

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.12-008.331.1-06:616.441-008.64]-07:616.1-008.1

Е. М. Дурыгина, Л. Г. Стронгин, Т. А. Некрасова

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия

Структурные изменения миокарда, нарушения диастолической функции правого и левого желудочков, показатели центральной и периферической гемодинамики были исследованы у 91 пациентки с артериальной гипертензией I–II степени, длительно получавших гипотензивную терапию. Пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от состояния функции щитовидной железы: в 1-ю включили 51 больную с субклиническим гипотиреозом (СГ), 2-я состояла из 40 женщин с эутиреозом. СГ негативно влиял на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования: пациентки с СГ имели более выраженную гипертрофию межжелудочковой перегородки, большие конечно-систолический и конечно-диастолический размеры сердца и массу миокарда левого желудочка. Уровень ТТГ коррелировал с IVRT и другими показателями диастолической функции правого и левого желудочков. Фактически пациентки с СГ были предрасположены к развитию диастолической дисфункции по 1-му типу. Сосудистое сопротивление было повышено в обеих группах, но нарушения микроциркуляции оказались более отчетливыми при СГ. Заместительная терапия левотироксином способствовала улучшению некоторых параметров внутрисердечной и периферической центральной гемодинамики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Myocardial structural changes, right and left ventricular diastolic dysfunction, and central and regional hemodynamic parameters were studied in 91 female patients with grades 1 and 2 arterial hypertension who had long received antihypertensive therapy. According to thyroid function, the patients were divided into 2 groups: 1) 51 patients with subclinical hypothyroidism (SH); 2) 40 women with euthyroidism. SH negatively affected the processes of cardiovascular remodeling: SH patients had a more pronounced ventricular septal hypertrophy, increased end-systolic and diastolic dimensions, and higher left ventricular mass. Thyroid-stimulating hormone level correlated with IVRT and other parameters of right and left ventricular diastolic function. Actually, the patients with SH are predisposed to the development of type 1 diastolic dysfunction. Vascular resistance was increased in both groups, but microcirculatory disorders were more evident in SH. Replacement therapy with levothyroxine promoted the improvement of some intracardiac, central, and regional hemodynamic parameters.

Key words: arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, cardiovascular remodeling.

В последнее время ряд исследований продемонстрировали негативное влияние субклинического гипотиреоза (СГ) на состояние сердца и сосудов у лиц без кардиальной патологии. Есть данные, что при СГ возможны нарушения систолической [14, 16] и диастолической [9, 11] функций сердца, обратимая эндотелиальная дисфункция [15], нарастание периферического сопротивления [12], развитие минимальных структурно-геометрических изменений сердца, включая небольшие, но статистически значимые сдвиги в сторону увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8].

Если развитие СГ сопровождается появлением кардиоваскулярных нарушений даже у лиц без кардиальной патологии, то при его сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями тем более нельзя исключить негативного влияния на внутрисердечную, центральную и периферическую гемодинамику.

Это особенно важно, если учесть широкую распространенность и социально-медицинскую значимость патологии щитовидной железы [3, 5].

Вместе с тем большинство исследований по проблеме СГ включало пациентов без органических заболеваний сердца, в частности без артериальной гипертензии (АГ), поэтому влияние СГ на процессы ремоделирования миокарда и эффективность заместительной терапии у лиц с кардиальной патологией изучены недостаточно.

В связи с этим мы поставили целью исследовать патогенетический вклад СГ в прогрессирование кардиоваскулярных нарушений при сочетании АГ I–II степени и СГ и оценить гемодинамические

эффекты заместительной терапии СГ у пациентов с сочетанной патологией.

Материалы и методы

В исследование была включена 91 больная (в возрасте от 24 до 60 лет) с АГ I–II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 г. У всех по результатам предварительного обследования была выявлена контролируемая АГ (АД менее 150/95 мм рт. ст.) на фоне ранее назначенного длительного приема гипотензивных препаратов. При определении степени АГ учитывали данные анамнеза и медицинской документации. Обязательным критерием было отсутствие любых изменений в характере гипотензивной терапии на протяжении как минимум 6 мес. Ингибиторы АПФ принимали 80 (87,9%) пациенток, кардиоселективные β -блокаторы — 52 (57,1%), диуретики — 40 (43,9%). Критериями исключения были: вторичный характер АГ, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), значимых нарушений ритма и проводимости, тяжелой сопутствующей патологии, манифестного гипотиреоза, гипертиреоза, узлового зоба, невозможность амбулаторного наблюдения. По результатам исследования уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4 (fT_4), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), ультразвукового исследования щитовидной железы (УЗИ ЩЖ) были сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошла 51 больная с АГ I–II степени и сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом и СГ (ТТГ > 4 мкЕД/мл при повторных измерениях с интервалом 3 мес, ультразвуковые изменения ЩЖ,

Таблица 1
Показатели структуры и систолической функции сердца по данным ЭхоКГ у пациенток 1-й и 2-й групп наблюдения

Показатель	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 40)	p (Z)
ИЛП, см/м ²	1,90 ± 0,033	1,78 ± 0,036	0,045 (1,99)
ИКДР, см/м ²	2,67 ± 0,044	2,53 ± 0,043	0,026 (2,22)
ИКСР, см/м ²	1,84 ± 0,039	1,73 ± 0,033	0,044 (2,01)
ТМЖП, см	1,02 ± 0,026	0,93 ± 0,032	0,048 (1,97)
ТЗСЛЖ, см	1,04 ± 0,025	0,99 ± 0,022	0,33 (0,97)
ИММ, г/м ²	99,2 ± 3,64	83,1 ± 3,38	0,001 (3,17)
ФВ ЛЖ, %	58,5 ± 0,93	59,6 ± 0,68	0,17(1,36)

повышенный титр АТ-ТПО, fT₄ в норме). Во 2-ю группу включили 40 пациенток с АГ I—II степени без тиреоидной патологии (ТТГ < 4 мкЕД/мл, не было изменений УЗИ ЩЖ, титра АТ-ТПО, fT₄). 1-я и 2-я группы были сопоставимы по возрасту (50,3 ± 1,36 и 49,3 ± 1,13 года соответственно; p = 36), индексу массы тела (25,3 ± 1,3 и 25,8 ± 1,4 кг/м²; p = 0,70), объему ЩЖ (19,3 ± 1,72 и 17,6 ± 1,37 см³; p = 0,19), стажу АГ (5,8 ± 1,70 и 5,6 ± 1,82 года; p = 0,77), степени АГ (АГ II степени у 38 и 28 больных, или в 74,5 и 70% случаев соответственно; p = 0,63), уровню fT₄ (12,8 ± 0,48 и 13,6 ± 0,57 мкмоль/л; p = 0,16), но различались по концентрации ТТГ (5,9 ± 0,23 и 1,2 ± 0,11 мкЕД/мл; p < 0,000), т. е. фактически по наличию СГ в 1-й группе.

Исследовали показатели внутрисердечной гемодинамики, функции и структуры сердца методом ЭхоКГ, системной гемодинамики — методом объемной компрессионной осциллометрии на аппарате АПКО-8РИЦ и микроциркуляции — методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 с учетом общепринятых рекомендаций [1, 4, 6, 7].

Определяли диаметр левого предсердия (ЛП), конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) и соответствующие индексы — левого предсердия (ИЛП), конечного диастолического размера (ИКДР), конечного систолического размера (ИКСР), правого желудочка (ИПЖ), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ), массу и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ по формуле R. Devereux. Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ и ПЖ оценивали по показаниям трансмитрального и транстрикуспидального потока (было обследовано по 19 больных в 1-й и 2-й группах). Исследовали максимальную и интегральную скорости потока в период раннего наполнения ЛЖ и ПЖ (пик Е) и позднего наполнения (пик А), отношение Е/А, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Из показателей системной гемодинамики анализировали уровни среднего, пульсового, ударного давления (АД_{ср}, АД, АД), минутный объем (МО) крови и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Оценку микроциркуляции (МЦ) проводили по интегральному показателю М, среднеквадратичному отклонению М

(σ), коэффициенту вариабельности (Kv) и амплитудно-частотному спектру ЛДФ-граммы (кардиоритмы АСФ, быстрые респираторные ритмы АНФ, медленные миогенные колебания АЛФ). 22 пациенткам со стойким СГ в дополнение к гипотензивным средствам назначили левотироксин (75—100 мкг) с повторным исследованием гемодинамики через полгода.

При статистическом анализе использовали методы Манна—Уитни для сравнения независимых выборок, Вилкоксона для связанных выборок, χ² и критерий Фишера для сравнения долей, Спирмена для выявления корреляционных взаимосвязей. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Данные представлены в виде выборочно-го среднего и ошибки среднего (M ± m).

Результаты и их обсуждение

Оценка структурно-геометрических показателей ЛЖ показала статистически и, по-видимому, клинически значимые сдвиги у больных с СГ в сторону более выраженной дилатации всех камер сердца, включая ЛП и ЛЖ (табл. 1). Расширение сердца сопровождалось увеличением толщины его стенок, особенно ТМЖП. В результате увеличения размера и толщины миокарда ЛЖ возрос ИММ ЛЖ. Систолическая функция судя по показателю ФВ не нарушалась ни в одной из групп.

Можно заключить, что СГ, если он развивается у больных с одинаковой тяжестью и длительностью АГ, способствует более быстрой и выраженной структурно-геометрической перестройке сердца, акселерации ремоделирования, при отсутствии серьезных нарушений систолической функции сердца.

При исследовании трансмитрального и транстрикуспидального потока в первую очередь оценивали отношение Е/А. Его снижение (< 1) расценивали как признак диастолической дисфункции (ДД) желудочков по 1-му типу. Больных со 2-м типом ДД не было ни в одной группе, поэтому показатель Е/А > 1 всегда ассоциировался с отсутствием нарушений диастолы соответствующего желудочка (табл. 2). В обеих группах преобладали пациентки с нарушениями диастолического расслабления, но при СГ несколько больше было случаев изолированной ДД ПЖ и ДД обоих желудочков. Относительно частое выявление ДД ПЖ говорит о возможности асинхронного развития нарушений кровенаполнения желудочков и о том, что в значительной части случаев наиболее ранние изменения

Таблица 2
Варианты изменений диастолической функции ЛЖ и ПЖ у пациенток 1-й и 2-й групп наблюдения

Группа	Е/А ЛЖ > 1 Е/А ПЖ > 1	Е/А ЛЖ > 1 Е/А ПЖ < 1	Е/А ЛЖ < 1 Е/А ПЖ > 1	Е/А ЛЖ < 1 Е/А ПЖ < 1
АГ, СГ (n = 19)	4 (21,0%)	6 (31,6%)	1 (5,3%)	8 (42,1%)
АГ (n = 19)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	1 (5,3%)	7 (36,8%)
p	0,22	0,46	1,0	0,74

ДФ возникают в ПЖ. В отношении АГ преобладание на ранних этапах ДД ПЖ уже отмечалось [2] и связывалось с большей чувствительностью ПЖ к изменениям внутрисердечной гемодинамики и к экстракардиальным влияниям. По нашему мнению, это может быть отчасти связано и с гипертрофией МЖП, которая является общей для обоих желудочков стенкой, но может играть особую роль в формировании ДД ПЖ с учетом его меньших размеров и толщины. С учетом представленных ранее данных об утолщении МЖП при СГ частое развитие ДД ПЖ 1-го типа в 1-й группе выглядит закономерным.

Роль СГ в прогрессировании нарушений диастолического расслабления подтверждается корреляционными взаимосвязями уровня ТТГ с показателями ДФ ЛЖ и ПЖ, в том числе с V_e тк ($R = -0,54$, $p = 0,021$), V_e/V_a мк ($R = -0,38$, $p = 0,011$), E мк ($R = -0,55$, $p = 0,027$), $IVRT$ ($R = 0,60$, $p = 0,011$). Видно, что рост уровня ТТГ по сути дела ассоциируется с увеличением предрасположенности к ДД 1-го типа в обоих желудочках.

При оценке системной гемодинамики учитывали, что для понимания механизма развития АГ особенно важны такие параметры, как МО крови, ОПСС и эластичность стенки артерий. Полученные результаты подтвердили отсутствие значимых различий между группами по тяжести АГ, в частности по AD_{cr} (табл. 3). В формировании АГ в обеих группах ведущую роль играло повышение сосудистого тонуса (средние значения ОПСС не различались значительно по группам, но в обоих случаях далеко выходили за пределы нормы, тогда как МО крови был повышен незначительно). Другие изменения (особенно тенденция к повышению ПД в сочетании с зарегистрированным разными методами недостоверным ростом ударного объема) могут косвенно свидетельствовать о худшем артериальном комплаинсе при СГ. С этим может быть связана определенная гетерогенность гемодинамических состояний в обеих группах. Поскольку увеличение жесткости артерий ассоциируется с риском осложнений [10, 13], роль этих сердечно-сосудистых механизмов при СГ заслуживает дальнейшего изучения.

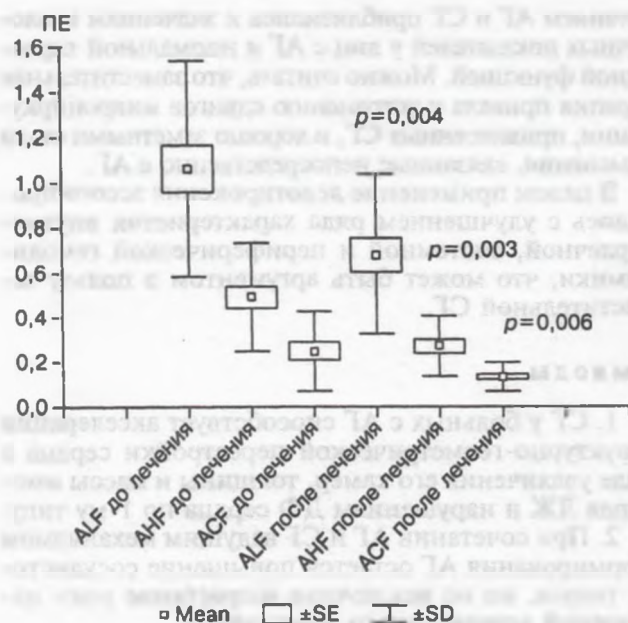
Отмечено снижение показателя М в обеих группах, при отчетливой тенденции к большему угне-

Таблица 3

Показатели системной гемодинамики и микроциркуляции в 1-й и 2-й группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	p (Z)
AD_{cr} , мм рт. ст.	98,9 ± 2,42	99,8 ± 2,25	0,36 (-0,91)
МО крови, л/мин	4,4 ± 0,099	4,3 ± 0,110	0,52 (0,63)
ОПСС, дин · см ⁻⁵ с	1807,3 ± 40,63	1821,5 ± 55,40	0,63 (-0,47)
ПД, мм рт. ст.	33,5 ± 1,14	30,5 ± 1,06	0,08 (1,70)
УД, мм рт. ст.	35,5 ± 1,47	30,0 ± 1,39	0,005 (2,79)
М, ПЕ	3,65 ± 0,205	4,35 ± 0,306	0,086 (-1,71)
σ , ПЕ	0,52 ± 0,039	0,55 ± 0,045	0,64 (-0,46)
K_v , %	11,43 ± 0,640	11,85 ± 0,661	0,50 (-0,67)
ALF, ПЕ	0,96 ± 0,066	0,71 ± 0,66	0,016 (2,39)
АНФ, ПЕ	0,44 ± 0,032	0,28 ± 0,020	0,000 (4,50)
ACF, ПЕ	0,27 ± 0,022	0,26 ± 0,023	0,48 (0,63)

Примечание. ПЕ — перфузионные единицы.



Динамика показателей амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы у пациенток с АГ I–II степени и СГ в процессе 6-месячной заместительной терапии ($n = 22$).

тению тканевой перфузии при СГ (см. табл. 3). Показатели σ и K_v были примерно в одинаковой степени повышены в обеих группах, что иногда встречается на ранних стадиях АГ и отражает интенсивное функционирование регуляторных механизмов. По амплитудно-частотному спектру наибольшие различия отмечены по АНФ. Он превышал норму в обеих группах, но намного более значительно — при СГ. Среди ряда возможных причин увеличения АНФ одной из основных считают нарушения оттока из микроциркуляторного русла (МЦР), снижение артериовенозного градиента и микроциркуляторного давления. АCF была снижена в обеих группах, что может быть связано с ростом сосудистого тонуса, ремоделированием и редификацией МЦР, и считается типичным для АГ. Показатель ALF, характеризующий состояние активных механизмов микроциркуляции, менялся в пределах диапазона нормальных значений и был больше при СГ, возможно, из-за регулирующих влияний, направленных на поддержание давления в МЦР.

В процессе заместительной терапии было достигнуто закономерное снижение показателя ТТГ (с $6,0 \pm 0,37$ до $3,12 \pm 0,39$ мкЕ/мл; $p = 0,00007$), сопряженное с тенденциями к уменьшению ПД (с $34,0 \pm 1,93$ до $31,9 \pm 1,26$ мм рт. ст.; $p = 0,29$), ОПСС (с $1794,2 \pm 47,05$ до $1730 \pm 47,8$ дин · см⁻⁵ с; $p = 0,37$), ИКДР (с $2,63 \pm 0,076$ до $2,51 \pm 0,108$ см/м²; $p = 0,15$), ИММ (с $102,7 \pm 5,88$ до $99,2 \pm 7,06$ г/м²; $p = 0,47$), с уменьшением числа больных с признаками ДД ПЖ (с 31,6 до 15,7%) и ДД ЛЖ (с 5,7 до 0%). Статистически значимо увеличился объем тканевой перфузии (показатель М возрос с $3,16 \pm 0,248$ до $4,23 \pm 0,275$, $p = 0,015$). Судя по динамике амплитудно-частотного спектра уменьшились признаки венозного застоя при некотором росте тонуса резистивных сосудов (см. рисунок). В итоге параметры микроциркуляции у больных с со-

четанием АГ и СГ приблизились к значениям аналогичных показателей у лиц с АГ и нормальной тиреоидной функцией. Можно считать, что заместительная терапия привела к устранению сдвигов микроциркуляции, привнесенных СГ, и хорошо заметными стали изменения, связанные непосредственно с АГ.

В целом применение левотироксина ассоциировалось с улучшением ряда характеристик внутрисердечной, системной и периферической гемодинамики, что может быть аргументом в пользу заместительной СГ.

Выводы

1. СГ у больных с АГ способствует акселерации структурно-геометрической перестройки сердца в виде увеличения его камер, толщины и массы миокарда ЛЖ и нарушениям ДФ сердца по 1-му типу.

2. При сочетании АГ и СГ ведущим механизмом формирования АГ остается повышение сосудистого тонуса, но не исключено возрастание роли нарушений артериального комплайенса.

3. СГ способствует ухудшению перфузии тканей, что ассоциируется с признаками снижения микроциркуляторного давления.

4. Заместительная терапия СГ левотироксином ведет к улучшению ряда структурных показателей сердца и к росту объема тканевой перфузии, что может быть аргументом в пользу более широкого ее применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А. А. // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 210–215.
2. Вебер В. Р., Рубанова М. П., Жмайлова С. В., Копина М. Н. // Сердеч. недостат. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 107–109.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Вестн. РАМН. — 2006. — № 2. — С. 15–22.
4. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и микроциркуляция крови. — М., 2005. — С. 9–28.
5. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
6. Маколкин В. И., Осадчий К. К., Гладышева Е. А. // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 2. — С. 24–25.
7. Микроциркуляция в кардиологии. — М., 2004.
8. Новицкая А. Б., Стронгин Л. Г., Некрасова Т. А., Конторщикова К. Н. // Клин. тиреоидол. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 27–31.
9. Angeja B. G., Grossman W. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 659–663.
10. Asmar R., Rudnicki A., Blacher J. et al. // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14. — P. 91–97.
11. Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 505–510.
12. Faber J., Petersen L., Wiinberg N. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 319–324.
13. Franklin S. S. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 3–8.
14. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1110–1115.
15. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3731–3737.
16. Vitale G., Galderisi M., Lupoli G. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4350–4355.

Поступила 03.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.153.1:577.152.199.1]-008.64-055.26-07:577.21

Е. Б. Храмова¹, Л. А. Суплотова¹, С. В. Фомина², С. А. Прокофьев³, Н. Ю. Южакова⁴

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава, ²Городской консультативно-диагностический центр, Тюмень, ³Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва, ⁴Многопрофильная клиника Тюменской государственной медицинской академии

Диагностика неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы должна проводиться на этапе планирования беременности. Наиболее эффективным методом представляется проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия. Отражением нарушенного адrenaльного стероидогенеза является стимулированный уровень 17-гидроксипрогестерона выше 50 нмоль/л и наличие сочетанных мутаций гена CYP21. Неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы не ухудшает течения спонтанно наступившей беременности.

Ключевые слова: 17-гидроксипрогестерон, мутации гена CYP21, беременность.

The nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency should be diagnosed at the stage of pregnancy planning. The stimulation test using a long acting ACTH analogue is the most effective method. The stimulated 17-hydroxyprogesterone level above 50 nmol/l and concomitant gene CYP21 mutations are a reflection of impaired adrenal steroidogenesis. The nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency does not deteriorate the course of spontaneous pregnancy.

Key words: 21-hydroxyprogesterone, CYP21 gene mutations, pregnancy.

Прогрессирующее в последние годы снижение рождаемости наряду с ухудшением показателей здоровья населения представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного общества. Многообразие репродуктивных нарушений, приводящих к бесплодию и не-

вынашиванию желанной беременности, определяет заинтересованность врачей различных специальностей в решении проблемы сохранения здоровья женщины и рождения здорового потомства.

Эндокринопатии вносят весомый вклад в формирование репродуктивной патологии [5]. Одной