

*О.М. Радченко, Л.В. Оленич**Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Резюме

У статті наведено результати проведеного огляду літератури та власних досліджень особливостей перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) із гіпотиреозом у 177 пацієнтів, хворих на АГ II стадії 1-го та 2-го ступенів, яких поділено на дві групи: 1-а — із гіпотиреозом та 2-а — зі збереженою функцією щитоподібної залози (ЩЗ), які були порівняні за віком, гендерним складом, тривалістю, стадіями та ступенями АГ, супутньою патологією. Доведено, що гіпотиреоз призводить до розвитку як діастолічної, так і систолічної АГ (пряма кореляція T_4 із систолічним і діастолічним артеріальним тиском), прогресування яких пов'язане зі збільшенням маси тіла та зростанням показників загального холестерину. Погіршення контролю за АТ відбувається паралельно з іще більшим пригніченням функції ЩЗ, наростанням маси тіла до розвитку ожиріння, пригніченням функції кори надниркових залоз. При гіпотиреозі виникає ризик порушення функціональної здатності нирок та розвитку гепатопатії. Гіпербеталіпопротеїнемія пов'язана з активацією лімфоцитарної ланки запалення та виступає чинником підвищеної кривоточивості (за протромбіновим індексом).

Ключові слова

Особливості перебігу, артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз.

Синдром гіпотиреозу є найпоширенішою ендокринною патологією після цукрового діабету. За даними National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, США), поширеність гіпотиреозу збільшується з віком і становить близько 2% віком від 12 до 19 років та 15% у 65-річному віці [14]. Категорія пацієнтів літнього віку є найбільш складною для вчасної діагностики через особливості психосоматичного стану і наявні ураження багатьох органів та систем. До особливостей гіпотиреозу належать повільний розвиток та пізня його діагностика. Нерозпізнаний гіпотиреоз часто вважається іншим захворюванням, оскільки вже навіть субклінічний гіпотиреоз порушує функцію органів та систем [5, 12]. Субклінічний гіпотиреоз, як і вся тиреоїдна патологія, частіше буває в жінок — утричі більше, ніж у чоловіків. За даними Фремінгемського дослідження, упродовж року в 5-15% осіб із субклінічним гіпотиреозом він стає маніфестним. Частота субклінічного гіпотиреозу зростає з віком, починаючи від 40 років [8].

© О.М. Радченко, Л.В. Оленич

Серцево-судинні прояви посідають одне з провідних місць у симптоматиці гіпотиреозу та визначаються прямими та опосередкованими ефектами тиреоїдних гормонів на серце та судини. До таких проявів належать артеріальна гіпертензія (АГ), аритмії, дисліпідемії, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, кардіоміопатія [1, 10, 13, 16].

Підвищення артеріального тиску (АТ) визначають близько в 30% хворих на гіпотиреоз, досить часто воно є одним із перших його клінічних проявів. У 10% хворих із недостатністю функції щитоподібної залози (ЩЗ) АГ передуює розвитку клінічно маніфестного гіпотиреозу [9, 2]. Оскільки найбільша поширеність як АГ, так і гіпотиреозу спостерігається у віковій групі понад 50 років, зростає проблема поєднання цих патологій в осіб старшого віку [4, 7].

До цього часу існують протиріччя щодо пояснення причини розвитку АГ у хворих на гіпотиреоз. Одні дослідники вважають АГ хворобою, що розвивається незалежно від гіпотиреозу, однак відзначають стабілізацію АТ на тлі адекватної за-

місної терапії тироксином [11]. Водночас існують дослідження, які показують збереження стійкої гіпертензії в 50% пацієнтів навіть за умов досягнення еутиреоїдного стану, що пояснюється порушенням еластичних властивостей аорти та великих артерій. АГ передусім проявляється в пацієнтів із спадковою схильністю до неї, а дефіцит тиреоїдних гормонів, збільшуючи периферійний опір судин, є могутнім її реалізатором [6].

Характерною особливістю АГ при гіпотиреозі є початкове та переважне підвищення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) унаслідок збільшення периферійного опору судин [2]. Однак останнім часом з'явилися результати досліджень, згідно з якими етіологія АГ у хворих на гіпотиреоз неоднорідна. Зі збільшенням віку пацієнтів зростає частка хворих, що мають АГ змішаного ґенезу (гіпотиреоїдного та есенціального). Вважають, що важкість гіпотиреозу корелює передовсім зі ступенем підвищення ДАТ [9], а при суттєвому підвищенні ДАТ підвищується і систолічний артеріальний тиск (САТ). Водночас гіпотиреоз безпосередньо сприяє підвищенню артеріальної жорсткості судин, що призводить до підвищення САТ [15].

Прямий зв'язок між гіпотиреозом та АГ, а також включення гіпотиреозу до чинників ризику розвитку АГ, особливо у хворих літнього віку, одними авторами підтверджується, іншими — заперечується. На сьогодні вважається доведеним, що в пацієнтів із гіпотиреозом АТ із віком підвищується значно частіше, ніж в осіб із нормальною функцією ЩЗ. Однак існують дослідження, згідно з якими в гіпотиреоїдних пацієнтів, старших від 60 років, на частоту АГ впливає вираженість тиреоїдної дисфункції: при гіпотиреозі легкого та середнього ступенів важкості АГ трапляється частіше, ніж в осіб із досягненим еутиреоїзмом [16]. Прямий зв'язок між рівнем АТ і зниженням функції ЩЗ підтверджують клінічні дані, що свідчать про рефрактерність АГ у хворих із гіпотиреозом при застосуванні тільки антигіпертензивних засобів.

Патогенез АГ при гіпотиреозі пов'язують із декількома чинниками. По-перше, відбувається активація симпато-адреналової системи. Рівні адреналіну та норадреналіну крові підвищуються, знижується щільність бета-адренорецепторів, що сприяє підвищенню реакцій на альфа-адреностимуляцію і призводить до периферійної вазоконстрикції [9]. По-друге, для гіпотиреозу притаманна затримка натрію та води в організмі внаслідок зниження секреції передсердного натрійуретичного чинника і гіперсекреції антидіуретичного гормону [3]. По-третє,

у стінці судин відбувається накопичення мукополісахаридів, що призводить до підвищення проникності судинної стінки, порушення еластичної структури та функції вазодилатації, знижується кількість ендотеліального оксиду азоту. Гіпотиреоїдний стан також впливає на рівні С-реактивного протеїну (СРП) та гомоцистеїну, які вважають ранніми предикторами ендотеліальної дисфункції та чинниками серцево-судинного ризику. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями тироксину та СРП. Так, виникає каскадний ефект підвищення артеріальної жорсткості судин, що веде до посилення системного судинного опору [2, 13].

Окрім цих чинників, у хворих на гіпотиреоз за наявності АГ вміст реніну плазми переважно знижений, оскільки синтез реніну відбувається під впливом трийодтироніну (T_3), тобто діастолічна гіпертензія в них має гіпореніновий характер [13]. Також спостерігаються зміна реологічних властивостей крові, вазоконстрикція внаслідок зниження основного обміну і потреби обмеження тепловіддачі.

Деякі дослідження свідчать про те, що підвищення САТ і ДАТ виникають і зберігаються навіть за умов незначної тривалості гіпотиреозу (менше від 1 року). Не виявлено суттєвої різниці між показниками АТ у хворих із легким та середнім ступенем важкості хвороби. Тривалість гіпотиреозу суттєво не впливає на рівень АТ, а впливають лише стадія компенсації та ступінь важкості захворювання. При прогресуванні гіпотиреозу відбувається підвищення рівнів САТ і ДАТ та порушується циркадний ритм АТ у вигляді недостатнього зниження його в нічний час [3].

Таким чином, гіпотиреоз супроводжується різноманітними проявами збоїв роботи серцево-судинної системи і є поширеною патологією серед кардіологічних хворих, що потребує скринінгу та лікування. У літературних джерелах дані про зворотність АГ у хворих із первинним гіпотиреозом на тлі замісної терапії тироксином неоднозначні. Багато авторів вважають, що відновлення еутиреоїзму приводить до нормалізації АТ у більшості хворих із гіпотиреозом. Проте в низці робіт показано, що за умов досягнення еутиреоїдного стану на тлі замісної терапії L-тироксинам близько 50% пацієнтів усе ж потребують продовження антигіпертензивної терапії внаслідок нестабільності рівня АТ [9, 15]. На сьогодні питання фармакотерапії АГ при гіпотиреозі з урахуванням патогенезу гемодинамічних змін, ступеня АГ, віку хворих, чергування періодів медикаментозної субкомпенсації та компенсації гіпотиреозу вивчені недостатньо.

Матеріали та методи

У дослідження включено 177 хворих на АГ II стадії 1-го та 2-го ступенів, яких поділено на дві групи: 1-а — із гіпотиреозом та 2-а — зі збереженою функцією ЩЗ, які були порівняні за віком, гендерним складом, тривалістю, стадіями та ступенями АГ, супутньою патологією. До 1-ї групи увійшов 141 пацієнт віком $53,00 \pm 9,67$ року, до 2-ї групи — 36 пацієнтів віком $61,00 \pm 11,54$ року ($p > 0,05$). Діагноз гіпотиреозу встановлювався на підставі скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження, підвищення тиреотропного гормону (ТТГ) $> 4,0$ мМО/мл, зниження вільного $T_4 < 10,0$ пмоль/мл та трийодтироніну (T_3) $< 4,0$ пмоль/мл. Крім стандартних обстежень, за протоколом проводилось визначення індексу маси тіла (ІМТ), обводів талії (ОТ) і стегон (ОС) та їх відношення, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), індексу маси міокарда лівого шлуночка. Визначення рівнів ТТГ, T_3 , T_4 , кортизолу здійснено за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. Опрацювання результатів проводилося за допомогою стандартного пакета програм Statistica for Windows 10.0 із розрахунком медіани (М), стандартного відхилення (σ), верхнього та нижнього квантилів, кореляційні зв'язки оцінені за критерієм Кендалла, рівень істотності прийнятий як $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед усіх хворих на гіпотиреоз $76/53,5 \pm 4,2\%$ були з післяопераційним гіпотиреозом середнього ступеня важкості та важким, $62/43,66 \pm 4,2\%$ — з автоімунним тиреоїдитом, $3/2,1 \pm 1,1\%$ — із вродженою гіпоплазією ЩЗ. Це свідчить про переважання післяопераційного генезу гіпотиреозу в пацієнтів з АГ. Тривалість гіпотиреозу становила $8,5 \pm 5,4$ року, тоді як АГ у пацієнтів 1-ї групи — $6,9 \pm 4,3$ року, 2-ї групи — $10,0 \pm 6,9$ року, що може вказувати на розвиток АГ після встановленого гіпотиреозу, тобто АГ має вторинний характер. Однак, враховуючи вік пацієнтів, виключити есенціальну складову неможливо. Медіана ІМТ обстежених хворих 1-ї групи відповідала надмірній масі ($28,2 [25,8; 32,2]$ кг/м²), тоді як 2-ї групи — ожирінню I ступеня ($32,3 [28,4; 34,9]$ кг/м²) ($p < 0,05$), причому частка пацієнтів з ожирінням у 2-й групі становила $54,6 \pm 10,6\%$ проти $36,8 \pm 4,1\%$ у 1-й групі ($p > 0,05$).

В обох групах за межі норми виходили показники загального холестерину (ЗХС), середнє значення якого становило $5,7 \pm 1,6$ ммоль/л у 1-й групі та $5,7 \pm 1,7$ ммоль/л у 2-й групі ($p > 0,05$). Рівень бета-ліпопротеїдів (β -ЛП) перевищував норму за умов гіпотиреозу ($60,0 \pm 21,7$ од.), що

може свідчити про активніші процеси атерогенезу за умов коморбідності.

У пацієнтів 1-ї групи встановлені прямі кореляції САТ і пульсового артеріального тиску з рівнем ІХС ($\tau = 0,14$, $p = 0,001$ та $\tau = 0,13$, $p = 0,014$), що підтверджує роль гіперхолестеринемії в розвитку та прогресуванні АГ. Важливо, що з підвищенням рівня САТ виникає потреба збільшення дози замісної терапії левотироксином ($\tau = 0,21$, $p = 0,013$). Крім того, виявлено обернений зв'язок САТ і ДАТ із рівнем T_4 ($\tau = -0,24$, $p = 0,022$ та $\tau = -0,25$, $p = 0,024$), усі три показники корелювали з ІМТ (САТ: $\tau = 0,14$, $p = 0,031$; ДАТ: $\tau = 0,15$, $p = 0,013$; T_4 : $\tau = -0,26$, $p = 0,036$). Вміст β -ЛП виявився обернено пов'язаним з об'ємом ЩЗ ($\tau = -0,27$, $p = 0,003$), протромбіновим індексом ($\tau = -0,32$, $p = 0,009$) та рівнем сегментоядерних нейтрофілів крові ($\tau = -0,24$, $p = 0,007$). Тобто в пацієнтів із гіпотиреозом та АГ гіпербеталіпопротеїнемія асоціюється зі зменшенням розміру ЩЗ, активацією лімфоцитарної ланки запалення та схильністю до гіпокоагуляції.

Встановлено негативний вплив гіпотиреозу на функціональний стан нирок та білоксинтетичну функцію печінки, на що вказують істотно вищі медіани рівнів креатиніну ($78,3 [71,0; 90,4]$ проти $72,5 [65,0; 76,5]$ мкмоль/л, $p < 0,05$), сечовини ($5,3 [4,4; 6,6]$ проти $4,5 [3,75; 5,5]$ ммоль/л, $p < 0,05$) та тимолової проби ($2,4 [1,5; 3,9]$ проти $1,0 [0,5; 1,5]$ од., $p < 0,05$).

Також за умов АГ та гіпотиреозу виявлено нижчі показники кортизолу крові ($222,7 [122,1; 368,7]$ проти $395,5 [217,9; 524,9]$ ммоль/л, $p < 0,05$), який обернено корелював з ІМТ ($\tau = -0,49$, $p = 0,036$) та ШКФ ($\tau = -0,57$, $p = 0,048$), прямо — із ЗХС ($\tau = 0,56$, $p = 0,016$). Фракція викиду лівого шлуночка була також істотно меншою ($63,0 [58,0; 65,0]$ проти $65,0 [64,0; 65,0]\%$, $p < 0,05$), а прогресування гіпотиреозу веде до подальшого порушення скоротливої функції міокарда, на що вказує обернена кореляція з ТТГ ($\tau = -0,32$, $p = 0,041$).

Висновки

Гіпотиреоз призводить до розвитку як діастолічної, так і систолічної АГ (пряма кореляція T_4 із САТ і ДАТ), прогресування яких пов'язане зі збільшенням маси тіла та зростанням ЗХС. Погіршення контролю за АТ відбувається паралельно з іще більшим пригніченням функції ЩЗ, наростанням маси тіла до розвитку ожиріння, пригніченням функції кори надниркових залоз. При гіпотиреозі виникає ризик порушення функціональної здатності нирок та розвитку гепатопатії. Гіпербеталіпопротеїнемія пов'язана з активацією лімфоцитарної ланки запалення та виступає чинником підвищеної кровотоковості (за протромбіновим індексом).

Список використаної літератури

1. Дідушко О.М. Особливості ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз / О.М. Дідушко // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології»*. — Харків, 2014. — 40 с.
2. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова, Ф.Т.Агеев, Е.М. Середенина, О.Ю. Рябцева и др. // *Эндокринология*. — 2014. — № 13. — С. 980-988.
3. Килейников Д.В. Патогенез артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом / Д.В. Килейников, М.В. Макушева, В.С. Волков // *Клиническая медицина*. — 2009. — Том 87, № 5. — С. 30-32.
4. Кононенко О.А. Фактори ризику та особливості системної гемодинаміки і функціонального стану серця у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією при субклінічному гіпотиреозі та різному рівні тиреотропного гормону / О.А. Кононенко // *Проблеми старения и долголетия*. — 2015. — Том 24, № 1. — С. 32-44.
5. Орлова М.М. Возрастные особенности функции почек у пациентов с манифестным гипотиреозом / М.М. Орлова, Т.И. Родионова // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — № 4. — С. 347-352.
6. Паньків В.І. Симпозіум «Синдром гіпотиреозу» // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2012. — № 5 (45). — С. 136-148.
7. Пліговка В.М. Клінічні симптоми у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння при коморбідному гіпотиреозі / В.М. Пліговка // *Ліки України*. — 2015. — № 2 (23). — С. 80-82.
8. Приступюк О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем / О.М. Приступюк // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2011. — № 4. — С. 104-109.
9. Синдром гипотиреоза в практике терапевта и кардиолога / А.В. Ащекина, О.М. Драпкина, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин // *Российские медицинские вести*. — 2008. — Том XIII, № 2. — С. 42-50.
10. Юзвенко Т.Ю. Вплив гіпотиреозу на окремі ланки метаболізму, структури і функції серця за умов інсулінорезистентності / Т.Ю. Юзвенко // *Оригинальные исследования*. — 2014. — № 4 (60). — С. 31-35.
11. Biondi V. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / V. Biondi, D.S. Cooper // *Endocrine Reviews*. — 2008. — Vol. 29. — P. 76-131.
12. Garber J. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association / J.R. Garber, R.H. Cobin, H. Gharib // *Endocrine practice*. — 2012. — Vol. 18, No. 6. — P. 988-1028.
13. Hypothyroidism and the heart / M. Udovcic, R.H. Pena, B. Patham, L. Tabatabai et al. // *Houston Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. — 2017. — № XIII (2). — P. 55-59.
14. Hypothyroidism Statistics. — 2012. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://symptomsofhypothyroidism.weebly.com/hypothyroidism-statistics.html>
15. Stabouli S. Hypothyroidism and Hypertension / S. Stabouli, S. Papakatsika, V. Kotsis // *Expert. Reviews Cardiovascular. Therapy*. — 2010. — № 8. — P. 1559-1565.
16. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update / C. Floriani, B. Gencer, C. Tinh-Hai, N. Rodondi // *European Heart Journal*. — 2017. — P. 1-7.

Надійшла до редакції 04.09.2018

PECULIARITIES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH)

O.M. Radchenko, L.V. Olenych

Abstract

The article provides results of implemented literature review and own research of arterial hypertension (AH) with hypothyroidism in 177 patients with the second stage with 1st and 2nd degree who were divided into two groups: 1st is hypothyroidism and 2nd is preserved function of thyroid gland (TG) which were compared by age, gender composition, duration, AH stage and degrees, accompanying pathology. It is proved that hypothyroidism causes systolic and diastolic AH (direct correlation of T₄ with systolic and diastolic arterial pressure) which progress is related to increasing body weight and increasing general cholesterol indicators. Control deterioration happens parallel with the bigger oppression of TG functions, increasing body weight developing obesity, oppressing adrenal cortex function. With hypothyroidism occurs risk of various malfunctions of kidneys functional abilities and hepatopathy development. Hyperlipidemia is related to the activation of lymphocytic part of inflammation which is the reason enhanced hemorrhage (according to the prothrombin ratio).

Keywords: peculiarities, arterial hypertension, hypothyroidism.