	96,8±5,48	30	4,09±0,14	45	93±3,01
P1–2	Нд	нд		0,5		нд
P1–3	0,1	0,05		нд		0,1

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГЕОМЕТРИИ ЛЖ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ТЕРАПИЮ ИАПФ

Таблица 4

	% больных с нормальной геометрией	% больных с эксцентрической гипертрофией ЛЖ	% больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ	% больных с концентрической гипертрофией ЛЖ
1 обследование (до лечения), n=56	59,5	24,5	2,8	13,2
2 обследование – 1 группа (без ИАПФ), n=36	52,8	30,6	2,8	13,8
2 обследование – 2 группа (с ИАПФ), n=20	60	30	0	10

Литература

1. Klein I. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: time course of development and inhibition by propranolol. *Endocrinology* 1988 123 203–210
2. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:146–50
3. Proskey AJ, Saksena F, Towne WD 1971, Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis. *Chest* 72:109–113
4. Ortmann C, Pfeiffer H, Du Chesne A, Brinkmann B Inflammation of the cardiac conduction system in a case of hyperthyroidism. *Int J Legal Med* 1999 112:271–274
5. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH and Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol 76, 1516–1521, 1993
6. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA and Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*, Vol 153, Issue 4, 489–498, 2005
7. Bradley EL III, DiGirolamo M, Tarcan Y.,1980, Modified subtotal thyroidectomy in the management of Graves' disease. *Surgery.* 1980;87:623–9.
8. Franklyn J.A.,Daykin J., Drole Z., Farmer M, Sheppard MC Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods.*Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 Jan;34(1):71–6.
9. Sugrue D, McEvoy M, Feely J, Drury MI. Hyperthyroidism in the land of Graves: results of treatment by surgery, radioiodine and carbimazole in 837 cases. *Q J Med* 1980;193:51–61.
10. Cusick EL, Krukowski ZH, Matheson NA, Outcome of surgery for Graves' disease reexamined. *Br J Surg* 1987;74:780–3.
11. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger A J., Baker E, Bacharach P, Wilson P, Benjamin EJ., and D'Agostino RB. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons *NEJM* V 331:1249–1252, Nov, N19
12. Biondi B, Palmieri E, Lombardi G, Fazio S 2002 Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137:904–914
13. Ojamaa K, Sabet A, Klein I, Kenessey A, Shenoy R. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999 140 3170–3176
14. Osman F, Gammage M D., Sheppard M C.and Franklyn J A. Cardiac Dysrhythmias and Thyroid Dysfunction – The Hidden Menace? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 87, No. 3 963–967
15. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P, Mortality after the Treatment of Hyperthyroidism with Radioactive Iodine *NEJM* V 338:712–718, March 12, 1998, N 11
16. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC. Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism *JAMA.* 2005;294 №1 :c.71–80
17. Ladenson PW 1993 Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new. *J Clin Endocrinol Metab* 77:332–333 (Editorial)
18. Parker JLW, Lawson DH 1973, Death from thyrotoxicosis. *Lancet* 2:894–896
19. Flynn R.W.V, MacDonald T.M., Jung R.T., Morris A.D. and Leese G. P. Mortality and Vascular Outcomes in Patients Treated for Thyroid Dysfunction J. of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 91, No. 6 2159–2164, 2006
20. Hoffman, D.A., McConahey W.M., Diamondand E.L, Kurland L.T. Mortality in women treated for hyperthyroidism. *Am J Epidemiol* 1982 ;115:243–54.
21. Parle J, Maisonneuve P, Sheppard M, Boyle P, Franklyn J 2001 A single low serum thyrotrophin (TSH) concentration predicts increased all-cause and cardiovascular mortality in older persons in the community: a 10-year cohort study. *Lancet* 358:861–865
22. Cappola, AR.,Fried LP.,Arnold AM.,Danese MD, Kuller LH., Burke GL., Tracy RP., Ladenson PW., Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA.* 2006;295:1033–1041
23. Sawin C, Geller A, Wolf P, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB 1994 Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331:1249–1252
24. Iwasaki T, Naka M, Hiramatsu K, Yamada T, Niwa A, Aizawa T, Murakami M, Ishihara M, Miyahara Y. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *Cardiology.* 1989;76(1):10–7
25. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med.* 1982;72:903–6
26. Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 1989;95(2 Suppl):118S–127S.
27. Presti C, Hart R 1989 Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am Heart J* 117:976–977
28. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid.* 2003 Jun;13(6):517–21.
29. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, Vischer UM, de Meyer PH, Pijl H, Cohen AF Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol *Thyroid.* 2001 Feb;11(2):153–60. .
30. Durr M., Robinson D M., Wallaschofski H., Schwahn C., John U, Felix S B. and Völzke H. Low Serum Thyrotropin Is Associated with High Plasma Fibrinogen 2006 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 91, No. 2 530–534
31. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J 1998 Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339:659–666
32. Von Olshausen K, Bischoff S, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer J, Meyer J 1989 Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 63:930–933
33. Osman F, Daykin J, Sheppard M, Franklyn J, Gammage M 2000 Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis-the explanation for excess vascular mortality. *J Endocrinol* 164:P321
34. Golf S, Lovstad R, Hansson V 1985 Beta-adrenoceptor density and relative number of beta-adrenoceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ventricular, and right ventricular myocard. *Cardiovasc Res* 19:636–641
35. Zhao X.-S., Gallardo T. D., Lin L., Schageman J. J., and Shohet R. V. Transcriptional mapping and genomic analysis of the cardiac atria and ventricles *Physiol Genomics*, December 26, 2002; 12(1): 53–60.
36. Stiles G, Taylor S, Lefkowitz R 1983 cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci* 33:467–473
37. Durr M., Wolff B, Robinson D M., John U, Lüdemann J, Meng W.,Felix S B and Völzke H. The Association of Thyroid Function with Cardiac Mass and Left Ventricular Hypertrophy *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 90, No. 2 673–677
38. Kapitola J & Vilimovskó D, 1981, Inhibition of the early circulatory effects of triiodothyronine in rats by propranolol. *Physiol Bohemoslov* 30:347–351

39. Levey GS & Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *American Journal of Medicine* 1990 88 642–646
40. Levey GS. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart. *American Journal of Medicine* 1971 50 413–420
41. Haro JM, Sabio JM & Vargas F. Renal and cardiac beta-adrenoceptors in thyroxine-treated rats. *Journal of Endocrinological Investigation* 1992 15 605–608
42. Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM, Hathaway DR & Besch HR Jr. Thyroid hormone regulation of β -adrenergic receptor number. *Journal of Biological Chemistry* 1977 252 2787–2789
43. Polikar R, Kennedy B, Ziegler M, O'Connor T, Smith J & Nicod P. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine- β -hydroxylase and chromogranin A in hypothyroid patients before and following replacement therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 70 277–281
44. Bilezikian JP & Loeb JN. Mechanisms of altered beta-adrenergic responsiveness in the hyperthyroid and hypothyroid turkey erythrocyte. *Life Science* 1982 30 663–674
45. Klein I., Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System *NEJM* 2001, V 344:501–509, фев 15, N 7
46. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, Daykin J, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 1996; 75:363–368
47. Kahaly GJ and Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocr. Rev.*, August 1, 2005; 26(5): 704–728
48. Basset A, Blanc J, Messas E, Hagege A, Elghozi JL, 2001, Renin-angiotensin system contribution to cardiac hypertrophy in experimental hyperthyroidism: an echocardiographic study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001 Feb;37(2):163–72
49. Hu L.W., Benvenuti L.A., Liberti E.A., Carneiro-Ramos M.S., and Barreto-Chaves M.L.M. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, December 1, 2003; 285(6): R1473–1480.
50. Vargas F., Moreno J. M., Rodriguez-Gomez I., Wangenstein R., Osuna A., Alvarez-Guerra M., and Garcia-Estan J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur. J. Endocrinol.*, February 1, 2006; 154(2): 197–212.
51. Marchant C, Brown L & Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1993 22 449–455
52. Ganong WF. Thyroid hormones and renin secretion. *Life Science* 1982 30 577–584
53. Jimenez E, Montiel M, Narváez JA & Morel M. Effects of hyper- and hypothyroidism on the basal levels of angiotensin I and kinetic parameters of renin-angiotensin system in male rats. *Revista Española de Fisiología* 1982 38 149–154
54. Lear W., Ruzicka M. and Leenen F. H. ACE inhibitors and cardiac ACE mRNA in volume overload-induced cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 273: H641–H646, 1997
55. Churchill PC, Churchill MC & McDonald FD. Evidence that β -adrenoceptor activation mediates isoproterenol-stimulated renin secretion in the rat. *Endocrinology* 1983 113 687–692
56. Atlas SA, Sealey JE, Larag JH & Moon C. Plasma renin and 'prorenin' in essential hypertension during sodium depletion, beta-blockade and reduced arterial pressure. *Lancet* 1977 785–789
57. Kobori H, Ichihara A, Suzuki H, Miyashita Y, Hayashi M, and Saruta T. Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 272: E227–E232, 1997
58. Garcia-Estáñ J, Atucha N, Quesada T & Vargas F. Involvement of the renin-angiotensin system in the reduced pressure-natriuresis response of hyperthyroid rats. *American Journal of Physiology* 1995 268 E897–E901
59. Garcia del Rho C, Moreno MRR, Osuna A, Luna JD, Garcia-Estáñ J & Vargas F. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. *European Journal of Endocrinology* 1997
60. Asahi T, Shimabukuro M, Oshiro Y, Yoshida H, Takasu N, Cilazapril prevents cardiac hypertrophy and postischemic myocardial dysfunction in hyperthyroid rats. *Thyroid*. 2001 Nov;11(11):1009–15.
61. Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y., Hayashi M. and Saruta T. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Endocrinology*, 1999, Vol 160, Issue 1, 43–47