

Влияние тиреотоксического статуса и характера терапии на геометрию сердца у больных с болезнью Грейвса

А.Ю. Бабенко, кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Резюме

В настоящей статье представлены данные о влиянии тиреотоксикоза на геометрию сердца, обратимости этих изменений в зависимости от динамики уровня гормонов, характера тиреостатической терапии (мерказолил или пропилтиоурацил), включения в терапию селективных или неселективных бета-адреноблокаторов. В статье также представлены сведения об уровне фактора Виллебранда у больных тиреотоксикозом и его динамике на фоне медикаментозной терапии.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, дилатация левого предсердия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование левого желудочка, β -адреноблокаторы, мерказолил, пропилтиоурацил.

The influence of thyrotoxicosis on the heart geometry

A.Ju. Babenko

Resume

The paper is dedicated to the influence of thyrotoxicosis on the heart geometry, possibility of its reversal, depending on level of thyroid hormones, and therapy (methimazole versus propylthiouracil). Moreover, the impact of β -blocker therapy is described. Additionally data on the level of von Willebrand factor in thyrotoxicosis and its changing depending on medical therapy and thyroid status is provided.

Key words: Thyrotoxicosis, atrial enlargement, left ventricular hypertrophy, left ventricular remodeling, β -blockers, methimazole, propylthiouracil.

Статья поступила в редакцию: 12.11.06. и принята к печати: 18.12.06.

Введение

Традиционная терапия тиреотоксикоза болезни Грейвса включает назначение тиреостатиков (тиамазол или тиоурацил) и, при отсутствии противопоказаний, дополнительно β -адреноблокаторов (неселективные или селективные). Вопрос о том, какие препараты являются предпочтительными в лечении пациентов с тиреотоксической кардиопатией, до конца не разрешен. Долгое время сохранялось представление о том, что неселективные β -адреноблокаторы более предпочтительны при тиреотоксикозе, так как помимо своего основного β -блокирующего действия они обладают способностью тормозить образование трийодтиронина (Т3) и увеличивать концентрацию реверсивного Т3 (рТ3) [1, 2]. Предполагалась связь этого эффекта с блокированием активности дейодиназ [3]. С другой стороны, за последние годы накоплены данные, демонстрирующие, что тиреоидные гормоны на геномном уровне увеличивают экспрессию гена бета1-адренорецептора [4] осуществляя регуляцию на транскрипционном уровне [5]. Таким образом, при тиреотоксикозе существенно увеличивается плотность именно β_1 -адренорецепторов в миокарде [6]. Соответственно, можно предполагать что у больных с тиреотоксической кардиопатией селективные β_1 -адреноблокаторы могут обладать большей эффективностью. Сравнительного анализа влияния различных β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда у больных тиреотоксикозом в доступной литературе мы не обнаружили. Также следует отметить, что исследования, оценивающие динамику ЭхоКГ на фоне терапии, имеют обычно

довольно короткий период наблюдения (1–3 месяца) [7]. Учитывая, что лечение, как правило, проводится в течение 1–2 лет, представляется актуальным оценить динамику за весь период терапии.

Что касается выбора тиреостатиков, то в доступной литературе мы также не обнаружили работ, анализирующих эффекты тиомазола (мерказолила) и тиоурацила (пропилтиоурацила) на динамику сердечно-сосудистых проявлений. В тоже время имеется большое количество работ, демонстрирующих способность пропилтиоурацила тормозить активность дейодиназы 1 типа, уменьшая тем самым превращение тироксина (Т4) в Т3, что должно способствовать быстрой нормализации уровня Т3 [8]. Представляется целесообразным сравнить эффекты этих двух препаратов на частоту развития различных изменений со стороны сердца (гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дилатации левого предсердия (ДЛП), диастолической дисфункции (ДД)) и их динамику в процессе терапии.

Практически неизученным остается влияние перечисленных препаратов на тромбогенную активность эндотелия. В ряде работ продемонстрировано, что при тиреотоксикозе, как клиническом, так и субклиническом, происходит повышение уровня фактора Виллебранда [9, 10, 11, 12]. Кроме того, повышение уровня фактора Виллебранда в ряде работ ассоциируется с тромбозами различной локализации [13]. При сопоставлении этих данных с результатами исследований, демонстрирующих увеличение частоты тромбозов у больных с тиреотоксикозом [14] и фибрилляцией предсердий и увели-

чением сердечно-сосудистой смертности у людей, перенесших тиреотоксикоз, в основном за счет ишемических инсультов [15, 16, 17], создается впечатление о большой клинической значимости увеличения этого показателя. В связи с этим представляется важным определить, влияет ли характер терапии на динамику Фактора Виллебранда, и какие препараты оптимальны для лечения в этом аспекте.

Методы обследования

Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом (норма: Т3 свободный – 2,23–5,35 пмоль/л, Т4 свободный. – 9,14–23,81 пмоль/л, ТТГ–0,47–4,64 мМЕ/л).

Кровь на фактор Виллебранда (ФВ) забиралась утром, натощак в пробирку с цитратом, центрифугировалась при 10 тыс. об/мин 10 минут. Исследование выполнялось иммунотурбидиметрическим методом (норма составляла 50–160%).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась 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 3х сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. $MЛЖ = 1,04 \{ \{ ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ \}^3 - \{ КДРЛЖ \}^3 \} - 13,6$ 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 110 г/м² у женщин, 130 г/м² – у мужчин). Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась следующими способами: $ОТС1 = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$; $ОТС2 = 2ТЗСЛЖ / КДРЛЖ$. За повышение ОТС принимались значения $\geq 0,45$. Для выделения типов геометрии ЛЖ использовалась классификация G. Ganau 1992 года, согласно которой выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) – нет гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), $ОТС < 0,45$; эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) – есть ГЛЖ, $ОТС < 0,45$, концентрическое ремоделирование (КР) – нет ГЛЖ, $ОТС > 0,45$; концентрическая гипертрофия (КГ) – есть ГЛЖ, $ОПС > 0,45$.

Статистическая обработка, корреляционный и многофакторный анализ данных выполнялся на компьютере Toshiba, Portege 7200 с использованием программ Exel 2000.

Пациенты

В исследование было включено 223 пациента с болезнью Грейвса (25 мужчин, 198 женщин) с длительностью тиреотоксикоза от 2 месяцев до 10 лет. За длительность тиреотоксикоза принималось именно время на-

хождения больного в состоянии тиреотоксикоза, а не общая длительность болезни, включающая и периоды эутиреоза. Все больные отвечали следующим критериям:

- 1) Возраст 20–55 лет;
- 2) Доказанный тиреотоксикоз болезни Грейвса на момент первого обследования;
- 3) Отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ параметров.

Сравнительная оценка проводилась по трем группам параметров: влияние тиреоидного статуса, влияние терапии β-блокаторами, влияние характера тиреостатической терапии.

• При распределении пациентов по преобладающему тиреоидному статусу в процессе наблюдения было выделено 3 группы:

1 группа – пациенты, достигшие эутиреоза в течение 1–2 месяцев и сохраняющие его в течение периода наблюдения.

2 группа – пациенты, которые вследствие либо низкой комплаентности (нерегулярный прием препарата), либо вследствие неадекватной дозы тиреостатика, либо вследствие неэффективности терапии сохраняли тиреотоксикоз не менее 6 месяцев в год за период наблюдения.

3 группа – Больные, у которых на фоне терапии сформировался медикаментозный гипотиреоз, который сохранялся не менее 6 мес/год наблюдения

• В зависимости от терапии β-адреноблокаторами и типа β-блокатора (селективный, неселективный) также было выделено 3 группы

1 группа – больные, получавшие неселективные β-блокаторы

2 группа – больные, получавшие селективные β1-блокаторы

3 группа – больные, не получавшие β-блокаторов

Следует отметить, что в первые 2–4 недели лечения β-блокаторы получало подавляющее большинство больных. Однако, при сравнении данных Эхо-КГ контроля через год от начала терапии у больных, которые получали короткий курс β-блокаторов и больных, не получавших β-блокаторы существенных различий выявлено не было (данные не показаны) и в дальнейшем анализе эти группы были объединены.

• Часть пациентов была рандомизирована в две группы в зависимости от варианта тиреостатической терапии:

1 группа – пропилтиурацил

2 группа – мерказолил

Рандомизация проводилась из расчета 3:1. Такой характер рандомизации и малый объем группы, получающей пропилтиурацил, объясняются низкой доступностью данного препарата в РФ в период наблюдения в связи с его перерегистрацией.

Дизайн исследования

ЭхоКГ исследование выполнялось до начала терапии и в дальнейшем 1 раз в год. Уровень Т3с, Т4с оценивался до начала терапии, через 3–4 недели от начала терапии и в дальнейшем уровень Т4с и ТТГ оценивались 1 раз в 3 месяца.

Уровень фактора Виллебранда оценивался до начала терапии и в дальнейшем 1 раз в год.

Результаты

Таблица 1

ДИНАМИКА ЭХОКГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕОБЛАДАЮЩЕГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Параметр	Подгруппа 1 (61)		Подгруппа 2 (31)		Подгруппа 3 (12)	
	41,85±1,65		44,07±1,56		41,0±2,68	
Возраст, лет	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год
ТЗСЛЖ, мм	8,8±0,19	8,6±0,17	9,1±0,26	9,4±0,27	8,8±0,5	9,1±0,4
ТМЖП, мм	8,8±0,21	8,4±0,15*	9,3±0,28	9,6±0,27	8,9±0,55	9,1±0,57
КДРЛЖ, мм	49,2±0,55	49,4±0,53	53,9±0,9	54,9±1,3	48,6±1,3	50,0±1,6
ЛП, мм	40,17±0,7	40,67±0,68	42,9±1,1	45,4±1,3*	38,0±0,6	38,7±0,8
ОТС1	0,37±0,008	0,35±0,007*	0,35±0,008	0,35±0,01	0,36±0,018	0,37±0,026
ИММЛЖ, г/м ²	99,5±2,88	93,7±2,52*	114,8±5,41	127,6±6,1*	99,9±3,89	103,8±4,3
Е/А	1,45±0,07	1,34±0,06*	1,35±0,09	1,2±0,06	1,65±0,25	1,41±0,24
ВИВР, мс	87,2±2,12	95,2±1,94*	92,6±2,44	90,9±4,49	92,6±4,81	99,5±5,26
рЛА, мм.рт.ст	33,1±1,29	29,97±0,79*	34,1±1,91	38,7±2,3*	29±2,48	34,4±1,73*

При анализе полученных данных в зависимости от тиреоидного статуса за год наблюдения были получены следующие данные (см. табл.1): у больных сохранявших стойкий эутиреоз в период наблюдения произошло достоверное уменьшение ОТС ЛЖ, ТМЖП и ИММЛЖ и в то же время ухудшились показатели диастолической функции – увеличилось ВИВР и уменьшилось соотношение Е/А. Диаметр ЛП не изменился по сравнению с исходным, также как и КДРЛЖ. У больных, имевших длительные эпизоды тиреотоксикоза в период наблюдения, напротив, достоверно увеличился ИММЛЖ. При этом и абсолютная толщина стенок и КДРЛЖ увеличились, поэтому ОТС осталась неизменной. Диаметр ЛП достоверно увеличился по сравнению с исходным. В группе больных, имевших длительные эпизоды медикаментозного гипотиреоза, большинство показателей значимо не изменялись. В отличие от больных с эутиреозом, у этих больных не только не уменьшились ИММЛЖ и абсолютная и относительная толщина стенок ЛЖ, но и имелась тенденция к их увеличению, хотя различия были недостоверны. В отличие от больных с рецидивами тиреотоксикоза, диаметр ЛП не изменился. Давление в легочной артерии достоверно снизилось в группе больных с эутиреозом и значимо увеличилось, как у больных с эпизодами тиреотоксикоза, так и у больных с эпизодами гипотиреоза. На рисунке 1 приведена динамика геометрии ЛЖ в процессе наблюдения. У пациентов с эутиреозом доля больных с ЭГЛЖ уменьши-

лась почти в 2 раза (с 23% до 13%), КГЛЖ – в 1,5 раза (с 10% до 6,6%). У пациентов с эпизодами тиреотоксикоза, напротив, число больных с ЭГЛЖ увеличилось с 42% до 67,7%, а КГЛЖ осталась неизменной – 3,2%. У больных с эпизодами гипотиреоза число больных с ЭГЛЖ осталось неизменным – 16,7%, а частота КГЛЖ увеличилась с 8,35% до 16,7%.

Исходный уровень фактора Виллебранда в обследованной группе был повышен – 176±12,05%. На фоне терапии его уровень достоверно снизился во всех трех группах (рис.2), однако в группе больных с эпизодами тиреотоксикоза его уровень снизился примерно в 1,5 раза и оставался на верхней границе нормы, в группе эутиреоза снизился в 2 раза, а в группе с эпизодами гипотиреоза – более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Выявлена корреляция между уровнем ФВ и уровнем ТГ при годичном контроле ($r=0,35$, $p<0,01$).

При анализе влияния терапии β-адреноблокаторами на ЭхоКГ параметры для исключения влияния тиреоидного статуса на характер изменений в анализ были включены только те пациенты, которые сохраняли в течение периода наблюдения стойкий эутиреоз (табл.2)

Как видно из представленных данных, диаметр ЛП и ИММЛЖ на терапии селективными β-блокаторами достоверно не отличались от исходного, при этом в группе больных, получавших неселективные β-блокаторы, определялось достоверное уменьшение

ДИНАМИКА ЭХОКГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЗНАЧЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Таблица 2

Параметр	Подгруппа 1 (11)нс		Подгруппа 2 (33)с		Подгруппа 3 (26)	
	Исходно	Годовой контроль	Исходно	Годовой контроль	Исходно	Годовой контроль
Возраст, лет	40,7±1,11		44,9±1,09		43,4±1,64	
Длительность ДТЗ, лет	20,7±2,91		31,9±4,69		20,1±4,86	
ТЗСЛЖ, мм	9,4±1,19	9,2±0,5	9,3±0,31	9,5±0,25	8,7±0,3	8,6±0,3
ТМЖП, мм	9,2±1,2	8,9±0,38	9,3±0,42	9,3±0,26	8,7±0,32	8,5±0,33
КДРЛЖ, мм	53,9±1,8	49,3±2,12*	49,2±1,03	50,8±1,0	49,6±0,9	49,0±0,9
ЛП, мм	43,2±1,37	43,1±1,88	42,9±1,0	43,7±1,05	38,0±0,6	39,±0,8
ОТС1	0,38±0,05	0,37±0,02	0,39±0,01	0,38±0,01	0,36±0,009	0,36±0,01
ИММЛЖ, г/м ²	114,3±11,16	95,7±6,56*	105,9±4,68	111,9±5,49	99,1±5,47	93,2±6,99
Е/А	1,35±0,11	1,13±0,23*	1,39±0,13	1,22±0,07*	1,39±0,09	1,44±0,07
ВИВР, мс	87,2±4,7	98,2±9,3*	92,6±5,9	93,9±3,17	89,5±2,66	95,4±2,02*
рЛА	37,0±2,01	33±2,8*	37,6±1,71	33,5±1,5*	31,0±1,4	31,6±1,44

ДИНАМИКА ЭХОКГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТИРЕОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Параметр	Подгруппа 1 (16)пр		Подгруппа 2 (51)мер	
	Исходно	Годовой контроль	Исходно	Годовой контроль
Возраст, лет	40,7±2,26		43,5±1,01	
Длительность ДТЗ, лет	17,4±3,29		23,6±3,23	
ТЗСЛЖ, мм	8,65±0,37	8,21±0,23	8,86±0,2	9,0±0,16
ТМЖП, мм	8,36±0,43	8,39±0,26	9,03±0,21	8,92±0,17
КДРЛЖ, мм	51,7±1,24	50,1±1,51	50,3±0,59	50,5±0,77
ЛП, мм	39,7±1,31	40,2±1,52	40,6±0,58	42,4±0,59*
ОТС1	0,33±0,01	0,35±0,01	0,37±0,008	0,36±0,008
ИММЛЖ, г/м ²	93,6±1,32	91,2±1,03*	106,4±1,41	103,9±1,48*
Е/А	1,46±0,096	1,5±0,14	1,47±0,08	1,3±0,06*
ВИВР, мс	90,2±3,82	87,0±3,16	90,03±2,21	97,8±2,34*
РЛА	35,7±2,01	32±1,67*	33,6±1,24	31,5±2,5

ИММЛЖ. Диаметр ЛП не уменьшился ни в одной из групп, а давление в легочной артерии достоверно снизилось только у пациентов, получавших β-блокаторы (как селективные, так и неселективные). Несмотря на стойкий эутиреоз, во всех терапевтических группах определялось ухудшение показателей диастолической функции, наиболее выраженное в группе больных получавших неселективные β-блокаторы. При анализе динамики частоты встречаемости различных вариантов ремоделирования в зависимости от терапии β-блокаторами выявлено (рис.3), что в группе, получавшей неселективные β-блокаторы произошла нормализация геометрии у всех больных, исходно имевших патологическое ремоделирование (ЭГ, КР, КГ), в то время как в группе больных, получавших селективные β1-блокаторы, произошло даже некоторое увеличение % больных с ГЛЖ: ЭГЛЖ с 21,2% до 24,2%, а КГЛЖ с 4 до 15%. В группе больных, получавших монотерапию тиреостатиками, количества больных с ЭГЛЖ уменьшилось с 30,8 до 11, а КГЛЖ увеличилось с 3,8 до 8%.

Снижение уровня фактора Виллебранда отмечалось только у больных, получавших селективные β-блокаторы (рис.4).

При сравнении динамики ЭхоКГ показателей в зависимости от характера тиреостатической терапии не обнаружено достоверных изменений по большинству показателей (таблица 3). ИМЛЖ уменьшился в обеих терапевтических группах. Диаметр ЛП увеличился в группе, получавшей мерказолил, также в этой группе отмечено ухудшение показателей диастолической функции, – увеличение ВИВР и уменьшение соотношения Е/А. В группе больных, получавших пропилцил, достоверно снизилось давление в легочной артерии. При анализе характера ремоделирования в обследованных группах выявлено (рис.5), что в группе больных, получавших пропилцил доля пациентов с ЭГ снизилась с 25 до 19% (за счет перехода ЭГ в КР у части больных), а в группе больных, получавших мерказолил, напротив доля пациентов с ЭГ увеличилась с 24% до 34% и, хотя при этом уменьшилась частота КГ (с 3,4 до 1,7%), доля больных с пациентами с ГЛЖ стала больше (27,4% против 35,7%).

При оценке динамики уровня фактора Виллебранда обнаружено (рис.6), что в группе больных, получавших пропилцил, произошло достоверное снижение уровня

фактора Виллебранда, в то время как в группе, получавшей мерказолил, уровень фактора Виллебранда значимо не изменился.

Обсуждение:

Полученные в процессе проведенного анализа данные свидетельствуют, что основным методом профилактики и обеспечения регресса тиреотоксической кардиопатии является поддержание стойкого эутиреоза, что обеспечивало наилучшую положительную динамику ЭхоКГ показателей. У больных с рецидивами тиреотоксикоза отмечалась значимая отрицательная динамика и развитие медикаментозного гипотиреоза также снижало выраженность положительной динамики. Вместе с тем, состояние диастолической функции не только не улучшалось, но и ухудшалось, несмотря на сохранение стойкого эутиреоза. Диаметр ЛП также не уменьшился через год наблюдения.

Результаты оценки влияния различных β-блокаторов на динамику ЭхоКГ позволяют поддержать вроде бы устаревшее мнение о предпочтительности неселективных β-блокаторов в терапии больных тиреотоксикозом. Именно у больных, получавших неселективные β-блокаторы, произошло достоверное уменьшение ИММЛЖ и была ликвидирована ГЛЖ у всех пациентов, что согласуется с данными других исследователей [7]. Учитывая, что β-адренергическая стимуляция усиливает активность дейодиназы 2 типа и соответственно блокирование β-рецепторов тормозит ее [8], можно полагать, что этот эффект пропранолола связан именно с уменьшением активности этого фермента. В настоящее время доказано, что кардиомиоциты и гладкомышечные элементы сосудистой стенки экспрессируют именно 2 тип дейодиназы [8]. Учитывая, что для селективных β-блокаторов несвойственно влияние на активность этого фермента, можно полагать, что именно блокирование дейодиназы 2 типа обеспечивает позитивные эффекты пропранолола. Однако, диаметр ЛП не нормализовался ни в одной из групп, а диастолическая функция ухудшилась.

При сравнении эффективности 2-х тиреостатиков – мерказолила и пропилтиурацила также было показано, что препарат, тормозящий активность дейодиназы только 1 типа, обладает большей эффективностью в плане улучшения ЭхоКГ показателей: эта группа была единственной из всех проанализированных, в которой не произошло ухудшения диастолической функции на фоне терапии, диаметр ЛП остался без существенной

Рисунок 1. Динамика частоты различных типов ремоделирования в зависимости от приоритетного тиреоидного статуса в процессе терапии.

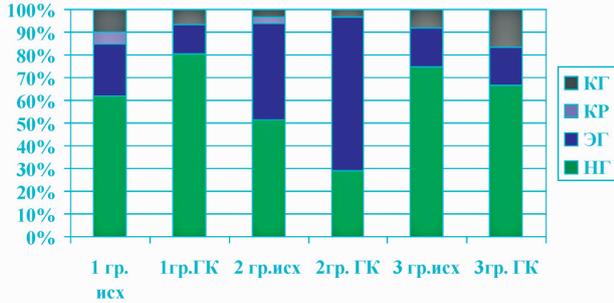
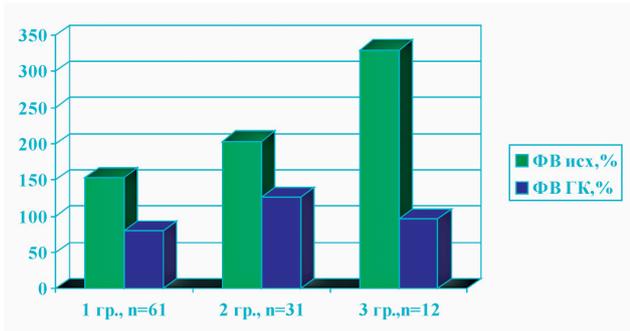


Рисунок 2. Динамика уровня фактора Виллебранда в зависимости от приоритетного тиреоидного статуса в процессе лечения.



* – $p < 0,01$

Рисунок 3. Динамика частоты различных типов ремоделирования в зависимости от включения в терапию бета-блокаторов.

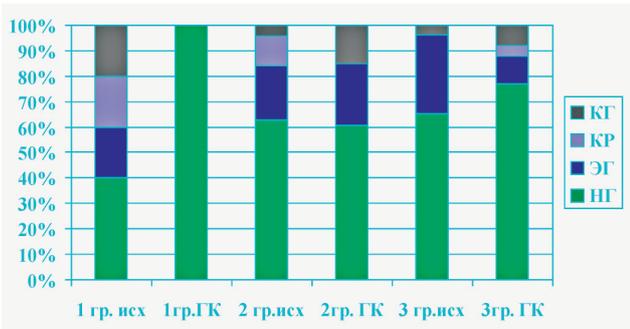
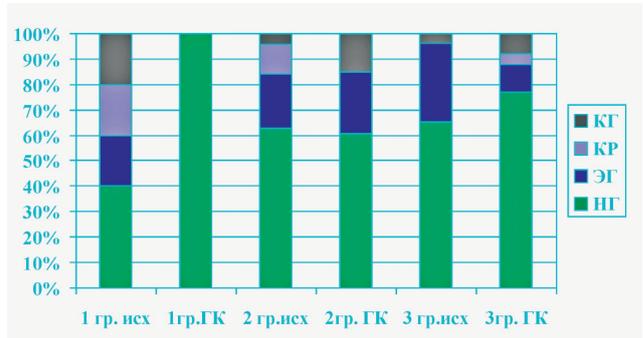


Рисунок 4. Динамика уровня фактора Виллебранда в зависимости от включения в терапию бета-блокаторов.



* – $p < 0,01$

Рисунок 5. Динамика частоты встречаемости различных типов ремоделирования в зависимости от характера тиреостатической терапии.

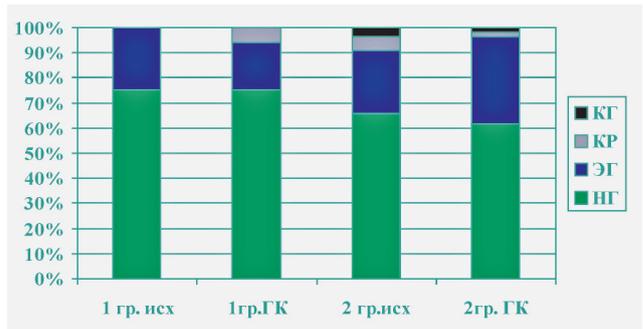
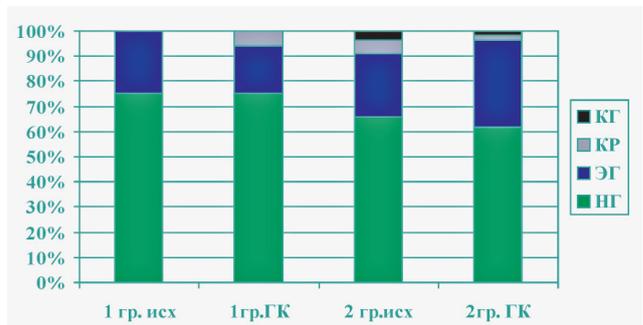


Рисунок 6. Динамика уровня фактора Виллебранда в зависимости от характера тиреостатической терапии.



* – $p < 0,01$

динамики, в то время как в группе, получавшей мерказолил, он достоверно увеличился и снизилось рЛА. Отсутствие значимой положительной динамики среднего диаметра ЛП и ухудшение диастолической функции в процессе терапии поднимают вопрос о необходимости разработки новых дополнений к терапии у больных с тиреотоксикозом.

Уровень фактора Виллебранда в наибольшей степени зависел от тиреоидного статуса, снижаясь тем больше, чем ниже уровень тиреоидных гормонов был в процессе терапии. Из медикаментов используемых в лечении наилучшая эффективность в плане снижения этого показателя была продемонстрирована селективными β-блокаторами и пропранололом. Однако, учитывая, что при анализе влияния терапии β-блокаторами все больные при втором обследовании находились в эутиреозе, а достоверного снижения фактора Виллебранда не произошло не только в группе больных получавших неселективные β-блокаторы, но и больных получавших мерказолил, можно предполагать, что в его динамику вносит вклад ряд других факторов (длительность заболевания, возраст, генетические особенности).

В целом, складывается впечатление, что наибольшим набором позитивных эффектов на ЭхоКГ показатели у больных, получающих лечение по поводу тиреотоксикоза болезни Грейвса, имеет комбинация пропранолола с неселективными β-блокаторами (пропранолол) при условии поддержания стойкого эутиреоза.

Литература

1. Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. *Thyroid*. 1991;1:273–7.
2. Reeves RA, From GL, Paul W, Leenen FH. Nadolol, Propranolol, and thyroid hormones: evidence membrane-stabilizing action of propranolol. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37:157–61
3. Leonard JL, Rosenberg IN. Subcellular distribution of thyroxine 5'-deiodinase in the rat kidney: a plasma membrane location. *Endocrinology*. 1978;103:274–280.
4. Moalic J., Bourgeois F., Mansier P. β1 adrenergic receptor and Gas mRNAs in rat heart as a function of mechanical load and thyroxine intoxication. *Cardiovasc.Res*. 27: 231–237, 1993.
5. Bahouth SW, Cui X, Beauchamp MJ, Park EA. Thyroid hormone induces beta1-adrenergic receptor gene transcription through a direct repeat separated by five nucleotides. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:3223–3237.
6. Bahouth SW. Thyroid hormones transcriptionally regulate the beta 1-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1991;266:15863–15869.
7. Klein I Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: time course of development and inhibition by propranolol *Endocrinology*, 1980;123:203–210.
8. Bianco A.C, Salvatore D., Gereben B., Berry M.J. and Larsen P.R. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases *Endocrine Reviews* 2002, 23:38–89.
9. Rogers JS, Shane SR Factor VIII activity in normal volunteers receiving oral thyroid hormone. *J Lab Clin Med* 1983,102:444–449.
10. Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, et al. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid*.2001 11(2):153–160.
11. Napoli R, Guardasole V., Angelini V., et al. Acute Effects of Triiodothyronine on Endothelial Function in Human Subjects *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 92:1250–1254.
12. Horne McD.K., Singh K.K., Rosenfeld K.G. et al Is Thyroid Hormone Suppression Therapy Prothrombotic? *J. Clin. Endocrinol. & Metab*. 2004; 89:4469–4473.
13. Verberne HJ, Fliers E, Prummel MF, Stam J, Brandjes DP, Wiersinga WM Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *Thyroid*.2000,Jul;10(7):607–10.
14. Bar Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M 1981 Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 141:1191–1192
15. Hoffman, D. A. McConahey W.M., Diamond E.L. and Kurland L.T.. Mortality in women treated for hyperthyroidism. *Am J.Epidemiol* 1982 ;115:243–524.
16. Flynn R.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*, 2006,Vol. 91, No. 6 2159–2164.
17. Osman F, Daykin J, Sheppard M, Franklyn J, Gammage M Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis—the explanation for excess vascular mortality. *J Endocrinol* 2000,164:P321