

УДК 616.127-007.17:616.441-085

СООТНОШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ОКСИДА АЗОТА НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ**Н.Ю. Онюшкина, Т.И. Родионова,**

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Росздрава

Онюшкина Наталья Юрьевна – e-mail: onatalya@inbox.ru

Анализировались соотношения между результатами лечения тиреотоксической миокардиодистрофии и изменением уровней Т₃, свободного Т₄ и ТТГ, оксида азота на фоне проводимой терапии. Обследовано 46 больных диффузным токсическим зобом, преимущественно женщин, в возрасте 34,8±3,9 года. Определялось содержание Т₃, свободного Т₄ и ТТГ в сыворотке крови и оксида азота в моче через каждые две недели лечения. Установлено, что при конечных неудовлетворительных результатах лечения содержание оксида азота в первые две недели возрастает на 15% и менее, при хороших – более, чем на 40%. Разработанные в ходе исследования количественные критерии оценки тяжести состояния больных тиреотоксической миокардиодистрофией позволяют объективно отслеживать результаты лечения, что позволит своевременно вносить изменения в тактику проводимой терапии, сравнивать различные методы лечения, независимо от тяжести состояния больного перед его началом.

Ключевые слова: тиреотоксическая миокардиодистрофия, оценка качества лечения, влияние оксида азота.

The ratio of treatment results of thyrotoxic myocardiodystrophy and changes in T₃ levels, free T₄, thyrotropic hormone (TTH), and nitric oxide against a background of the carried out therapy are analyzed. 46 patients with diffusive toxic goitre, predominantly women aged 34,8±3,9 were examined. Every two weeks the content of T₃, free T₄ and TTH in blood serum and nitric oxide in urine were determined. It was revealed, that nitric oxide content in the first two weeks increases 15% and less under the unsatisfactory final treatment results, and more than 40% under the good final results. The quantitative criteria of evaluation of patients' severity status developed in the research allow tracing objectively the treatment results, which permit to change in proper time the therapy tactics, to compare different treatment methods independently of the patient's severity status before treating.

Key words: thyrotoxic myocardiodystrophy, evaluation of treatment quality, nitric oxide influence.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) относится к наиболее распространенным заболеваниям эндокринной системы. Действие избытка гормонов щитовидной железы при данной патологии приводит к поражению практически всех органов и прежде всего сердечно-сосудистой системы [1, 2].

У большинства пациентов изменения со стороны сердечно-сосудистой системы обратимы на фоне тиреостатической

терапии. Однако у ряда больных даже при достижении эутириоза могут сохраняться мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, нарушения реполяризации желудочков и т. д. [1, 3]. Причины низкой эффективности проводимой терапии у отдельных больных токсическим зобом остаются не совсем понятными и требуют дальнейшего анализа.

В рамках данной проблемы значительный интерес представляет оксид азота. Оксид азота участвует в реализации

многих важнейших физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, регуляция тонуса гладких мышц [4, 5]. Важно отметить, что уровень Т4 у больных диффузным токсическим зобом имеет обратную корреляцию с содержанием оксида азота, что может оказывать определенное влияние на результаты проводимой терапии, а выраженность этого влияния в полной мере не изучена [6, 7].

Цель исследования

Сопоставить результаты лечения тиреотоксической миокардиодистрофии с изменением уровня тиреоидных гормонов и оксида азота на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы

Обследовано 46 больных с тяжелой формой ДТЗ, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении 9-й Городской больницы г. Саратова. Пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией были исключены из исследования. Средний возраст преимущественно женщин составил $34,8 \pm 3,9$ года. У всех больных, включенных в исследование, на фоне тяжелой формы ДТЗ регистрировались признаки тиреотоксической миокардиодистрофии. В ходе наблюдения методом иммуноферментного анализа определялись уровни Т3, свТ4, ТТГ. Количественное определение оксида азота в моче производилось спектрофотометрическим методом, основанным на изменении интенсивности окраски азотистого соединения, образующегося при реакции нитратов с альфа-нафтиламином и сульфаминовой кислотой (реактив Грисса). Все пациенты получали стандартную тиреостатическую терапию, включающую тиамазол, β -адреноблокаторы, седативные препараты у части больных. Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statgraphics 3.0 (Manugraphics Inc. USA, 1988).

Результаты исследования

Остановившись на сравнительной оценке результатов лечения тиреотоксической миокардиодистрофии, следует отметить, что она сама по себе представляет сложную клиническую задачу. Это обусловлено тем, что данная патология характеризуется многообразием клинических проявлений и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В тех случаях, когда после достижения эутиреоза исчезают все признаки миокардиодистрофии, можно говорить о хороших результатах лечения. В то же время, если признаки миокардиодистрофии частично сохраняются, требуется разработка количественного подхода к оценке промежуточных и конечных результатов лечения. В связи с указанным, нами была предпринята попытка разработки количественных методов оценки результатов лечения тиреотоксической миокардиодистрофии. Указанная задача решалась следующим образом. Перед началом лечения был произведен анализ встречаемости клинических симптомов тиреотоксической миокардиодистрофии среди находившихся под наблюдением больных ДТЗ (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Частота встречаемости клинических симптомов тиреотоксической миокардиодистрофии перед началом лечения

Анализируемый показатель	Частота встречаемости
Тахикардия	96,7
Диспноэ	81,2
Стенокардитические боли	4,1
Кардиалгии	12,8
Гипертрофия левого желудочка	31,2
Гипертрофия правого желудочка	3,8
Симптомы сердечной недостаточности	15,6
Постоянно мерцательная аритмия	13,8
Пароксизмальная мерцательная аритмия	3,3
Трепетание предсердий	2,8
Желудочковая экстрасистолия	6,1
Наджелудочковая экстрасистолия	3,4
Блокада правой ножки пучка Гиса	10,8
Повышение систолического АД	44,4
Повышение диастолического АД	6,1
Синдром ранней реполяризации	16,1
Некоронагенный некроз миокарда	1,8
Ускорение антривентрикулярной проводимости	8,1

Суммируя представленные в таблице данные частоты встречаемости симптомов в виде вероятностных значений при условии $100\% = 1$, среднюю суммарную тяжесть миокардиодистрофии можно оценить величиной, равной 3,62 усл. ед. Используя вероятностные значения встречаемости отдельных симптомов в качестве весовых значений признака, суммарную тяжесть миокардиодистрофии можно рассчитать по формуле 1:

$$S_n = \sum_{i=1}^n x_i \quad (1)$$

где S_n – суммарная выраженность миокардиодистрофии; n – количество симптомов, x_i – весовые значения симптома.

Используя указанный подход, можно вычислить суммарную степень снижения выраженности клинических проявлений тиреотоксической миокардиодистрофии на любом этапе лечения по формуле 2:

$$F_s = \frac{\sum_{i=1}^n x_i - \sum_{j=1}^m x_j}{\sum_{i=1}^n x_i} \cdot 100 \quad (2)$$

где F_s – суммарная степень снижения выраженности клинической симптоматики от исходного уровня в процентах; x_i – симптомы заболевания перед началом лечения; x_j – симптомы заболевания на момент обследования; n – количество симптомов перед началом лечения; m – количество симптомов на момент обследования.

Предложенный подход к оценке тяжести тиреотоксической миокардиодистрофии обладает следующими достоинствами:

- позволяет сравнивать результаты лечения больных, независимо от тяжести состояния перед началом терапии на любом этапе лечения;

- обеспечивает четкий количественный анализ в сравнительной оценке различных методов лечения.

В настоящем исследовании хорошими результатами исследования тиреотоксической миокардиодистрофии считались в тех случаях, когда выраженность суммарной симптоматики Fs снижалась на 70% и более, удовлетворительными – на 50–70%, неудовлетворительными – менее, чем на 50% к концу шестой недели наблюдения. В указанные сроки хорошие результаты лечения были зарегистрированы у 25 больных (56,5% обследованных), удовлетворительные в 32,6% случаев и неудовлетворительные у 10 больных, что составило 21,7%. В указанных группах была проанализирована динамика изменения уровня Тз, Т4, ТТГ и оксида азота на фоне проводимой терапии.

В таблице 2 представлены изменения Тз, свТ4, ТТГ и оксида азота с учетом результатов лечения ДТЗ через шесть недель наблюдения.

ТАБЛИЦА 2.

Изменения Тз, свТ4, ТТГ и оксида азота с учетом результатов лечения тиреотоксической миокардиодистрофии

Анализируемые показатели	Значения показателей с учетом результатов лечения			
	До начала терапии	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель
Хорошие результаты лечения через 6 недель				
Тз (нмоль/л)	5,8±0,9	4,2±0,8	2,9±0,6	2,1±0,8
свТ4 (пмоль/л)	39,4±2,6	30,2±2,9	22,8±2,6	19,7±1,8
ТТГ (мЕд/л)	0,12±0,03	0,18±0,05	0,27±0,9	0,31±0,09
Оксид азота (мкг/мл)	36,9±4,2	54,4±3,1	60,7±2,1	72,6±5,8
Удовлетворительные результаты лечения через 6 недель				
Тз (нмоль/л)	6,1±1,2	4,9±1,1	3,1±0,9	2,0±0,6
свТ4 (пмоль/л)	40,3±3,1	29,7±1,8	24,6±2,2	21,8±2,0
ТТГ (мЕд/л)	0,1±0,03	0,16±0,07	0,27±0,06	0,32±0,09
Оксид азота (мкг/мл)	39,1±3,6	43,9±4,8	45,7±3,8*	52,6±2,8*
Неудовлетворительные результаты лечения через 6 недель				
Тз (нмоль/л)	6,4±1,2	4,8±0,6	3,2±0,3	2,6±0,2
свТ4 (пмоль/л)	37,9±1,6	26,8±2,2	20,5±1,6	18,7±1,4
ТТГ (мЕд/л)	0,13±0,07	0,16±0,04	0,26±0,06	0,28±0,08
Оксид азота (мкг/мл)	40,4±4,3	58,6±3,1	35,6±2,8*	44,4±1,8*

Примечание: * - достоверность различий с показателем в группе с хорошими результатами терапии ($p<0,05$).

Как следует из представленной таблицы, перед началом лечения исходные уровни Тз, свТ4, ТТГ и оксида азота в анализируемых группах были статистически сопоставимы. При детальном анализе полученных данных можно отметить, что на фоне проводимой терапии, независимо от ее конечных результатов, наблюдалось повышение уровня ТТГ и оксида азота, а также снижение Тз и свТ4. Однако изменения уровня азота при хороших, удовлетворительных и неудовлетвори-

тельных результатах лечения имели существенные различия. Наиболее наглядно выявленные особенности иллюстрирует рисунок 1.

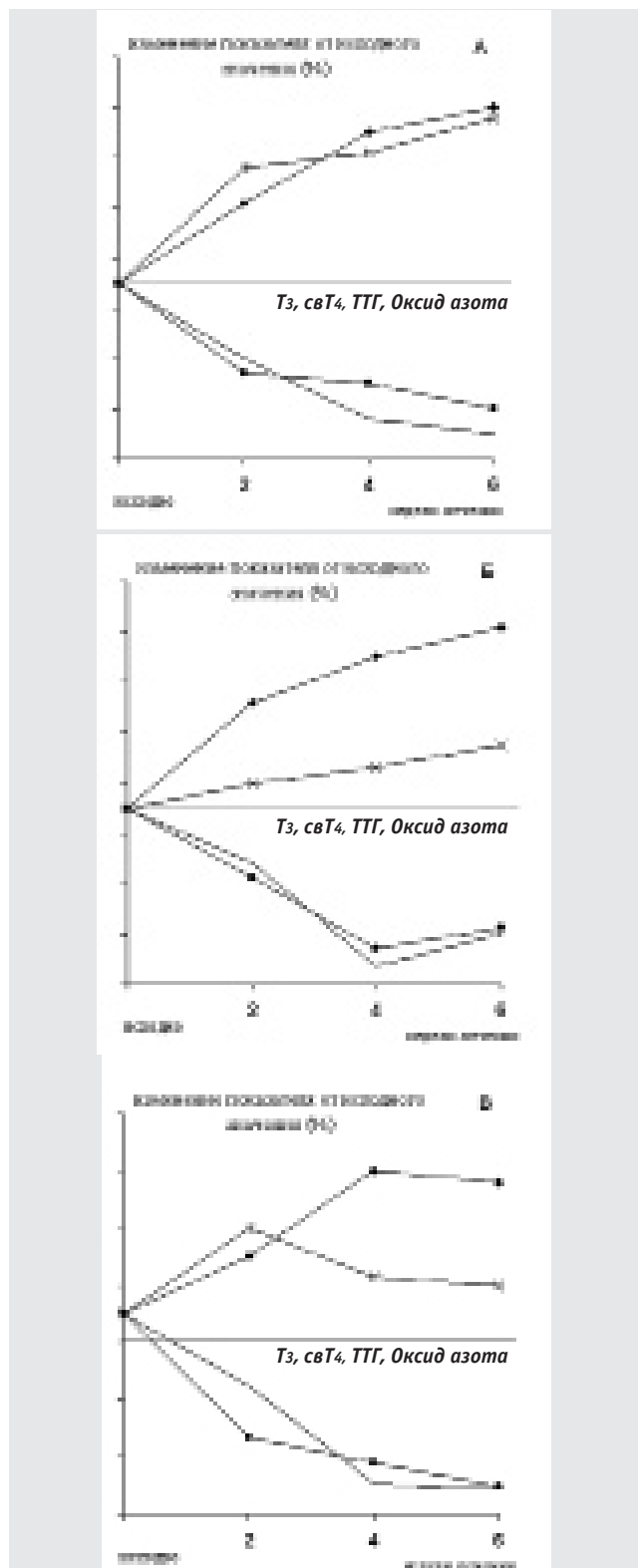


РИС. 1.

А – хорошие результаты лечения

Б – удовлетворительные результаты лечения

В – неудовлетворительный результат лечения

Как следует из рисунка 1А, при хороших результатах лечения рост уровня оксида азота идет пропорционально снижению Т₃ и свТ₄ и увеличению ТТГ. Так, при хороших результатах лечения уровень ТТГ возрастает на 73%, Т₃ и свТ₄ снижаются на 62% и 51% соответственно. В случае удовлетворительных результатов лечения (рис. 1Б) изменение Т₃, свТ₄ и ТТГ составляет в среднем $56,4 \pm 3,4\%$, в то время как увеличение оксида азота от исходного уровня не превышает 25% (различия с показателями в группе больных с хорошими результатами лечения статистически значимы, $p < 0,05$). При неудовлетворительных результатах лечения динамика изменения содержания оксида азота на фоне проводимой терапии имеет как качественные, так и количественные различия с показателями в группах с хорошими и удовлетворительными результатами лечения. Как следует из рисунка 1В, в первые две недели терапии содержание оксида азота при неудовлетворительных конечных результатах лечения повышается на 30%, что сопоставимо с другими группами обследованных. Однако, если в ходе дальнейшей терапии при хороших и удовлетворительных результатах лечения продолжается увеличение содержания оксида азота в среднем на 30–40%, то при неудовлетворительных наблюдается его снижение с 31 до 10%.

Обсуждение и выводы

В ходе выполнения исследования анализировались соотношения между конечными результатами лечения тиреотоксической миокардиодистрофии в течение 6 недель и уровнем тиреоидных гормонов, оксида азота на промежуточных этапах терапии. Для оценки промежуточных этапов лечения предложен новый количественный подход, позволяющий объективно оценивать изменения в состоянии больного независимо от тяжести перед началом терапии. У всех больных на фоне проводимого лечения наблюдалось снижение уровня свТ₄ и Т₃ на фоне роста ТТГ и оксида азота. Однако

при неудовлетворительных результатах лечения прирост оксида азота был значительно ниже, чем при хороших и удовлетворительных результатах терапии. С учетом изложенного можно сформулировать следующие выводы.

1. Разработанные критерии оценки тяжести состояния больных тиреотоксической миокардиодистрофией позволяют количественно оценивать результаты лечения на любом из его этапов и своевременно вносить изменения в тактику проводимой терапии, сравнивать различные методы лечения, независимо от тяжести состояния больного перед его началом.

2. Повышение содержания оксида азота на 15% и менее после двух недель лечения тиреотоксической миокардиодистрофии указывает на низкую эффективность проводимой терапии, при увеличении содержания оксида азота в указанные сроки на 40% и более с высокой степенью вероятности прогнозируются хорошие результаты лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни щитовидной железы. /Под ред. Л.И. Браверман, Д.С. Саркисов. М.: Медицина. 2000. 432 с.
2. Родионова Т.И. Применение препаратов с антиоксидантными свойствами в лечении тяжелого диффузного токсического зоба, осложненного миокардиодистрофией. /Т. И. Родионова, М. А. Костенко. //Клиническая фармакология и терапия. 2003. Т. 12. № 2. С. 67–69.
3. Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. /Фарматека. 2007. № 3 (138). С. 51–56.
4. Nitric oxide and thyroid gland: modulation of cardiovascular function in autonomic-blocked anaesthetized rats. /A.L. Fellet, P. Arza, N. Arreche et al. //Exp. Physiol. 2004. V. 89. № 3. P. 303–312.
5. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats / A. Quesada, J. Sainz, R. Wangenstein et al. //Eur. J. Endocrinol. 2002. V. 147. № 1. P. 117–122.
6. Effects of coenzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism / F. Oztay, B. Ergin, S. Ustunova et al. //Clin. J. Physiol. 2007. V. 50. № 5. P. 217–224.
7. Oxidative stress during thyrotoxicosis and its correction. /N.A. Antelava, A.V. Antelava, M.I. Gogolauri et al. //Georgian Med News. 2006. V. 132. P. 123–127.