

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.44:616.12-008.331

Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией

Н. О. Савчук, Т. А. Кожанова, Е. А. Савчук,
А. А. Гагарина, А. И. Гордиенко,
Н. В. Химич, А. В. Ушаков
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

Контактная информация:
Савчук Никита Олегович,
ФГАОУ ВО
«КФУ им. В. И. Вернадского»,
пр. Академика Вернадского, д. 4,
Симферополь, Республика Крым,
Россия, 295007.
E-mail: SavchukNO@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
05.05.18 и принята к печати 18.10.18.*

Резюме

Цель исследования — провести сравнительный анализ изменений структурно-функциональных характеристик сердца, клинической выраженности сердечной недостаточности (СН) и уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (МНП) (NT-proBNP) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с различными вариантами дисфункции щитовидной железы (ЩЖ). **Материалы и методы.** Обследован 101 пациент: 40 человек с АГ в сочетании с гипотиреозом; 39 — с АГ в сочетании с тиреотоксикозом; 22 — с АГ без дисфункции ЩЖ. Контрольную группу составили 20 человек без сердечно-сосудистой патологии и дисфункции ЩЖ. У всех исследуемых изучались основные структурные и функциональные параметры сердца, клиническая выраженность СН, сывороточные уровни NT-proBNP. **Результаты.** У больных с нарушением функции ЩЖ СН выявлялась чаще по сравнению с группой АГ без дисфункции ЩЖ. При этом пациенты с гипотиреозом характеризовались более высокими стадией и функциональным классом СН по сравнению с группой гипертиреоза. В группе АГ с гипотиреозом регистрировалось увеличение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с уменьшением соотношения Е/А по трансмитральному кровотоку, тогда как у пациентов с АГ и гипертиреозом было выявлено увеличение размера полости ЛЖ, а также значительное повышение уровня NT-proBNP в крови. **Заключение.** При АГ в сочетании с гипертиреозом ремоделирование миокарда проявляется преобладанием дилатации ЛЖ, тогда как у больных АГ с гипотиреозом преобладает гипертрофия миокарда ЛЖ в сочетании с его диастолической дисфункцией. Гипертиреоз при этом ассоциируется с повышением уровня N-концевого фрагмента МНП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, гипертиреоз, сердечно-сосудистая система, ремоделирование сердца, мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность

Для цитирования: Савчук Н. О., Кожанова Т. А., Савчук Е. А., Гагарина А. А., Гордиенко А. И., Химич Н. В., Ушаков А. В. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):538–547. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547

Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction

N. O. Savchuk, T. A. Kozhanova, E. A. Savchuk,
A. A. Gagarina, A. I. Gordienko,
N. V. Khimich, A. V. Ushakov
Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky,
Simferopol, Russia

Corresponding author:
Nikita O. Savchuk, Crimean Federal
University named after V. I. Vernadsky,
Academician Vernadskiy avenue,
Simferopol, Republic of Crimea,
295007 Russia.
E-mail: SavchukNO@gmail.com

Received 5 May 2018;
accepted 18 October 2018.

Abstract

Objective. To analyze the changes in the structural and functional characteristics of the heart, clinical severity of heart failure (HF) and the levels of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with arterial hypertension (HTN) and various forms of the thyroid dysfunction (TD). **Design and methods.** The total of 101 HTN patients were included in the study: 40 with hypothyroidism; 39 — with hyperthyroidism, 22 — without any TD. Control group consisted of 20 persons without any cardiovascular pathology and TD. Basic structural and functional parameters of the heart, serum levels of NT-proBNP were studied. **Results.** In patients with TD, HF was revealed significantly more often than in the group of AH without TD. There with patients with hypothyroidism had higher, HF functional class compared to the group of hyperthyroidism. In the group of HTN with hypothyroidism left ventricular (LV) hypertrophy and decrease of E/A ratio were observed, whereas patients with HTN and hyperthyroidism were characterized by LV dilatation and by a significant increase of serum NT-proBNP level. **Conclusions.** In HTN patients with hyperthyroidism cardiac remodeling is characterized by the prevalence of LV dilatation, whereas in hypothyroidism LV hypertrophy with LV diastolic dysfunction dominate. Hyperthyroidism is also associated with increased NT-proBNP serum levels.

Key words: arterial hypertension, hypothyroidism, hyperthyroidism, cardiovascular system, heart remodeling, brain natriuretic peptide, heart failure

For citation: Savchuk NO, Kozhanova TA, Savchuk EA, Gagarina AA, Gordienko AI, Khimich NV, Ushakov AV. Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):538–547. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547

Введение

Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) относится к наиболее распространенным заболеваниям среди эндокринной патологии [1, 2]. Общая распространенность гипотиреоза и тиреотоксикоза различного генеза в популяции составляет 2–4%, субклинических их форм — 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. В группе женщин старше 50 лет распространенность тиреоидной патологии может достигать 12% и более [3–5].

Как недостаток, так и избыток гормонов ЩЖ негативно сказывается на деятельности всех органов и систем [1, 3, 4]. Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) занимает ведущее место в клинике тиреоидных заболеваний. Признаки сердечно-сосудистых нарушений обнаруживают у 80% больных гипотиреозом и у 85% с тиреотоксикозом [5]. Дефицит тиреоидных гормонов в организме способствует развитию обменных нарушений, что приводит к структурным и функциональным

изменениям в миокарде и сосудах. Гипотиреоз и его субклинические формы признаны факторами риска ишемической болезни сердца, что связано с липидными, коагуляционными, микроциркуляторными изменениями, которые наблюдаются при этой патологии. Данные литературы относительно влияния гипотиреоза на структурно-функциональное состояние миокарда противоречивы. Одни исследования сообщают о развитии концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), однако связывают ее с избыточной массой тела пациентов, а также с повышением артериального давления (АД) [4]. Другие исследователи, подтверждая увеличение массы миокарда у больных гипотиреозом, отмечают, что гипертрофия ЛЖ является обратимой с достижением эутиреоидного статуса, и, в данном случае, вероятно, связана не только с ростом мышечных волокон, но и с интерстициальным отеком миокарда [1].

Гипертиреоз, в свою очередь, ассоциирован с увеличением влияния симпатического и угнетением парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердце [6, 7]. Отклонения, возникающие в результате этих процессов, приводят к гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям, проявляющимся в формировании гиперкинетического варианта кровообращения, снижении толерантности к физической нагрузке и, в случае тяжелого течения заболевания, — к развитию тиреотоксического сердца — вторичной кардиомиопатии, проявляющейся выраженной структурной и функциональной перестройкой сердца и тяжелой сердечной недостаточностью (СН). Большая часть исследований сообщает о развитии гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с тиреотоксикозом [3, 8–10]. Другие исследователи отмечают, что характер ремоделирования миокарда у таких пациентов зависит от нескольких факторов, в частности, от длительности гипертиреоза и степени его тяжести. Так, Р. М. Osuna констатирует, что если на начальных этапах дисметаболическая кардиомиопатия принимает гипертрофический характер, то у нелеченых пациентов может развиваться дилатация полостей сердца, в первую очередь — полости ЛЖ [2].

Изменения в регуляции деятельности ССС, вызванные недостатком или избытком гормонов ЩЖ, отражаются и на уровне АД. Нарушение функционирования комплекса интима-медиа, а также изменения активности вегетативной нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушения водно-электролитного баланса приводят к развитию артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с дисфункцией ЩЖ, а при наличии изначально

но имеющейся АГ могут оказывать существенное влияние на ее течение [4, 6].

Одним из маркеров нарушений в деятельности ССС является мозговой натрийуретический пептид (МНП) — специфический белок, вырабатываемый в кардиомиоцитах желудочков в ответ на растяжение миокарда. Литературные данные об уровне его N-концевого предшественника (NT-proBNP) (а в клинической практике чаще всего определяют уровни именно этой молекулы из-за более высокой стабильности вне организма) при патологии ЩЖ довольно противоречивы, что свидетельствует о целесообразности проведения дальнейшего изучения этого вопроса [11–13]. При этом в одном исследовании было показано, что повышенный уровень Т4 ассоциирован с ростом уровня МНП в плазме крови пациентов с гипертиреозом независимо от наличия кардиоваскулярной патологии, и было сделано предположение о прямом влиянии гормонов ЩЖ на синтез МНП [12].

Таким образом, учитывая вышеизложенное, нарушения функции ЩЖ стоит отнести к факторам риска сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на то, что в настоящее время выполняются многочисленные исследования роли различных маркеров риска кардиоваскулярной патологии, значительная часть вопросов по сердечно-сосудистым аспектам тиреоидной дисфункции еще не освещена. Углубленное комплексное изучение тиреогенных сердечно-сосудистых нарушений будет способствовать более эффективному лечению этой группы пациентов.

Цель работы — провести сравнительный анализ изменений структурно-функциональных характеристик сердца, клинической выраженности СН и уровня МНП у больных АГ в сочетании с различными вариантами дисфункции ЩЖ.

Материалы и методы

В исследование включен 101 пациент в возрасте от 39 до 58 лет с АГ 1-й и 2-й степени, I и II стадии, из которых: 39 пациентов с АГ в сочетании с тиреотоксикозом (6 мужчин и 33 женщины, средний возраст $50,2 \pm 1,1$ года); 40 — в сочетании с гипотиреозом (8 мужчин и 32 женщины, средний возраст $52,6 \pm 0,6$ года); 22 пациента без нарушений функции ЩЖ (5 мужчин и 17 женщин, средний возраст $49,4 \pm 1,4$ года). Контрольную группу составили 20 человек без сердечно-сосудистой и тиреоидной патологии (9 мужчин и 11 женщин, средний возраст $51,2 \pm 0,9$ года). Представленные группы значительно не различались по возрастному-половому составу, соотношению встречаемости степеней и стадий АГ.

Диагноз АГ устанавливался на основании критериев, приведенных в Российских рекомендациях (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению АГ 2010 года [14]. Длительность АГ составляла от 4 до 7 лет, значимо не различалась между группами обследованных пациентов и составила в среднем: в группе с гипертиреозом и АГ $5,47 \pm 3,54$ года; в группе с гипотиреозом и АГ — $4,64 \pm 2,89$ года; в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $6,13 \pm 4,37$ года. У всех пациентов 1-й и 2-й групп диагноз АГ был установлен до появления клинических и лабораторных признаков дисфункции ЩЖ, что подтверждает изначально первичный характер АГ у всех обследованных больных.

Диагноз гипертиреоза и гипотиреоза устанавливался на основании данных клинического обследования и исследования гормонального статуса в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов и Американской тиреодологической ассоциации [15, 16].

Все пациенты с дисфункцией ЩЖ на момент обследования принимали L-тироксин при гипотиреозе и тиамазол при гипертиреозе. Продолжительность анамнеза нарушения функции ЩЖ составляла от 14 до 23 месяцев: при гипотиреозе в среднем $18,1 \pm 0,6$ месяца, при гипертиреозе в среднем $18,5 \pm 0,5$ месяца. На момент включения в исследование все пациенты имели клинически манифестные проявления дисфункции ЩЖ, требовавшие коррекции терапии. Пациенты с субклиническими формами дисфункции ЩЖ и с ее стойкой компенсацией в исследование не включались.

Все пациенты до включения в исследование принимали антигипертензивную терапию. Частота использования антигипертензивных препаратов различных классов между группами обследованных пациентов значимо не различалась. На момент включения в исследование все больные имели адекватный контроль АД по данным офисного измерения со средними показателями АД, не различавшимися между группами и составившими: в группе с АГ и гипертиреозом — $132,1 \pm 2,2 / 79,2 \pm 1,4$ мм рт. ст.; в группе с АГ и гипотиреозом — $130,1 \pm 2,4 / 84,9 \pm 2,5$ мм рт. ст.; в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $133,4 \pm 1,2 / 83,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. Пациенты с неконтролируемой АГ в исследование не включались.

Критериями исключения из исследования являлись: установка диагноза АГ после развития патологии ЩЖ; вторичная АГ; сосудистые заболевания головного мозга (ишемический и геморрагический инсульты); ишемическая болезнь сердца; некоронарогенные заболевания сердца, не связанные с патологией ЩЖ; гемодинамически значимые пороки

сердца; сахарный диабет; хронический алкоголизм и наркомания; злокачественные новообразования; хроническая почечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; хроническая легочная недостаточность; воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения); беременность.

До включения в исследование все обследованные лица подписывали информированное согласие на проведение обследования и на использование их медико-демографических данных для обработки и анализа.

Структурно-функциональные показатели сердца исследовались методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате PhilipsHD 4000. Оценивали размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, размер правого желудочка (ПЖ). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по показателям трансмитрального кровотока с помощью доплерЭхоКГ: времени изоволюмического расслабления (IVRT), максимальной скорости раннего диастолического потока E, скорости потока, обусловленного систолой предсердий A и их соотношению (E/A).

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови исследуемых определяли методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР БЕСТ, Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовались пакеты программ Microsoft Excel, STATISTICA 6. Все данные представлены в виде M (среднее значение) \pm m (ошибка средней). Использовались методы непараметрической статистики. При сравнении нескольких групп сначала проводилось вычисление критерия Краскела–Уоллиса, затем группы попарно сопоставлялись при помощи вычисления критерия Манна–Уитни. Наличие различий между группами по бинарным показателям рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера. Оценка связи между показателями рассчитывалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия и корреляции считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы отличались между собой показателями уровня гормонов ЩЖ. Так, тиреотропный гормон в среднем составлял в контрольной группе $1,94 \pm 0,09$ мкМЕ/мл, в группе с АГ и гипертиреозом — $0,03 \pm 0,01$ мкМЕ/мл, в груп-

пе с АГ и гипотиреозом — $17,40 \pm 4,09$ мкМЕ/мл, в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $2,00 \pm 0,20$ мкМЕ/мл. Уровень свободного Т4 распределялся следующим образом: в контрольной группе — $15,50 \pm 0,38$ пмоль/л, в группе с АГ и гипертиреозом — $58,89 \pm 13,25$ пмоль/л, в группе с АГ и гипотиреозом — $6,90 \pm 1,13$ пмоль/л, в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $16,90 \pm 0,54$ пмоль/л. Уровень тиреоидных гормонов у пациентов в состоянии дисфункции ЩЖ отличался от соответствующих показателей группы контроля и пациентов с изолированной АГ. Значимых различий по приведенным выше показателям между контролем и пациентами с АГ без нарушения функции ЩЖ выявлено не было.

Распределение пациентов обследованных групп по стадии СН и ее функциональному классу (ФК) представлено в таблице 1.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, регистрировалась нормальная ($> 50\%$) ФВ ЛЖ. У больных с нарушениями функции ЩЖ СН выявлялась существенно чаще по сравнению с группой с АГ без нарушения функции ЩЖ. При этом средний ФК СН в обеих группах пациентов с тиреоидной дисфункцией был значимо выше, чем в группе у больных АГ без патологии ЩЖ. Также в группе с гипотиреозом средний ФК СН был выше, чем в группе больных с гипертиреозом, однако различия не достигли статистической значимости. У больных с гипертиреозом чаще по сравнению с другими группами регистрировалась СН I стадии, у пациентов с гипотиреозом — СН IIa стадии. Ни у кого из исследуемых не выявлена СН IIb и III стадий. При анализе ФК СН выявилось, что у па-

циентов с нарушениями функции ЩЖ одинаково часто диагностирован 2 ФК (что подтверждается наличием значимых различий с группой с АГ без тиреоидной дисфункции и отсутствием таковых между группами с тиреоидными патологиями). У пациентов с гипотиреозом достоверно чаще регистрировалось наличие 3 ФК СН по сравнению с остальными группами.

Сравнительный анализ структурных и функциональных параметров сердца, по данным ЭхоКГ, обнаружил значимые различия большинства показателей между больными с сочетанием АГ и дисфункции ЩЖ, группой больных с АГ без тиреоидной патологии, а также лицами контрольной группы (табл. 2).

В группе пациентов с сочетанием АГ и гипертиреоза было выявлено увеличение размеров ЛП по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженные отличия наблюдались по показателю КДР ЛЖ. Он был значимо выше у больных АГ и гипертиреозом по сравнению с остальными группами. Также в данной группе была зарегистрирована более низкая ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что у пациентов с АГ и гипертиреозом толщина стенок ЛЖ была меньше, чем в группе больных АГ без тиреоидной дисфункции (по толщине ЗСЛЖ).

У пациентов с АГ и гипотиреозом регистрировалась выраженная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. Оба показателя в среднем выходили за пределы нормы и были значительно выше по сравнению не только с группой АГ с гипертиреозом, но и превышали таковые у больных АГ без дисфункции ЩЖ и у группы контроля.

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Показатель	Группа с АГ и гипертиреозом (n = 39)	Группа с АГ и гипотиреозом (n = 40)	Группа с АГ (n = 22)
СН 0	12,8% p _{АГ}	7,5% p _{АГ}	50,0%
СН 1	87,2% p _{АГ} p _Г	30,0% p _Г	50,0%
СН 2 А	12,8% p _Г	67,5% p _{АГ} p _Г	0%
ФК 1	33,3%	22,5%	40,9%
ФК 2	61,5% p _{АГ}	50,0% p _{АГ}	9,1%
ФК 3	5,1% p _Г	27,5% p _{АГ} p _Г	0%
ФК средний	$1,71 \pm 0,08$ p _{АГ}	$2,05 \pm 0,11$ p _{АГ}	$0,41 \pm 0,11$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СН — сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; p_{АГ} — статистическая значимость различий с группой с артериальной гипертензией ($p < 0,05$); p_Г — статистическая значимость различий между группой с гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией и группой с гипертиреозом в сочетании с артериальной гипертензией ($p < 0,05$).

Таблица 2

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЦА В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Группа с гипертиреозом и АГ (n = 39)	Группа с гипотиреозом и АГ (n = 40)	Группа с АГ (n = 22)	Группа контроля (n = 20)
Аорта, см	2,97 ± 0,04	3,17 ± 0,05	3,12 ± 0,08	3,06 ± 0,06
ЛП, см	3,97 ± 0,09 p _к	4,05 ± 0,08 p _к p _{АГ}	3,71 ± 0,08	3,61 ± 0,04
КДР, см	5,35 ± 0,07 p _к p _{АГ} p _Г	4,99 ± 0,07	4,90 ± 0,05	4,82 ± 0,04
КСР, см	3,33 ± 0,08	3,26 ± 0,06	3,28 ± 0,07	3,31 ± 0,06
МЖП, см	0,92 ± 0,02 p _к p _Г	1,20 ± 0,04 p _{АГ} p _к p _Г	0,97 ± 0,03 p _к	0,82 ± 0,02
ЗСЛЖ, см	0,84 ± 0,02 p _{АГ} p _Г	1,11 ± 0,03 p _к p _{АГ}	0,95 ± 0,02 p _к	0,80 ± 0,02
ФВ, %	64,66 ± 0,85 p _к	64,94 ± 0,85 p _к	64,93 ± 0,87 p _к	69,80 ± 0,82
ПЖ, см	2,23 ± 0,05	2,37 ± 0,05 p _к	2,26 ± 0,07	2,15 ± 0,03
Е/А	1,23 ± 0,08 p _к	0,95 ± 0,07 p _к p _{АГ}	1,30 ± 0,05	1,51 ± 0,02
Е, см/с	0,78 ± 0,04 p _{АГ} p _Г	0,54 ± 0,03 p _к p _{АГ}	0,67 ± 0,03 p _к	0,86 ± 0,02
А, см/с	0,57 ± 0,01 p _{АГ}	0,57 ± 0,02	0,52 ± 0,02 p _к	0,57 ± 0,02
IVRT, см/с	90,32 ± 3,00 p _к p _Г	109,82 ± 2,19 p _к p _{АГ}	94,94 ± 1,54 p _к	72,35 ± 0,41
NT-proBNP, пг/мл	393,06 ± 120,51 p _к p _{АГ} p _Г	45,16 ± 6,81 p _к p _{АГ}	41,85 ± 4,04 p _к	18,14 ± 1,27

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; IVRT — время изоволюмического расслабления; NT-proBNP — предшественник N-концевого натрийуретического мозгового пептида; p_к — статистическая значимость различий с группой контроля (p < 0,05); p_{АГ} — статистическая значимость различий с группой с артериальной гипертензией без нарушения функции щитовидной железы (p < 0,05); p_Г — статистическая значимость различий между группой с гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией и группой с гипертиреозом в сочетании с артериальной гипертензией (p < 0,05).

При анализе других показателей ЭхоКГ у пациентов с АГ и гипотиреозом обращают на себя внимание достоверные различия с группой контроля и группой с АГ без тиреоидной дисфункции: большие размеры ЛП и ПЖ, снижение ФВ ЛЖ. Хотя данные показатели и не выходили за пределы нормы у большинства пациентов, по средним значениям они существенно отличались от показателей других групп.

При анализе показателей трансмитрального кровотока были выявлены следующие различия: регистрировались уменьшение соотношения Е/А и рост IVRT у всех пациентов с АГ вне зависимости от состояния функции ЩЖ по сравнению с группой контроля. Однако при сравнении групп между собой было выявлено, что у пациентов с гипотиреозом изменения носили более выраженный характер. Так, средние значения Е, Е/А были меньше допустимых границ нормы, а пик А и показатель IVRT в среднем превышали ее. Данные показатели отличались не только от контрольной группы, но и от группы с АГ без тиреоидной дисфункции, что позволяет говорить о более тяжелой диастолической дисфункции у пациентов с гипотиреозом. Это подтверждает и наличие достоверных различий по сравнению с пациентами с АГ и гипертиреозом.

При анализе уровней NT-pro-BNP в плазме крови обследованных было выявлено, что во всех группах пациентов с АГ вне зависимости от состояния функции ЩЖ он был значимо выше, чем в группе контроля. При этом данный показатель существенно превышал норму лишь в группе больных с АГ в сочетании с гипертиреозом. В данной группе он был значительно выше по сравнению с группой АГ и гипотиреоза (в 8,5 раза), группой АГ без тиреоидной дисфункции (в 9,2 раза), группой контроля (в 21,2 раза).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что продолжительность дисфункции ЩЖ коррелировала с размерами ЛП (r = 0,43; p < 0,05), КДР ЛЖ (r = 0,82; p < 0,05), ПЖ (r = 0,43; p < 0,05) у пациентов в состоянии гипертиреоза, и с МЖП (r = 0,89; p < 0,05), ЗСЛЖ (r = 0,59; p < 0,05), IVRT (r = 0,50; p < 0,05) у пациентов с гипотиреозом. Также следует отметить следующие корреляции, выявленные в группах пациентов с дисфункцией ЩЖ: уровня тиреотропного гормона с КДР ЛЖ (r = -0,37; p < 0,05), с МЖП (r = 0,46; p < 0,05), с ЗСЛЖ (r = 0,56; p < 0,05), с Е (r = -0,39; p < 0,05), с IVRT (r = 0,52; p < 0,05) и с NT-proBNP (r = -0,49; p < 0,05); уровень Т4 коррелировал с КДР ЛЖ (r = 0,49; p < 0,05), с МЖП

($r = -0,57$; $p < 0,05$), с ЗСЛЖ ($r = 0,61$; $p < 0,05$), с ФВ ЛЖ ($r = 0,31$; $p < 0,05$), с Е/А ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и с NT-proBNP ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на деятельность ССС, и как их недостаток, так и их избыток негативно сказывается на структурно-функциональном состоянии ССС. Являясь важным фактором развития таких кардиоваскулярных событий, как инсульт, инфаркт миокарда, АГ относится к одной из самых частых причин обращений за медицинской помощью в Российской Федерации. С учетом высокой распространенности различных форм АГ и дисфункции ЩЖ не может не возникать вопрос коморбидности этих нозологий. Несмотря на большое количество исследований на тему патологии ЩЖ, литературных данных, касающихся вопросов коморбидности, немного и зачастую они носят противоречивый характер. К примеру, K. Kato и соавторы (2009) [17] продемонстрировали увеличение массы миокарда ЛЖ с увеличением толщины МЖП и ЗСЛЖ, повышение КДР ЛЖ и значительное снижение его диастолической функции, сопровождавшихся повышенным уровнем NT-proBNP у пациентов с гипертиреозом, тогда как другие авторы не отмечали существенного подъема уровня NT-proBNP ни при гипертиреозе, ни при гипотиреозе [11–13]. D. Ascheim сообщает о формировании концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ при гипотиреозе [6], а N. Rodondi связывает гипотиреоидный статус с риском внезапной сердечной смерти [8]. Учитывая вышесказанное, следует констатировать, что многие вопросы клиники, патогенеза и прогноза у пациентов рассматриваемой категории остаются нерешенными. В настоящем исследовании было выявлено, что у пациентов с АГ и нарушениями функции ЩЖ, включающими в себя как гипо-, так и гиперфункцию, регистрируются определенные изменения структурно-функциональных параметров сердца. У больных АГ в сочетании с гипотиреозом имело место ремоделирование сердца со склонностью к асимметричной гипертрофии стенок ЛЖ. При этом связь роста толщины стенок сердца с дисфункцией ЩЖ подтверждалась значимыми различиями с аналогичными показателями у больных АГ без дисфункции ЩЖ. Это может быть связано с повышением общего периферического сопротивления и повышенной нагрузкой на ЛЖ вследствие экстракардиальных эффектов дефицита гормонов ЩЖ: эндотелиальной дисфункцией, утолщением комплекса интима-медиа и нарушением процессов расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что само по себе способствует повыше-

нию диастолического АД [4]. С другой стороны, это может быть также вызвано интерстициальным отеком, накоплением жидкости и мукополисахаридов в тканях, в том числе и сердца — довольно хорошо изученными явлениями, часто сопровождающими гипотиреоз [9]. Так или иначе, наличие более выраженного утолщения стенок ЛЖ у пациентов с АГ и гипотиреозом по сравнению с пациентами с АГ без тиреоидной дисфункции является неблагоприятным фактором.

У пациентов с гипертиреозом, напротив, наблюдалось увеличение размеров полостей сердца при отсутствии гипертрофии ЛЖ по сравнению с группой АГ без дисфункции ЩЖ и с контрольной группой. Данный феномен, вероятно, объясняется следующим: при небольшом повышении уровня гормонов ЩЖ происходит рост продукции белка, а при значительном их повышении наблюдается значительное снижение его синтеза [1]. Таким образом, имеет место следующая закономерность: незначительно повышенный уровень гормонов ЩЖ дает анаболический, а их значительное повышение — катаболический эффект. Становится ясно, что повышенный уровень продукции белка при легкой степени тиреотоксикоза формирует гипертрофию миокарда, в то время как при тяжелой степени и длительном течении заболевания продукция белка резко снижается. Эти изменения приводят к развитию дистрофии миокарда (возможно, этим и объясняется увеличение КДР ЛЖ в данной группе), что может клинически проявляться в развитии СН и формировании миокардиодистрофического кардиосклероза. У пациентов с гипертиреозом средний уровень тиреоидных гормонов значительно превышал норму, что создало предпосылки для увеличения полости ЛЖ при отсутствии гипертрофии его стенок, а наличием АГ можно объяснить тенденцию к росту толщины миокарда ЛЖ, что подтверждается наличием значимых различий с группой здоровых лиц.

Исследования, изучавшие систолическую дисфункцию у лиц с гипофункцией ЩЖ, показали довольно противоречивые результаты. По их данным, гипотиреоз ассоциирован с систолической дисфункцией ЛЖ (оценивалась по данным магнитно-резонансной томографии сердца), которая регрессировала после терапии L-тироксином [16]. В другом исследовании у пациентов систолическая и диастолическая дисфункция проявлялись только во время выполнения дозированных упражнений, приводя впоследствии к снижению толерантности к физической нагрузке у этих лиц [17].

В настоящем исследовании у всех пациентов с АГ выявлялись сходные изменения трансми-

трального кровотока — увеличение IVRT, уменьшение E, рост A, изменение соотношения E/A в сторону уменьшения по сравнению с группой контроля. Данные изменения соответствуют диастолической дисфункции 1-го типа и в целом характерны для больных с АГ. Однако при сравнении исследуемых групп между собой было обнаружено, что у пациентов с комбинацией АГ и гипотиреоза параметры трансмитрального кровотока существенно отличаются от таковых у больных с изолированной АГ в сторону ухудшения диастолической функции ЛЖ. Это может быть связано с вызванными дефицитом гормонов ЩЖ нарушениями в экспрессии гена, кодирующего Са-АТФазу саркоэндоплазматического ретикулума (SERCA2). Уменьшение активности SERCA2 вызывает снижение обратного захвата Ca^{2+} во время диастолы, и, следовательно, нарушение расслабления кардиомиоцитов [18]. Это предположение подтверждается наличием прямой корреляции между уровнем тиреотропного гормона и IVRT в данной группе. С другой стороны, развитию диастолической дисфункции у пациентов с гипотиреозом на фоне АГ может способствовать гипертрофия ЛЖ. Рост толщины стенок миокарда достигается за счет увеличения количества миофибрилл в кардиомиоцитах. При этом замедляется скорость сокращения из-за замены изоформы альфа АТФазы миозина на более медленную изоформу бета. Поскольку при этом кардиомиоциты развивают большее усилие, оно должно быть адекватно аккумулировано для создания повышенного давления в полости ЛЖ. Это происходит благодаря соответствующему укреплению межклеточных и матрикс-клеточных связей — формированию фиброза и, как следствие, снижению эластичности миокарда. Функциональным результатом этих изменений является замедление расслабления. Тем не менее в основе этого, помимо фиброза, лежит все тот же процесс — замедление обратного захвата Ca^{2+} саркоэндоплазматическим ретикуломом [19, 20]. Таким образом, вероятней всего причиной ухудшения диастолической функции у пациентов с АГ и гипотиреозом по сравнению с группой с изолированной АГ может являться совокупность факторов: гипертрофия стенок ЛЖ, вызванная ростом периферического сосудистого сопротивления и повышенной нагрузкой на сердце, а также уменьшением прямых эффектов гормонов ЩЖ на процессы расслабления миокарда. Так или иначе, в результате происходит замедление раннего диастолического наполнения ЛЖ, и, как следствие, растет нагрузка на ЛП, которому приходится прокачивать большее количество крови в фазу сокращения [21]. В результате может раз-

виваться дилатация ЛП, что и наблюдалось в настоящем исследовании у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом.

По данным литературы, увеличение уровня NT-pro-BNP может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [11]. В ходе анализа результатов измерения уровня NT-proBNP в крови пациентов было установлено, что наличие АГ ассоциировано с тенденцией к росту его уровня. При этом в группе больных с сочетанием АГ и гипертиреоза было зарегистрировано и существенное увеличение данного показателя не только по сравнению с контролем, но и со всеми остальными группами обследованных. Учитывая, что большинство пациентов с дисфункцией ЩЖ страдали СН, а уровень NT-proBNP в плазме крови значительно превышал пороговые значения только у пациентов с гиперфункцией ЩЖ, а также не коррелировал с ФК СН, но был прямо пропорционально связан с уровнями гормонов ЩЖ, можно сделать предположение о прямом влиянии уровня гормонов ЩЖ на синтез МНП. Другим механизмом повышения уровня NT-proBNP может выступать развитие при гипертиреозе ремоделирования миокарда по типу дилатации. Известно, что основным триггером синтеза NT-proBNP является растяжение кардиомиоцитов. В этой связи резкое повышение уровня NT-proBNP у больных АГ в сочетании с гипертиреозом согласуется с тем, что КДР ЛЖ в данной группе был значимо выше, чем во всех остальных группах обследованных. Так или иначе, представляется целесообразным проведение дополнительных, более масштабных исследований для решения вопроса о возможном пересмотре референсных уровней и диагностической роли NT-proBNP у пациентов с сочетанной кардиоваскулярной патологией и тиреотоксикозом.

Выводы

1. Дисфункция ЩЖ негативно влияет на течение АГ, приводя к более тяжелому течению СН.
2. Ремоделирование сердца у больных с АГ в сочетании с гипотиреозом характеризуется преимущественно гипертрофией миокарда ЛЖ и его диастолической дисфункцией, при АГ в сочетании с гипертиреозом ремоделирование сердца проявляется преимущественно дилатацией полости ЛЖ.
3. У пациентов с АГ в сочетании с гипертиреозом имеет место повышение уровня NT-proBNP крови, что может являться неблагоприятным прогностическим фактором у больных данной категории.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501–509. doi:10.1056/NEJM200102153440707
2. Osuna PM, Udovcic M. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(2):704–730. doi:10.14797/mdcj-13-2-60
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr Probl Cardiol.* 2016;41(2):65–92. doi:10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
4. Вербовой А. Ф., Капралова И. Ю., Шаронова Л. А. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом. *Клиницист.* 2014;8(2):19–21. doi:10.17650/1818-8338-2014-2-17-21 [Verbovo AF, Kapralova IU, SHaronova LA. The content of adipokines and echocardiography in women with hypothyroidism. *Klinitsist.* = *The Physician.* 2014;8(2):19–2. doi:10.17650/1818-8338-2014-2-17-21 In Russian].
5. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the Heart. *Am J Med.* 2014;127(8):691–698. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.009
6. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(2):55–59. doi:10.14797/mdcj-13-2-55
7. Mourouzis I, Forini F, Pantos C, Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. *J Thyroid Res.* 2011;2011:958626. doi:10.4061/2011/958626
8. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M et al. Low-T3 syndrome a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003;107(5):708–713. doi:10.1161/01.CIR.0000048124.64204.3F
9. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118(2):132–136. doi:10.1016/j.amjmed.2004.07.052
10. Wassen F, Schiel A, Kuiper G, Kaptein E, Bakker O, Visser TJ et al. Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. *Endocrinology.* 2005;143(7):2812–2815. doi:10.1210/en.143.7.2812
11. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2460–2466. doi:10.1001/archinte.165.21.2460
12. Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res.* 2007;32(1–2):1–8. PMID:18271501
13. Ertugrul DT, Gursoy A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, Berberoglu Z et al. Evaluation brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Nat Med Assoc.* 2008;100(4):401–405. doi:10.1016/S0027-9684(15)31272-4
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* = *Systemic Hypertension.* 2010;3:5–26. In Russian].
15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Москва. 2014;25. [Clinical recommendations for diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse

toxic goiter, Graves-Bazedov's disease), nodal/multinodular goiter Public organization “Russian Endocrinology Association”. Moscow. 2014;25. In Russian].

16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–1751. doi:10.1089/thy.2014.0028
17. Kato K, Murakami H, Isozaki O, Tsushima T, Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocr J.* 2009;56(1):17–27. doi:10.1507/endocrj.k08e-145
18. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):439–445. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.044
19. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to l-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91(11):1327–1330. PMID:12767425.
20. Hanft LM, Korte FS, McDonald KS. Cardiac function and modulation of sarcomeric function by length. *Cardiovasc Res.* 2008;77(4):627–636. doi:10.1093/cvr/cvm099
21. Kranias EG, Hajjar RJ. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome. *Circ Res.* 2013;110(12):1646–1660. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.259754

Информация об авторах

Савчук Никита Олегович — аспирант кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Кожанова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Савчук Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Гагарина Алина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Гордиенко Андрей Иванович — кандидат биологических наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Химич Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Author information

Nikita O. Savchuk, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Tatyana A. Kozhanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical

Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Elena A. Savchuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology Diseases and Neurosurgery, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alina A. Gagarina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Andrey I. Gordienko, PhD in Biology Sciences, Head, Central Research Laboratory, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Natalya V. Khimich, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alexey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University.