

## Оригинальные исследования

**Сердечно-сосудистое сопряжение и толерантность к физической нагрузке у больных первичным гипотиреозом***Мазур Е.С., Мазур В.В., Килейников Д.В., Семенычев Д.Г., Орлов Ю.А.**ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия*

**Цель.** Изучить влияние медикаментозной компенсации первичного гипотиреоза на толерантность к физической нагрузке и сердечно-сосудистое сопряжение.

**Материал и методы.** Проба с физической нагрузкой под эхокардиографическим контролем (стресс-эхокардиография) проведена 31 женщине с верифицированным диагнозом первичного гипотиреоза до начала лечения левотироксином и после медикаментозной компенсации тиреоидного статуса. У 15 пациенток была диагностирована субклиническая форма заболевания, у 16 – манифестная.

**Результаты.** Достижение эутиреоза сопровождалось увеличением пороговой мощности нагрузки при субклиническом гипотиреозе с 72,2 (55,9–88,5) до 95,5 (82,1–108,9) Вт, а при манифестном – с 75,4 (64,1–86,6) до 98,2 (88,6–107,7) Вт. Показатель жесткости артериального русла в указанных подгруппах снизился с 4,80 (4,45–5,15) до 3,87 (3,56–4,18) и с 4,56 (4,18–4,94) до 4,00 (3,73–4,27) мм рт.ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup> (все  $p < 0,001$ ), показатель жесткости левого желудочка – с 6,67 (6,03–7,31) до 5,87 (5,30–6,44) мм рт.ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup> ( $p < 0,005$ ) и с 6,47 (5,86–7,08) до 6,13 (5,69–6,57) мм рт.ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup> ( $p > 0,05$ ), а показатель сердечно-сосудистого сопряжения – с 0,72 (0,69–0,75) до 0,66 (0,62–0,71) и с 0,71 (0,67–0,74) до 0,66 (0,63–0,69). Достижение эутиреоза сопровождалось увеличением прироста показателя жесткости левого желудочка в ответ на нагрузку в целом по группе с 4,13 (3,67–4,59) до 6,05 (5,60–6,50) мм рт.ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup>. Снижение показателя сердечно-сосудистого сопряжения увеличилось с 0,07 (0,03–0,10) до 0,14 (0,11–0,17) единицы (оба  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Медикаментозная компенсация первичного гипотиреоза сопровождается повышением толерантности к физической нагрузке, снижением артериальной и левожелудочковой жесткости, а также уменьшением показателя сердечно-сосудистого сопряжения.

**Ключевые слова:** первичный гипотиреоз, толерантность к физической нагрузке, сердечно-сосудистое сопряжение.

**Arterial-ventricular coupling and tolerance to physical exertion in patients with primary hypothyroidism***Mazur E.S., Mazur V.V., Kileynikov D.V., Semenychev D.G., Orlov Y.A.**Tver State Medical University, Tver, Russian Federation*

**Aim.** To study the influence of medicamentous compensation of primary hypothyroidism on tolerance to physical exertion and arterial-ventricular coupling.

**Material and methods.** Thirty-one women with primary hypothyroidism underwent stress-echocardiography before and after medicamentous achievement of euthyroid state. Subclinical hypothyroidism was diagnosed in 15 patients. Overt hypothyroidism was diagnosed in 16 patients. Results are presented with 95% confidence interval.

**Results.** In patients with subclinical hypothyroidism reaching of euthyroid state was associated with an increase of physical capacity from 72.2 (55.9–88.5) to 95.5 (82.1–108.9) Wt ( $p < 0.001$ ), a decrease in arterial stiffness index from 4.80 (4.45–5.15) to 3.87 (3.56–4.18) mm Hg  $\times$  ml<sup>-1</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup> ( $p < 0.001$ ), a decrease in left ventricular stiffness index from 6.67 (6.03–7.31) to 5.87 (5.30–6.44) mm Hg  $\times$  ml<sup>-1</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup> ( $p < 0.005$ ). In patients with overt hypothyroidism reaching of euthyroid state was associated with an increase of physical capacity from 75.4 (64.1–86.6) to 98.2 (88.6–107.7) Wt ( $p < 0.001$ ), a decrease in arterial stiffness index from 4.56 (4.18–4.94) to 4.00 (3.73–4.27) mm Hg  $\times$  ml<sup>-1</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup> ( $p < 0.001$ ), a decrease in left ventricular stiffness index from 6.47 (5.86–7.08) to 6.13 (5.69–6.57) mm Hg  $\times$  ml<sup>-1</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup> ( $p > 0.05$ ). In patients with subclinical hypothyroidism cardiovascular arterial-ventricular coupling index decreased from 0.72 (0.69–0.75) to 0.66 (0.62–0.71) units. In patients with overt hypothyroidism cardiovascular arterial-ventricular coupling index decreased from 0.71 (0.67–0.74) to 0.66 (0.63–0.69) units. In the whole group gain of left ventricular stiffness index after physical exertion increased from 4.13 (3.67–4.59) to 6.05 (5.60–6.50) mm Hg  $\times$  ml<sup>-1</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup> ( $p < 0.01$ ), cardiovascular arterial-ventricular coupling index increased from 0.07 (0.03–0.10) to 0.14 (0.11–0.17) units ( $p < 0.01$ ).

**Key words:** primary hypothyroidism, tolerance to physical exertion, cardiovascular arterial-ventricular coupling.

## Обоснование

Несмотря на достаточно большое число публикаций, вопрос о влиянии заместительной терапии левотироксином на толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных первичным гипотиреозом (ПГТ) остается открытым, поскольку результаты проводимых исследований неоднозначны и нередко противоречат друг другу. Так, в работе А. Roos и соавт. [1] показано, что через 12 нед лечения левотироксином ТФН у больных ПГТ возрастает с 92 до 102% от целевого уровня. Повышение ТФН через 6 мес приема левотироксина отмечено и в рандомизированном исследовании М.Р.М. Mainenti и соавт. [2], при том что в группе плацебо каких-либо изменений выявлено не было. Однако в близком по дизайну исследовании N. Saгассiо и соавт. [3] повышения ТФН через 6 мес наблюдения не отмечено ни в группе левотироксина, ни в группе плацебо. Проанализировав результаты 38 исследований, посвященных изучению ТФН у больных ПГТ, J.A. Lankhaar и соавт. [4] пришли к выводу, что остается неясным, почему достижение эутиреоза не всегда приводит к ее возрастанию.

Достаточно противоречивы и результаты отечественных исследований. Так, в работе Т.Ю. Демидовой и О.Р. Галиевой [5] с помощью тредмил-теста показано, что заместительная гормонотерапия при субклиническом гипотиреозе у больных с ожирением сопровождается весьма выраженным повышением ТФН. До начала лечения высокая, средняя и низкая ТФН отмечалась у 25, 35 и 40% обследованных, а после достижения эутиреоза — соответственно у 75, 15 и 10%. Однако в работе А.В. Ширяевой и М.А. Поповой [6] влияния заместительной терапии на ТФН, оцениваемой с помощью теста шестиминутной ходьбы, выявлено не было.

Стоит отметить, что последняя из упомянутых работ отчасти дает ответ на вопрос, сформулированный J.A. Lankhaar и соавт. Дело в том, что в это исследование включались больные ишемической болезнью сердца с сопутствующим субклиническим гипотиреозом. В такой ситуации фактором, лимитирующим ТФН, является выраженность стеноза коронарных артерий, повлиять на который левотироксин не в состоянии. Возможно, подобные нюансы и служат причиной того, что в ряде исследований влияния заместительной терапии на ТФН у больных ПГТ выявлено не было.

На ТФН влияет множество факторов, в частности функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, которое существенно меняется как при развитии гипотиреоза, так и при его медикаментозной компенсации [7, 8]. К числу показателей, используемых для оценки функционального состояния сер-

дечно-сосудистой системы, относятся индекс эластичности артериального русла ( $E_{AI}$ ), индекс эластичности левого желудочка ( $E_{LJI}$ ) и их отношение ( $E_{AI}/E_{LJI}$ ), отражающее сбалансированность функционирования левого желудочка и артериального русла [9]. Отношение  $E_{AI}/E_{LJI}$  в русскоязычной литературе обозначается термином “сердечно-сосудистое сопряжение”.

Учитывая противоречивый характер представленных в литературе данных о влиянии заместительной терапии на ТФН у больных гипотиреозом и отсутствие информации о характере изменения сердечно-сосудистого сопряжения при физической нагрузке в период декомпенсации заболевания и после его компенсации, мы сочли возможным провести собственное исследование этих вопросов. Отличительной особенностью настоящего исследования стало проведение нагрузочной пробы под визуальным контролем (стресс-эхокардиография), что, с одной стороны, гарантировало исключение из исследования больных ПГТ с сопутствующей коронарной патологией, а с другой — позволило определить показатели сердечно-сосудистого сопряжения не только в покое, но и на пике физической нагрузки.

**Цель работы:** изучить влияние медикаментозной компенсации субклинического и манифестного гипотиреоза на ТФН, а также на артериальную и левожелудочковую эластичность и сердечно-сосудистое сопряжение в условиях покоя и на пике физической нагрузки.

## Материал и методы

Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом (протокол от 30 мая 2011 г.) и согласовано с администрацией лечебно-профилактического учреждения, на базе которого оно проводилось.

В исследование включались женщины с верифицированным диагнозом первичного гипотиреоза, давшие информированное письменное согласие на участие в нем. Функция щитовидной железы оценивалась по уровню тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного планшетного анализатора StatFax 3200 и набора реагентов для иммуноферментного метода производства НВО “Иммунотех”. Диапазон референсных значений для ТТГ принимался равным 0,4–4,0 мМЕ/л, для св.Т<sub>4</sub> — 12,0–22,0 пмоль/л. Диагноз ПГТ считался верифицированным при повторном (двукратном) выявлении повышенного уровня ТТГ (выше верхней границы референсного диапазона) в сыворотке крови и нормальном или сниженном уровне св.Т<sub>4</sub>. При этом исключались беременность и синдром эутиреоидной патологии.

**Таблица 1.** Характеристика больных субклиническим и манифестным первичным гипотиреозом

| Показатель                   | СГ<br>(n = 15)   | МГ<br>(n = 16)   | p     |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Возраст, лет                 | 60,5 (54,1–66,9) | 60,3 (57,2–63,4) | >0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 30,7 (28,1–33,3) | 31,8 (27,6–35,9) | >0,05 |
| Избыточная масса тела, n (%) | 3 (20,0)         | 4 (25,0)         | >0,05 |
| Ожирение, n (%)              | 10 (66,7)        | 11 (68,8)        | >0,05 |
| Сопутствующая АГ, n (%)      | 9 (60,0)         | 9 (56,3)         | >0,05 |

*Примечание.* Здесь и далее данные представлены в виде М (95% ДИ) или n (%).

Критериями включения в исследование были отсутствие противопоказаний к проведению пробы с физической нагрузкой, отсутствие заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем (за исключением артериальной гипертензии (АГ)), отсутствие на момент включения в исследование заместительной терапии ПГТ и терапии бета-адреноблокаторами. Из исследования исключены больные, у которых при проведении пробы с физической нагрузкой были выявлены признаки транзиторной ишемии миокарда, а также больные, которым после компенсации ПГТ не была проведена повторная проба с физической нагрузкой. В итоге в исследование вошла 31 женщина в возрасте от 45 до 78 лет, из которых у 15 (48,4%) был диагностирован субклинический ПГТ (СГ), у 16 (51,6%) – манифестный (МГ).

До начала лечения левотироксином и после медикаментозной компенсации ПГТ проводилась проба с физической нагрузкой на велоэргометре под визуальным контролем (стресс-эхокардиография). Мощность первой ступени и прирост мощности физической нагрузки на каждой последующей ступени составляли 50 Вт. Длительность выполнения нагрузки на каждой ступени равнялась 3 мин. Пороговая мощность выполненной нагрузки ( $W$ ) вычислялась по формуле:  $W = A + (B - A) \times t/T$ , где  $A$  – мощность последней полностью выполненной ступени нагрузки,  $B$  – мощность той ступени нагрузки, на которой проба была прекращена,  $T$  – длительность каждой ступени нагрузки по протоколу,  $t$  – длительность выполнения нагрузки на последней ступени.

Непосредственно перед началом нагрузочной пробы и в течение первых 90 секунд после ее прекращения в стресс-режиме аппарата VividE9 (GE, США) проводилась эхокардиографическая запись работы сердца в четырех стандартных позициях: парастернальной (по длинной и короткой оси левого желудочка) и апикальной (четырёх- и двухкамерной). Во время проведения пробы и в течение 6 мин после ее окончания осуществлялся непрерывный мониторинг ЭКГ и частоты сердечных сокращений (ЧСС), каждую минуту измерялось артериальное давление (АД).

Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы левого желудочка определялись методом дисков Симпсона по записи четырех- и двухкамерной позиций сердца в стресс-режиме до и после физической нагрузки. Исходя из данных о ЧСС, АД, КДО и КСО до и сразу после прекращения физической нагрузки рассчитывались следующие показатели: конечный диастолический индекс (КДИ = КДО/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела), конечный систолический индекс (КСИ = КСО/ППТ), ударный индекс (УИ = (КДО – КСО)/ППТ), конечное систолическое давление в левом желудочке (КСД =  $0,9 \times$  САД, где САД – систолическое АД), индекс эластичности (жесткости) артериального русла ( $E_A I =$  КСД/УИ), индекс эластичности (жесткости) левого желудочка ( $E_{ЛЖ} I =$  КСД/КСИ) и сердечно-сосудистое сопряжение ( $E_A I/E_{ЛЖ} I$ ).

Для всех учитываемых показателей рассчитывались среднее значение (М) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистическая значимость изменения количественных признаков после достижения компенсации ПГТ и при физической нагрузке оценивалась по t-критерию Стьюдента для зависимых переменных. Изменения считались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Средний возраст и индекс массы тела (ИМТ) у больных СГ и МГ практически не различались (табл. 1). В обеих группах у большинства пациентов имелась избыточная масса тела или ожирение, более чем у половины больных – сопутствующая АГ. Среди включенных в исследование не было курящих пациентов, а также лиц, признавших злоупотребление алкоголем.

В период декомпенсации заболевания уровень ТТГ в крови больных МГ в 2 раза превышал показатель больных СГ, однако из-за малочисленности групп эти различия не достигали уровня статистической значимости (табл. 2). Уровень св.Т<sub>4</sub> при МГ был на 7,69 (4,92–10,5) пмоль/л ниже, чем при СГ ( $p < 0,001$ ). В период декомпенсации заболевания

**Таблица 2.** Результаты обследования больных субклиническим и манифестным первичным гипотиреозом в периоды декомпенсации и компенсации заболевания

| Показатель   | Первичный гипотиреоз | Период              |                     | p      |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|--------|
|  |                      | декомпенсации       | компенсации         |        |
| ТТГ, мМЕ/л   | субклинический       | 11,3 (8,42–14,242)  | 3,00 (2,29–3,71)    | <0,001 |
|  | манифестный          | 25,2 (12,3–38,0)    | 2,69 (2,26–3,11)    | <0,002 |
| св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л  | субклинический       | 15,6 (13,1–18,1)    | 13,3 (12,3–14,2)    | >0,05  |
|  | манифестный          | 7,93 (6,23–9,63)*   | 13,7 (12,8–14,6)    | <0,001 |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>   | субклинический       | 83,8 (79,2–88,4)    | 76,0 (73,5–78,5)    | <0,001 |
|  | манифестный          | 82,4 (76,7–88,1)    | 76,3 (72,7–79,9)    | <0,005 |
| КСД, мм рт. ст.  | субклинический       | 126,0 (121,1–130,9) | 114,0 (111,2–116,8) | <0,001 |
|  | манифестный          | 122,9 (114,8–131,0) | 115,1 (111,6–118,5) | <0,02  |
| КДИ, мл/м <sup>2</sup>   | субклинический       | 45,7 (42,6–48,8)    | 49,5 (45,9–53,1)    | <0,001 |
|  | манифестный          | 46,7 (44,0–49,4)    | 48,2 (45,6–50,8)    | >0,05  |
| КСИ, мл/м <sup>2</sup>   | субклинический       | 19,3 (17,9–20,7)    | 19,7 (18,0–21,4)    | >0,05  |
|  | манифестный          | 19,5 (18,1–20,9)    | 19,2 (18,0–20,4)    | >0,05  |
| УИ, мл/м <sup>2</sup>  | субклинический       | 26,5 (24,6–28,4)    | 29,7 (27,3–32,1)    | <0,001 |
|  | манифестный          | 27,2 (25,8–28,6)    | 29,1 (27,5–30,7)    | <0,001 |
| E <sub>A</sub> I, мм рт. ст. × мл <sup>-1</sup> × м <sup>-2</sup>  | субклинический       | 4,80 (4,45–5,15)    | 3,87 (3,56–4,18)    | <0,001 |
|  | манифестный          | 4,56 (4,18–4,94)    | 4,00 (3,73–4,27)    | <0,001 |
| E <sub>лж</sub> I, мм рт. ст. × мл <sup>-1</sup> × м <sup>-2</sup> | субклинический       | 6,67 (6,03–7,31)    | 5,87 (5,30–6,44)    | <0,005 |
|  | манифестный          | 6,47 (5,86–7,08)    | 6,13 (5,69–6,57)    | >0,05  |
| E <sub>A</sub> I/E <sub>лж</sub> I                                 | субклинический       | 0,72 (0,69–0,75)    | 0,66 (0,62–0,71)    | <0,001 |
|  | манифестный          | 0,71 (0,67–0,74)    | 0,66 (0,63–0,69)    | <0,005 |
| Пороговая мощность, Вт   | субклинический       | 72,2 (55,9–88,5)    | 95,5 (82,1–108,9)   | <0,001 |
|  | манифестный          | 75,4 (64,1–86,6)    | 98,2 (88,6–107,7)   | <0,001 |

\* Статистически значимое (p < 0,001) различие между больными СГ и МГ в период декомпенсации заболевания.

между больными СГ и МГ не выявлено статистически значимых различий ни по одному из учитываемых показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы.

Лечение левотиroxином привело к снижению уровня ТТГ у больных СГ на 8,33 (5,19–11,5) мМЕ/л, а при МГ – на 22,5 (9,73–35,3) мМЕ/л, то есть соответственно в 3,7 и в 9,3 раза. Уровень св.Т<sub>4</sub> при СГ достоверно не изменился, а при МГ возрос в среднем на 5,78 (4,22–7,33) пмоль/л (p < 0,001), то есть на 73%. В результате исчезли различия в тиреоидном статусе, отмечавшиеся между больными СГ и МГ в период декомпенсации заболевания.

Достижение эутиреоза не сопровождалось заметным изменением ИМТ ни при СГ, ни при МГ. Однако состояние сердечно-сосудистой системы претерпело выраженные изменения в обеих группах. Так, ЧСС у больных СГ и МГ уменьшилась соответственно на 7,8 (5,4–10,3) и 6,1 (2,1–10,1) мин<sup>-1</sup>, а КСД снизилось на 12,0 (7,5–16,5) и 7,8 (1,9–13,7) мм рт. ст.

КДИ у больных СГ возрос на 3,8 (2,3–5,3) мл/м<sup>2</sup>. У больных МГ также отмечена тенденция к увеличению КДИ (на 1,5 мл/м<sup>2</sup>), не достигшая уровня ста-

тистической значимости. Средние величины КСИ после достижения эутиреоза не изменились, а УИ при СГ и МГ возрос на 3,2 (2,2–4,1) и 1,9 (1,0–2,8) мл/м<sup>2</sup>.

Изменились и показатели сердечно-сосудистого сопряжения. Так, E<sub>A</sub>I у больных СГ и МГ снизился на 0,93 (0,79–1,07) и 0,56 (0,30–0,83) мм рт. ст. × мл<sup>-1</sup> × м<sup>-2</sup>, E<sub>лж</sub>I у больных СГ снизился на 0,80 (0,35–1,25) мм рт. ст. × мл<sup>-1</sup> × м<sup>-2</sup>, а у больных МГ проявил статистически незначимую тенденцию к снижению (на 0,34 мм рт. ст. × мл<sup>-1</sup> × м<sup>-2</sup>). Показатель сердечно-сосудистого сопряжения, то есть отношение E<sub>A</sub>I/E<sub>лж</sub>I, снизился соответственно на 0,057 (0,029–0,085) и 0,050 (0,018–0,082) единицы.

Описанные изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы у больных СГ и МГ сопровождались увеличением пороговой мощности нагрузки соответственно на 23,4 (17,9–28,7) и 22,8 (16,6–28,9) Вт, то есть на 32,3 и 30,2%. Стоит отметить, что после достижения эутиреоза все пациенты достигли субмаксимальной возрастной ЧСС, в то время как до начала лечения 2 (13,3%) больных СГ и 2 (12,5%) больных МГ (p < 0,05) прекратили выполнение нагрузочной пробы из-за выраженной усталости.

**Таблица 3.** Реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных первичным гипотиреозом ( $n = 31$ ) в периоды декомпенсации и компенсации заболевания

| Показатель   | Состояние | Период              |                     | $p$    |
|--|-----------|---------------------|---------------------|--------|
|  |           | декомпенсации       | компенсации         |        |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>   | покой     | 82,9 (79,2–86,6)    | 76,2 (73,9–78,5)    | <0,001 |
|  | нагрузка  | 139,5 (135,3–143,7) | 141,0 (138,3–143,7) | >0,05  |
| КСД, мм рт. ст.  | покой     | 124,1 (119,0–129,2) | 114,7 (112,4–116,9) | <0,001 |
|  | нагрузка  | 173,9 (169,4–178,4) | 167,5 (164,4–170,6) | <0,005 |
| КДИ, мл/м <sup>2</sup>   | покой     | 46,3 (44,4–48,2)    | 48,7 (46,7–50,7)    | <0,001 |
|  | нагрузка  | 42,3 (40,7–43,9)    | 41,1 (39,6–42,6)    | <0,001 |
| КСИ, мл/м <sup>2</sup>   | покой     | 19,4 (18,4–20,4)    | 19,4 (18,5–20,3)    | >0,05  |
|  | нагрузка  | 16,5 (15,7–17,3)    | 14,1 (13,5–14,7)    | <0,001 |
| УИ, мл/м <sup>2</sup>  | покой     | 26,9 (25,8–28,0)    | 29,3 (28,0–30,6)    | <0,001 |
|  | нагрузка  | 25,7 (24,7–26,7)    | 27,2 (26,2–28,2)    | <0,001 |
| $E_{\Delta}I$ , мм рт. ст. $\times$ мл <sup>-1</sup> $\times$ м <sup>-2</sup>    | покой     | 4,65 (4,39–4,91)    | 3,95 (3,76–4,14)    | <0,001 |
|  | нагрузка  | 6,85 (6,54–7,16)    | 6,23 (5,98–6,48)    | <0,001 |
| $E_{\text{ЛЖ}}I$ , мм рт. ст. $\times$ мл <sup>-1</sup> $\times$ м <sup>-2</sup> | покой     | 6,55 (6,13–6,97)    | 6,03 (5,70–6,36)    | <0,005 |
|  | нагрузка  | 10,7 (10,1–11,3)    | 12,1 (11,5–12,6)    | <0,001 |
| $E_{\Delta}I/E_{\text{ЛЖ}}I$   | покой     | 0,713 (0,692–0,734) | 0,660 (0,638–0,682) | <0,001 |
|  | нагрузка  | 0,646 (0,620–0,672) | 0,519 (0,502–0,536) | <0,001 |

Завершая анализ представленных в табл. 2 данных, подчеркнем, что показатели, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы, не различались у больных СГ и МГ ни в период декомпенсации, ни после медикаментозной компенсации заболевания. Это позволяет при изучении реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку объединить обследованных больных СГ и МГ в одну группу.

Проба с физической нагрузкой сопровождалась статистически значимым изменением всех показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы (табл. 3), причем направленность изменений в периоды декомпенсации и компенсации ПГТ была одинаковой, но их выраженность в большинстве случаев существенно различалась.

Так, ЧСС при физической нагрузке в период декомпенсации возросла на 56,6 (50,7–62,5) мин<sup>-1</sup>, а после компенсации заболевания – на 64,8 (60,8–68,8) мин<sup>-1</sup>, КДИ уменьшился соответственно на 4,0 (3,0–5,0) и 7,5 (6,4–8,6) мл/м<sup>2</sup>, КСИ – на 3,0 (2,3–3,7) и 5,3 (4,6–6,1) мл/м<sup>2</sup>, а УИ – на 1,3 (0,5–2,0) и 2,1 (1,2–3,0) мл/м<sup>2</sup>.  $E_{\text{ЛЖ}}I$  возрастал при нагрузке на 4,13 (3,67–4,59) и 6,05 (5,60–6,50) мм рт. ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup>, а отношение  $E_{\Delta}I/E_{\text{ЛЖ}}I$  уменьшилось на 0,07 (0,03–0,10) и 0,14 (0,11–0,17) единицы. Все отмеченные различия средних величин прироста или снижения показателей на фоне нагрузки статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Практически одинаковыми в периоды декомпенсации и компенсации ПГТ были изменения при физической нагрузке КСД и индекса эластичности артериального русла. Уровень КСД на фоне

нагрузки в среднем повысился на 49,8 (44,4–55,2) и 52,8 (49,1–56,5) мм рт. ст., а  $E_{\Delta}I$  – на 2,20 (1,96–2,44) и 2,27 (2,09–2,45) мм рт. ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup>.

Возвращаясь к табл. 3, отметим, что компенсация ПГТ сопровождается снижением уровня КСД при физической нагрузке на 6,4 (2,5–10,3) мм рт. ст., КДИ – на 1,2 (0,8–1,6) мл/м<sup>2</sup>, КСИ – на 2,4 (2,0–2,8) мл/м<sup>2</sup>,  $E_{\Delta}I$  – на 0,62 (0,47–0,77) мм рт. ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup>, а отношения  $E_{\Delta}I/E_{\text{ЛЖ}}I$  – на 0,127 (0,105–0,150) единицы. При этом УИ на фоне физической нагрузки после компенсации ПГТ стал больше на 1,5 (1,2–1,9) мл/м<sup>2</sup>, а  $E_{\text{ЛЖ}}I$  – на 1,39 (1,01–1,76) мм рт. ст.  $\times$  мл<sup>-1</sup>  $\times$  м<sup>-2</sup>.

Таким образом, как при СГ, так и при МГ достижение эутиреоза привело к улучшению всех учитываемых в настоящем исследовании показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы, и повышению ТФН.

## Обсуждение

По данным литературы, изменения сердечно-сосудистой системы при МГ значительно более выражены, чем при СГ. Например, в работе Е.Б. Кравец и соавт. [10] было показано, что фракция выброса (ФВ) левого желудочка у больных МГ в среднем на 6,9 процентных пункта ниже, чем у больных СГ. В настоящем исследовании различий в состоянии систолической функции левого желудочка, оцениваемой по величине отношения  $E_{\Delta}I/E_{\text{ЛЖ}}I$ , между больными СГ и МГ выявлено не было. Не выявлено различий между этими группами больных и по другим учитываемым в настоящем исследовании показателям, отражающим состояние сердечно-сосудистой

системы. Это может быть связано, во-первых, с малочисленностью сравниваемых групп, во-вторых, с тем, что в настоящее исследование включались пациенты, способные выполнить пробу с физической нагрузкой на велоэргометре, то есть не самые тяжелые больные МГ. В-третьих, уровень ТТГ у обследованных нами больных СГ и МГ различался всего лишь в 2 раза, в то время как в упомянутом выше исследовании – почти в четыре. Между тем при СГ повышение уровня ТТГ ассоциируется с нарастанием изменений в сердечно-сосудистой системе [10]. Таким образом, отсутствие различий между больными СГ и МГ следует признать особенностью обследованной выборки, позволившей при изучении реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку объединить этих больных в одну группу.

У всех включенных в настоящее исследование пациентов достижение эутиреоза сопровождалось повышением ТФН, что согласуется с результатами упомянутых выше исследований [1, 2, 5]. Можно полагать, что причиной повышения ТФН у обследованных нами больных послужило существенное улучшение структурных и функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы. Так, после достижения эутиреоза снизилось отношение  $E_A I / E_{ЛЖ} I$ , что указывает на улучшение систолической функции, поскольку величина этого отношения обратно пропорциональна фракции выброса ( $E_A I / E_{ЛЖ} I = 1 / \Phi В - 1$ ). По данным литературы, заместительная терапия левотироксином ведет к улучшению не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка [11, 12]. Косвенным подтверждением этому служит выявленное в настоящем исследовании увеличение КДИ, указывающее на улучшение наполнения левого желудочка.

Известно, что у больных ПГТ по сравнению со здоровыми лицами существенно выше периферическое сосудистое сопротивление [10], что может быть связано с уменьшением эластических свойств аорты и эндотелиальной дисфункцией [13–16]. Заместительная терапия левотироксином ведет к снижению жесткости аорты и улучшению сосудодвигательной функции эндотелия [17], следствием чего является снижение показателя эластичности артериального русла ( $E_A I$ ), который рассчитывается как отношение КСД к УИ и показывает, насколько легко артериальное русло принимает выбрасываемую левым желудочком кровь. По сути,  $E_A I$  отражает артериальный компонент периферического сосудистого сопротивления. Понятно, что уменьшение  $E_A I$  снижает нагрузку на левый желудочек, что проявляется снижением КСД и уменьшением  $E_{ЛЖ} I$ .

После компенсации ПГТ позитивные изменения претерпела и реакция сердечно-сосудистой си-

стемы на физическую нагрузку, свидетельством чему служит двойной прирост  $E_{ЛЖ} I$  и соответственно более выраженное снижение отношения  $E_A I / E_{ЛЖ} I$ . Представляет интерес сравнение динамики  $E_A I$  и  $E_{ЛЖ} I$  и их отношения при физической нагрузке у больных ПГТ с данными о динамике этих показателей у здоровых лиц и больных изолированной систолической АГ (ИСАГ), представленными в работе P.D. Chantler и соавт. [18].

Вышеуказанные авторы провели пробу с физической нагрузкой 119 женщинам (92 с нормальным уровнем АД и 27 больным ИСАГ) в возрасте старше 50 лет, то есть сопоставимым по возрасту с женщинами, включенными в настоящее исследование. Пороговая мощность в группе с нормотонией и больных ИСАГ (106 и 78 Вт) была близка к показателям больных ПГТ в периоды компенсации и декомпенсации заболевания (97,6 и 74,6 Вт), а уровень КСД на пике нагрузки практически не различался: у нормотоников и больных ИСАГ он равнялся соответственно 168 и 173 мм рт. ст., а у больных ПГТ в периоды компенсации и декомпенсации – 168,1 и 174,2 мм рт. ст.

По нашим данным, у больных ПГТ в период декомпенсации заболевания физическая нагрузка сопровождалась снижением величины отношения  $E_A I / E_{ЛЖ} I$  на 10%, а после его компенсации – на 23%. По данным цитируемых авторов, у больных ИСАГ при нагрузке отношение  $E_A I / E_{ЛЖ} I$  снизилось в среднем на 27%, а у здоровых женщин – на 48%. Несложный расчет позволяет представить эту информацию в более привычном виде: при физической нагрузке  $\Phi В$  левого желудочка у здоровых лиц возрастает на 13 процентных пунктов, у больных ИСАГ и больных с компенсированным ПГТ – на 6, а у декомпенсированных больных ПГТ – всего лишь на 2,5 процентных пункта. Таким образом, даже после достижения эутиреоза реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных ПГТ остается неадекватной и соответствует таковой у больных ИСАГ.

Аналогичным образом обстоит дело и в отношении динамики при физической нагрузке показателя левожелудочковой жесткости. На пике нагрузки у здоровых лиц величина  $E_{ЛЖ} I$  возрастает в среднем в 3,3 раза, у больных ИСАГ – в 2,5 раза, при компенсированном ПГТ – в 2 раза, а при декомпенсации заболевания – всего лишь на 66%. Указанные различия связаны, главным образом, с различным характером изменения КСИ при физической нагрузке, поскольку, как отмечалось выше, величина КСД на пике нагрузки во всех рассматриваемых группах была практически одинаковой.

По данным P.D. Chantler и соавт. [17], на пике физической нагрузки УИ у здоровых женщин умень-

шился на 37% по сравнению с исходным уровнем, а у больных ИСАГ — на 15%. По нашим данным, снижение КСИ у больных ПГТ составило в среднем 16% в стадии декомпенсации и 27% в стадии компенсации. Это еще раз подтверждает сделанный выше вывод о том, что даже после достижения эутиреоза реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных ПГТ остается неадекватной.

Еще менее адекватной оказалась реакция на физическую нагрузку показателя жесткости артериального русла. У здоровых женщин величина  $E_A I$  на пике нагрузки возрастала в среднем на 30%, а у больных ИСАГ — на 9%. У больных ПГТ прирост  $E_A I$  при нагрузке составил 49% в период декомпенсации и 56% в период компенсации заболевания. Столь выраженные различия обусловлены тем, что УИ у здоровых лиц и больных ИСАГ при физической нагрузке возрастает соответственно на 25 и 16%, а у больных ПГТ снижается на 5,5% в период декомпенсации и на 6,5% при достижении компенсации заболевания.

Таким образом, декомпенсация ПГТ ассоциируется с выраженным нарушением реакции на физическую нагрузку, что проявляется чрезмерным возрастанием на пике нагрузки жесткости артериального русла и недостаточным увеличением левожелудочковой жесткости. Следствием этого становится недостаточное для достигнутой нагрузки увеличение ФВ. Медикаментозная компенсация ПГТ уменьшает выраженность указанных изменений, но не устраняет их, по крайней мере, в ближайшие месяцы от начала лечения левотироксинном.

## Заключение

Медикаментозная компенсация ПГТ сопровождается повышением толерантности к физической нагрузке, снижением артериальной и левожелудочковой жесткости, а также улучшением сердечно-сосудистого сопряжения. После достижения компенсации ПГТ физическая нагрузка приводит к более выраженному увеличению показателя левожелудочковой жесткости и, как следствие, более выраженному снижению показателя сердечно-сосудистого сопряжения. Указанные изменения свидетельствуют об улучшении систолической функции левого желудочка у этих больных как в покое, так и при физической нагрузке.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено за счет бюджетных средств. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов (двойственности) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2005; 165(15):1714-1720. doi: 10.1001/archinte.165.15.1714.
2. Mainenti MR, Vigario PS, Teixeira PF, et al. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(5):470-473. doi: 10.3275/6106.
3. Caraccio N, Natali A, Sironi A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4057-4062. doi: 10.1210/jc.2004-2344.
4. Lankhaar JA, de Vries WR, Jansen JA, et al. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance: a systematic review. *Res Q Exerc Sport.* 2014;85(3):365-389. doi: 10.1080/02701367.2014.930405.
5. Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2008. — Т. 4. — №1—С. 48—52. [Demidova T, Galieva O. Treatment of subclinical hypothyroidism in obese patients. *Clinical and experimental thyroidology.* 2008;4(1):48-52. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20084148-52.
6. Ширяева А.В., Попова М.А. Физическая работоспособность у пациентов с ишемической болезнью сердца и субклиническим гипотиреозом // Фундаментальные исследования. — 2014. — №10-6. — С. 1205—1209. [Shiryayeva AV, Popova MA. Physical performance in patients with ischemic heart disease and subclinical hypothyroidism. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;(10-6):1205-1209. (in Russ.)]
7. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2009. — Т. 5. — №3. — С. 37—42. [Karas A, Obrezan A. Thyroid and the Heart. *Clinical and experimental thyroidology.* 2009;5(3):37-42. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20095337-42.
8. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А., Мазурина Н.В. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2010. — Т. 6. — №1. — С. 12—19. [Troshina EA, Yukina MY, Ogneva NA, Mazurina NV. Thyroid function disorders and cardiovascular system. *Clinical and experimental thyroidology.* 2010;6(1):12-19. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20106112-19.
9. Михайлов Г.В., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции // Журнал сердечная недостаточность. — 2012. — Т. 13. — №2. — С. 111—117. [Mikhaylov GV, Orlova YA, Ageev FT. Serdechno-sosudistoe sopryazhenie: klinicheskoe znachenie, metody otsenki i vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii. *Zhurnal serdechnaia nedostatochnost.* 2012;13(2):111-117. (in Russ.)]
10. Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д., Латыпова В.Н. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2009. — Т. 5. — №2. — С. 45—50. [Kravez EB, Idrisova EM, Damdindorsh D, Latypova VN. Echocardiographical features in patients with hypothyroidism of different severity due

- to Hashimoto's thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(2):45-50. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20095245-50.
11. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. 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. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00322-9.
  12. Мазур Е.С., Килейников Д.В., Мазур В.В., Семенычев Д.Г. Влияние компенсации тиреоидного статуса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичным гипотиреозом // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №6. – С. 39–42. [Mazur ES, Kileynikov DV, Mazur VV, Semenychev DG. Thyroid status compensation and cardiovascular parameters in patients with primary hypothyreosis. *Russian journal of cardiology*. 2013;(6):39-42. (in Russ.)]
  13. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреоидной недостаточности // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2012. – Т. 8. – №4. – С. 42–46. [Nekrasova TA, Strongin LG, Ledentsova OV, Kasakova LV. Peculiarities of myocardial diastolic function in patients with autoimmune thyroiditis divided according to the mild hypothyroidism range. *Clinical and experimental thyroidology*. 2012;8(4):42-46. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20128442-46.
  14. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2010. – Т. 6. – №3. – С. 54–59. [Podzolkov AV, Fadeyev VV. Lipid profile and early predictors of endothelial dysfunction in hypothyroidism against the TSH level within reference range. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(3):54-59. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20106354-59.
  15. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т. 5. – №1. – С. 26–29. [Samitin VV, Rodionova TI. Endothelium-related cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(1):26-29. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20095126-29.
  16. Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Казакова Л.В., и др. Состояние диастолической функции миокарда и упругоэластических свойств артерий при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т. 5. – №2. – С. 41–44. [Strongin LG, Nekrasova TA, Kasakova LV, et al. Myocardial diastolic function and arterial elasticity in patients with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(2):41-44. (in Russ.)] doi: 10.14341/ket20095241-44.
  17. Мазур Е.С., Килейников Д.В., Семенычев Д.Г., и др. Эластические свойства аорты и состояние сосудодвигательной функции эндотелия у больных первичным гипотиреозом // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – №3. – С. 242–247. [Mazur ES, Kileynikov DV, Semenychev DG, et al. Aortic elasticity and endothelium motovascular function in primary hypothyroidism. *Arterial'naia gipertenzija*. 2013; 19(3):242-247. (in Russ.)]
  18. Chantler PD, Melenovsky V, Schulman SP, et al. The sex-specific impact of systolic hypertension and systolic blood pressure on arterial-ventricular coupling at rest and during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(1):H145-153. doi: 10.1152/ajpheart.01179.2007.

**Мазур Евгений Станиславович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия. **Мазур Вера Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия. **Килейников Денис Васильевич** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия. **Семенычев Дмитрий Геннадьевич** – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия. **Орлов Юрий Александрович** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия.

**Для корреспонденции:** Мазур Евгений Станиславович – mazur-tver@mail.ru. Тел.: 8-4822-77-54-23, 8-903-695-90-92.