

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Май —  
июнь  
2013

3

TOM  
XCIV

ОАО «ТАТМЕДИА»  
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1: 616.441-008.64-036.15: 616.127-008.66-009.51-073.43: 615.225: 615.036.8

T01

### ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Наталья Викторовна Солдатенко<sup>1\*</sup>, Людмила Николаевна Елисеева<sup>1</sup>,  
Ольга Ильинична Ждамарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар,

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница №1 им. С.Н. Очаповского, г. Краснодар

#### Реферат

**Цель.** Оценка динамики структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

**Методы.** В исследование включены 68 больных с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом, разделённые на две группы. Пациенты первой группы (37 человек) получали амлодипин 5–10 мг/сут в комбинации с индапамидом 1,5 мг/сут, пациенты второй группы (31 человек) — лизиноприл 5–10 мг/сут в комбинации с индапамидом 1,5 мг/сут. Исходно и через 18 мес лечения проводили ультразвуковое исследование сонных артерий и сердца на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США).

**Результаты.** Исходные показатели миокарда левого желудочка в группах были сопоставимы. Через 18 мес лечения у больных первой группы по сравнению с исходными величинами выявлены статистически значимые повышение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка на 5,2%, уменьшение скорости позднего диастолического наполнения на 11,4%, увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане на 19,7%. У пациентов второй группы выявлены достоверные повышение скорости раннего наполнения левого желудочка на 7,0% и увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане на 13,9%. Концентрическое ремоделирование левого желудочка не зарегистрировано, а количество больных с эксцентрической гипертрофией осталось на прежнем уровне (18,9 и 12,9%).

**Вывод.** Лечение комбинациями амлодипина с индапамидом и лизиноприла с индапамидом в течение 18 мес положительно влияет на диастолическую функцию левого желудочка.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, антигипертензивная терапия, эхокардиография, ремоделирование левого желудочка.

LEFT VENTRICULAR WALL MYOCARDIUM STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICES CHANGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM TREATED WITH HYPOTENSIVES N.V. Soldatenko<sup>1</sup>, L.N. Yeliseyeva<sup>1</sup>, O.I. Zhdamarova<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №1 named after S.N. Ochapovsky, Krasnodar, Russia. **Aim.** To assess the left ventricular wall myocardium structural and functional indices change over time in patients receiving hypotensive treatment for arterial hypertension associated with subclinical hypothyroidism. **Methods.** Sixty eight patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism were distributed to two groups. Patients of the group 1 (37 patients) received amlodipine (5–10 mg/day) and inda-

pamide (1.5 mg/day), patients of the group 2 (31 patients) received lisinopril (5–10 mg/day) and indapamide (1.5 mg/day). Carotid artery ultrasonography and echocardiography were performed using «Philips» HD-II XE (USA) scanner on the baseline and after 18 months of treatment. **Results.** Initial parameters of the left ventricular wall myocardium in all patients were comparable. Significant increase in early diastolic left ventricular filling velocity by 5.2%, decrease of late diastolic filling velocity by 11.4%, increase of peak velocities ratio on the mitral valve by 19.7% were revealed in patients of group 1 after 18 months of treatment compared to baseline. Increase in early diastolic left ventricular filling velocity by 7.0%, increase of peak velocities ratio on the mitral valve by 13.9% were registered in patients of group 2. No signs of concentric left ventricle remodeling were revealed. The share of patients with eccentric hypertrophy was not altered (18.9 and 12.9%, respectively). **Conclusion.** Treatment with amlodipine + indapamine and lisinopril + indapamine during 18 months improves left ventricle diastolic function. **Keywords:** arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, hypotensive treatment, echocardiography, left ventricle remodeling.

Субклинический гипотиреоз — распространённое состояние, частота которого в популяции достигает 6–17% [10]. Медико-социальное значение этой патологии обусловлено, в первую очередь, отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему [13, 14]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте развития атеросклеротических изменений в сосудах на фоне превышающего референсные границы содержания тиреотропного гормона [9]. Согласно данным А.Е. Нак [8], риск развития атеросклероза аорты при субклиническом гипотиреозе увеличивается в 1,7 раза, инфаркта миокарда — в 2,3 раза. Артериальная гипертензия (АГ) — основной фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, встречается при гипотиреозе с частотой 21–50% [5]. Вместе с тем, рекомендации по лечению АГ у больных первичным гипотиреозом отсутствуют [3]. В литературе существуют единичные работы, посвящённые эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных с АГ в сочетании с первичным гипотиреозом [1].

Целью настоящего исследования была оценка динамики структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ и субклиническим гипотиреозом на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

В исследование включены 68 пациентов с субклиническим первичным гипотиреозом (повышение концентрации тиреотропного гормона в пределах 5,1–10,0 мЕд/л при нормальном содержании тиреоидных гормонов [4]) в сочетании с АГ. Диагностику АГ проводили в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение АГ» (2010) [3].

С целью оценки эффективности антигипертензивной терапии пациенты были распределены на две группы, их клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Пациенты первой группы получали комбинированную терапию, включавшую антагонист кальция амлодипин (нормодипин, «GEDEON RICHTER», Венгрия) в суточной дозе 5–10 мг и диуретик индапамид («ХЕМОФАРМ», Югославия) в суточной дозе 1,5 мг 1 раз/сут. Пациенты второй группы получали комбинированную терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом (диротон, «GEDEON RICHTER», Венгрия) в суточной дозе 5,0–10 мг в сочетании с индапамидом. Титрование дозы антигипертензивного препарата проводили с учётом уровня артериального давления (АД). Динамическое наблюдение за состоянием больных осуществляли на протяжении 18 мес. На этапе

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Первая группа (n=37), амлодипин+индапамид	Вторая группа (n=31), лизиноприл+индапамид
Возраст, годы	53,47±8,6	52,10±8,51
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,37±4,15	32,67±4,09
Объём ЩЖ, см <sup>3</sup>	16,61±8,66	15,67±5,83
V кровотока в ЩЖ, см/с	28,61±11,64	27,34±9,62
ТТГ, мЕд/л	7,12±0,97	7,28±0,91
Стаж АГ, годы	7,17±2,74	7,21±2,67

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЩЖ — щитовидная железа; V кровот. — скорость кровотока; ТТГ — тиреотропный гормон; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка на фоне приёма исследуемых препаратов

Показатели	Группы обследованных пациентов (M±SD)			
	Первая группа (n=37), амлодипин+индапамид		Вторая группа (n=31), лизиноприл+индапамид	
	исходно	через 18 мес	исходно	через 18 мес
Систолическое АД, мм рт.ст.	169,75±3,79	134,28±4,79*	170,03±4,86	133,33±5,29*
Диастлическое АД, мм рт.ст.	95,77±2,63	85,42±4,31*	96,79±2,77	83,93±4,35*
ЧСС, в минуту	71,04±10,66	67,00±8,30	70,73±10,07	69,78±10,87
ММЛЖ, г	198,44±36,14	205,47±29,95	198,29±98,70	197,68±39,27
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	98,89±13,50	102,41±12,60	98,71±13,09	99,54±13,76
КДР, мм	49,38±3,12	50,10±2,59	49,04±3,40	49,14±2,94
ТМЖП, мм	9,44±0,88	9,45±0,67	9,52±0,89	9,50±0,83
ТЗСЛЖ, мм	9,37±0,80	9,5±0,55	9,34±0,80	9,44±0,81
ФВ, %	65,59±3,55	66,17±3,03	65,5±3,39	64,85±3,25
УО, мл	76,41±12,73	77,44±12,19	75,18±12,43	74,77±9,17
МОК, мл/мин	5439,0±1500,3	5183,9±1223,3	5385,0±1522,3	5237,5±1107,0
V <sub>ЕМК</sub> , см/с	57,65±6,17	60,65±6,99*	58,91±7,38	63,37±5,87*
V <sub>АМК</sub> , см/с	71,79±8,34	63,62±9,17*	70,95±7,42	70,11±13,52
V <sub>Е</sub> /V <sub>А</sub>	0,81±0,10	0,97±0,20*	0,831±0,077	0,947±0,294*

Примечание: \*p <0,05; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка по модифицированному методу Simpson; УО – ударный объём левого желудочка; МОК – минутный объём кровообращения; V<sub>ЕМК</sub> – максимальная скорость в период раннего диастолического наполнения левого желудочка; V<sub>АМК</sub> – максимальная скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка; V<sub>Е</sub>/V<sub>А</sub> – отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения левого желудочка.

включения в исследование и через 18 мес лечения проводили антропометрию с расчётом индекса массы тела, лабораторное обследование, включавшее определение содержания тиреотропного гормона методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «УНИПЛАН», липидного спектра, ультразвуковое исследование щитовидной железы и сонных артерий, эхокардиографическое и доплерографическое исследования сердца.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили на сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США) с применением линейного многочастотного датчика 7,5–12 МГц по стандартной методике в положении пациента лёжа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком при вытянутой шее. Оценивали структуру щитовидной железы, определяли объём органа, в режиме энергетической доплерографии изучали скорость кровотока в сосудах паренхимы. Одновременно проводили исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий, оценивали

величину просвета, прямолинейность хода, наличие атеросклеротических бляшек. Толщину комплекса «интима-медиа» определяли в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения аппарата в средней трети общих сонных артерий в месте, свободном от атеросклеротических бляшек, на протяжении 1 см при анализе кинопетли не менее 75 кадров.

Эхокардиографическое исследование выполняли по стандартной методике на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, сканирование осуществляли в В- и М-режимах, а также режиме цветного доплеровского картирования. Для характеристики структурно-геометрических изменений ЛЖ в М-модальном режиме определяли следующие показатели: конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, мм), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), фракцию выброса ЛЖ по модифицированному методу Simpson (%). На основании полученных параметров вычисляли массу миокарда ЛЖ (г)

по формуле R. Devereux, S. Alonso и соавт. и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>). Ударный объём ЛЖ (мл) определяли по разнице конечных диастолического и систолического объёмов. Для оценки диастолической функции ЛЖ рассчитывали общепринятые показатели трансмитрального кровотока: максимальную скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (м/с), максимальную скорость в период позднего диастолического наполнения ЛЖ (м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ. По формуле определяли индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ:  $\text{ИОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}$ . Этот индекс отражает соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размеру его полости. За повышение ИОТС принимали значения 0,45 и более. Его увеличение при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов дилатации полости ЛЖ. Нормальные значения ИОТС указывают на соответствие степени гипертрофии миокарда размеру его полости. На основании значений ИММЛЖ и ИОТС определяли геометрическую модель ремоделирования ЛЖ [2]: нормальная геометрия — ИММ ≤ N, ИОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование — ИММ ≤ N, ИОТС ≥ 0,45; концентрическая гипертрофия — ИММ > N, ИОТС ≥ 0,45; эксцентрическая гипертрофия — ИММ > N, ИОТС < 0,45.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Исходные структурно-функциональные параметры миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп были сопоставимы. Показатели, характеризующие систолическую функцию, находились в пределах нормальных значений (табл. 2).

Концентрическое ремоделирование ЛЖ выявлено у 1 (2,7%) больного первой группы и 1 (3,2%) больного второй группы, эксцентрическая гипертрофия — у 7 (18,9%) пациентов первой группы и 4 (12,9%) больных второй группы.

Обследование пациентов в динамике через 18 мес показало, что изучаемые комбинации антигипертензивных препаратов оказали достоверный гипотензивный эффект, в обеих группах были достигнуты целевые значения АД по критериям Всероссийского научного общества кардиологов [3]. Офисное систолическое АД у пациентов первой группы уменьшилось на 20,9% ( $p=0,0001$ ), офисное диастолическое АД — на 10,8% ( $p=0,0001$ ). У пациентов второй группы офисное систолическое АД снизилось на 21,6% ( $p=0,0001$ ), офисное диастолическое АД — на 13,3% ( $p=0,0001$ ). Достоверных различий в степени снижения АД на фоне применения двух разных схем лечения не выявлено. Частота сердечных сокращений на фоне приёма изучаемых препаратов достоверно не изменилась (5,6 и 1,3% соответственно). За весь период наблюдения отмечена хорошая переносимость проводимой терапии, случаев отмены препаратов не зарегистрировано.

Сравнительный анализ морфометрических параметров миокарда ЛЖ не выявил достоверной динамики линейных и объёмных показателей при использовании обеих схем комбинированной антигипертензивной терапии. Вместе с тем, оценка доплерографических показателей диастолической функции ЛЖ выявила положительную динамику показателей трансмитрального кровотока у пациентов обеих групп. Так, у больных первой группы, принимавших амлодипин и индапамид, обнаружены достоверное повышение скорости раннего наполнения ЛЖ на 5,2% ( $p=0,04$ ), достоверное уменьшение скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ на 11,4% ( $p=0,001$ ), а также достоверное увеличение отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения на митральном клапане на 19,7% по сравнению с исходными значениями ( $p=0,001$ ), что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ. Однонаправлено изменились параметры диастолической функции при использовании комбинации лизиноприла с индапамидом. Отмечены повышение скорости раннего наполнения ЛЖ на 7,0% ( $p=0,01$ ) и достоверное увеличение отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения на митральном клапане на 13,9% по сравнению с исходными значениями ( $p=0,04$ ), что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ под влиянием терапии. Через 18 мес лечения в обеих группах концентрическое ремоделирование ЛЖ не выявлялось,

а количество больных с эксцентрической гипертрофией осталось на прежнем уровне.

Нами проведено сопоставление параметров комплекса «интима-медиа» сонных артерий на фоне различных схем антигипертензивной терапии, достоверных различий в динамике толщины комплекса «интима-медиа» не выявлено (у больных первой группы до лечения толщина комплекса «интима-медиа» составила  $0,81 \pm 0,09$  мм, после лечения —  $0,82 \pm 0,07$  мм; у больных второй группы —  $0,78 \pm 0,08$  и  $0,79 \pm 0,15$  мм соответственно). Вместе с тем, количество пациентов, имеющих атеросклеротические бляшки, а также выраженность стеноза сонных артерий на фоне обеих схем терапии также не увеличилось.

Улучшение диастолической функции ЛЖ под действием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента патогенетически обусловлено ролью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности её влиянием на формирование интерстициального фиброза [15]. Блокаторы кальциевых каналов также положительно влияют на диастолическую функцию ЛЖ, что, вероятно, связано с увеличением депонирования кальция в саркоплазматическом ретикулуме с последующим расслаблением миофибрилл, а также снижением постнагрузки [7].

## ВЫВОДЫ

1. Комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла с индапамидом и антагониста кальция амлодипина с индапамидом эффективны при лечении артериальной гипертензии у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

2. Обе комбинации антигипертензивных препаратов положительно влияют на диастолическую функцию левого желудочка и предотвращают развитие гипертрофии его миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бланкова З.Н., Серединина Е.М., Агеев Ф.Т. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемо-

динамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом // Серд. недостат. — Т. 12, №1. — С. 18–22.

2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Серд. недостат. — 2007. — Т. 4, №2. — С. 107–110.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Российские рекомендации (четвёртый пересмотр) // Системн. гипертенз. — 2010. — №3. — С. 5–26.

4. Подзолков А.В., Фадеев А.А. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клин. и эксперим. тиреоидол. — 2009. — Т. 5, №2. — С. 4–16.

5. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А., Мазурина Н.В. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система // Клин. и эксперим. тиреоидол. — 2010. — Т. 6, №1. — С. 12–19.

6. Aghini Lombardi F., Di Bello V., Talini E. et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155. — P. 3–9.

7. Brilla C.G. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 46, N 2. — P. 324–331.

8. Hak A.E., Pols H.A.P., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 270–278.

9. Hamilton O.A., Davis S., Onstad L. et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 4. — P. 1224–1230.

10. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 128–141.

11. Iqbal A., Figenschau Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study // J. Hum. Hypertens. — 2006. — Vol. 20. — P. 932–936.

12. Iqbal A., Schirmer H., Lunde P. et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function // J. Clin. Endocrinol. Met. — 2007. — Vol. 92. — P. 3504–3510.

13. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 8. — P. 665–679.

14. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism // Thyroid. — 2002. — Vol. 12, N 5. — P. 421–425.

15. Okada M., Kosaka N., Hoshino U. et al. Effects of captopril and telmisartan on matrix metalloproteinase-2 and -9 expressions and development of left ventricular fibrosis induced by isoprenaline in rats // Biol. Pharm. Bull. — 2010. — Vol. 33, N 9. — P. 1517–1521.