

*Патология сердечно-
сосудистой системы при
гипотиреозе*

К.м.н. Г.К. Молдабек

Роль тиреоидных гормонов в физиологии сердечно-сосудистой системы

- В ряде исследований показано, что (Т3) обладает вазодилатирующим эффектом на артериолы посредством прямого влияния на гладкомышечные клетки, что способствует релаксации и стимуляции бета-2-адренорецепторов в клетках сосудов [38].
- Тиреоидная система активно взаимодействует с другими нейрогуморальными системами, вовлеченными в сердечно-сосудистое регулирование, влияя на симпатическую активность [51]. ТГ могут повышать уровни ангиотензиногена [24], предсердного натрий-уретического пептида [66] и, соответственно, уменьшать уровни вазопрессина [34].
- Еще более сложным является эффект влияния тиреоидных гормонов на почечную гемодинамику и гомеостаз натрия. Дефицит гормонов ЩЖ может быть связан с уменьшением клубочковой фильтрации и почечного кровотока [48].

- По результатам отечественных исследований АГ при гипотиреозе диагностируется в 13,2% случаев [3]; по данным других авторов в возрастной категории 46-52 лет частота АГ составила 29%, у некоторых пациентов АД достигало 220/140 мм рт.ст. [6].
- Статистические исследования показали, что связанное с возрастом постепенное повышение АД более выражено у пациентов с гипотиреозом, чем у лиц с нормальной функцией щитовидной железы.
- После операции по поводу ДТЗ развивается синдром посттиреоидотоксической АГ, [6]. Однако, традиционные представления об атерогенном действии гипотиреоза, ускоряющего развитие атеросклероза, АГ и ИБС рассматриваются отдельными авторами неоднозначно [6]. Механизмы развития АГ у больных гипотиреозом до конца не изучены, несмотря на всю актуальность проблемы. Гипотиреоз является потенциально важной, но часто незамеченной причиной АГ.

Механизм повышения АД

- При ГТ развивается гипокинетический тип гемодинамики, ведущими проявлениями которого служат снижение сердечного выброса (СВ) и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).
- Среди других механизмов снижения СВ являются специфические изменения в миокарде: отек, набухание, мышечная дегенерация и др., нарушающие его сократительную способность, что приводит к уменьшению ударного объема (УО), СВ и объема циркулирующей крови ОЦК [6].
- При гипотиреозе происходит уменьшение числа бета-адренорецепторов, с чем связана брадикардия [50]. Развивающиеся при гипотиреозе снижение минутного объема (МО) крови и ответное повышение ОПСС [56] вносят свой вклад в развитие диастолической АГ (ДАГ) у 15-28% пациентов, что приблизительно в 3 раза чаще, чем у больных с эутиреозом [50].

- Свой вклад в повышение ОПСС и поддержание высокого АД при гипотиреозе вносят нарушения вазодилатации вследствие снижения генерации факторов сосудистой релаксации, развитие к ним резистентности сосудистых клеток [45].
- Среди других возможных механизмов повышения АД выделяют изменения в концентрации циркулирующих катехоламинов плазмы, их рецепторов и вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [30].
- Повышенная симпатoadреналовая активность в условиях гипотиреоза может участвовать в поддержании высокого АД, как возможный механизм противодействующий снижению функции сократимости миокарда и СВ [51].

Гипотиреоз и функции левого желудочка.

- Состояние гипотиреоза характеризуется уменьшением числа бета-адренорецепторов, с чем связывают более низкую вероятность развития аритмий.
- Гипотиреоз характеризуется снижением сократительной способности миокарда, уменьшением фракции выброса, развитием застойной сердечной недостаточности.
- *Эти процессы также подвергаются обратному развитию при восстановлении эутиреоидного статуса, отмечается положительная динамика при ЭХО-КГ.*
- Действию тиреоидных гормонов подвержена и диастолическая функция левого желудочка. Состояние гипотиреоза сопровождается пролонгацией диастолы, увеличением времени изоволюметрической релаксации левого желудочка.

- Рез-ты исследований последних лет свидетельствуют о влиянии ТЗ на быструю релаксацию гладкомышечных клеток в сосудах, что объясняет повышение ОПСС при недостатке гормонов щ ж. Восстановление эутиреоза приводит к нормализации ОПСС.
- Среди возможных эндокринных механизмов влияния ТЗ на ОПСС указывают на изменения секреции предсердного натрий-уретического фактора и адренергический дисбаланс, которые влияют на ТЗ-индуцируемое изменение ОПСС [21].
- При ГТ происходит повышение уровня вазопрессина и снижение предсердного натрий-уретического фактора, способствующих задержке соли и жидкости, [34,66]

- Внутрисосудистый объем и эритроцитарная масса при гипотиреозе могут быть снижены, что делает пациентов с гипотиреозом более солечувствительными, чем здоровые субъекты, и находит отражение в регулировании внутрисосудистого объема [43].
- Наряду с тенденцией к повышению уровня внутриклеточного и интерстициального натрия имеется склонность к гипонатриемии и снижению степени содержания внутриклеточного калия.
- Выделение жидкости почками уменьшено и за счет низкой периферической гемодинамики; иногда может иметь место легкая протеинурия, снижение фильтрации и почечного кровотока; уменьшается насыщенность тканей свободными ионами кальция [6].

- Традиционно установлено, что АГ, развившаяся вследствие гипотиреоза, характеризуется преимущественным повышением ДАД в связи с выраженным увеличением ОПСС.
- Частота распространения ДАГ при гипотиреозе по данным различных авторов весьма варьирует.
- При обследовании 688 больных АГ гипотиреоз диагностирован у 3,6%. Восстановление нормального уровня ТТГ и Т4 в сыворотке крови позволило отменить антигипертензивную терапию и нормализовать АД со снижением ДАД ниже 90 мм рт. ст. у 32% таких пациентов.
- Это помогло прийти к заключению, что гипотиреоз является причиной ДАГ у 1,2% пациентов с АГ [60].

- Возрастной аспект развития АГ при гипотиреозе обсуждается достаточно длительно. Повышение ДАД у пациентов с гипотиреозом диагностировано в возрасте после 50-ти лет в сравнении с контрольными эутиреоидными пациентами [55], на что неоднократно указывается в работах последних лет [61]. Согласно ранее проведенным исследованиям, АГ по причине гипотиреоза чаще развивается в более старших возрастных группах [8,56], что с учетом наличия у таких больных других ФР ССЗ делает проблему адекватной коррекции гемодинамики более актуальной, особенно при наличии исходно ГБ и присоединении с развитием гипотиреоза симптоматического компонента повышения АД. В пользу необходимости адекватной коррекции гипотиреоза у больных с кардиальной патологией свидетельствует тот факт, что ТЗ обладает свойством улучшать инотропную функцию миокарда и снижать ОПСС [39].

- Согласно сообщениям ряда исследователей у больных ГТ, осложненным развитием АГ, имеет место сниженное содержание в крови альдостерона и ренина, что свидетельствует о гипорениновом характере АГ при гипотиреозе [38].
- Исследования активности РААС и ее влияния на АД при коротком анамнезе гипотиреоза выявили изменения, характерные для низкорениновой формы АГ и пониженную чувствительность к катехоламинам. **Такие изменения были обратимы при коррекции тиреоидной функции [26].**

Противоречивое мнение

- Однако группа отечественных ученых в 1986 году при изучении активности РААС у 47 пациентов с гипотиреозом пришла к выводу о независимости синтеза ренина и альдостерона от количества тиреоидных гормонов в крови исходно, в состоянии гипотиреоза и во время ГЗТ [25]. В противоположность данным выводам другие исследователи обнаружили сниженную активность РААС при гипотиреозе, находящуюся в зависимости от степени тяжести заболевания [4].

Лечение АГ при ГТ

- По устранению ГТ у больных наблюдается нормализация АД без назначения антигипертензивной терапии. Это свидетельствует о связи АГ с пониженной функцией щитовидной железы [3,6].
- По данным исследователей, антигипертензивный эффект тиреоидной терапии развивается довольно быстро с момента ее начала и задолго до наступления полной компенсации тиреоидной недостаточности, что исключает связь гипотиреоидной АГ с глубокими структурными изменениями в миокарде и сосудах [6].
- Если АГ сохраняется после ликвидации гипотиреоза и требует специальной антигипертензивной терапии, значит у таких больных имеет место сопутствующая ГБ или какое-либо другое заболевание, для которого характерна АГ [28].
- **В пользу необходимости адекватной коррекции гипотиреоза у больных с кардиальной патологией свидетельствует тот факт, что Т3 обладает свойством улучшать инотропную функцию миокарда и снижать ОПСС [39].**

Лечение АГ при ГТ

- Несмотря на многочисленные указания об эффективной коррекции АД на фоне адекватной ГЗТ Л-тироксина при гипотиреозе одновременно существуют сообщения о сохранении стойкой АГ при нормальном содержании ТТГ и Т4. Это находит объяснение в результатах проведенных исследований и является следствием нарушений эластических свойств аорты и крупных артерий с развитием ригидности при гипотиреозе. Подобное встречается примерно у 50% пациентов [18], при этом имеет место корреляция между индексом аортальной ригидности и САД, что позволило сделать вывод о повышенной аортальной ригидности как причине стойкой АГ при гипотиреозе даже после эффективной коррекции уровней ТТГ и Т4 [18]. Все это свидетельствует о сложности проблемы фармакологической коррекции АД у больных гипотиреозом с учетом индивидуальных особенностей гемодинамики.

- Назначение L-тироксина больным гипотиреозом нормализует функцию щитовидной железы, однако по многочисленным сообщениям при этом нередко со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно у пожилых, приводит к появлению стенокардии или ее утяжелению [27]. Опубликованы данные, согласно которым у 15% больных, начавших терапию L-тироксином, в течение 2-х лет развивается инфаркт миокарда (ИМ) [62]. Среди других эффектов ГЗТ рядом авторов описаны нарушения ритма (мерцательная аритмия, суправентрикулярная экстрасистолия), являющиеся следствием повышенной возбудимости предсердий на фоне приема тиреоидных препаратов [53,64]. При ГЗТ гипотиреоза у пожилых больных ИБС в литературе среди других возможных сердечно-сосудистых осложнений выделяют следующие: переход стабильной стенокардии в нестабильную; ИМ; тяжелые нарушения ритма; внезапная смерть [1].

Особенности лечения ГТ у пожилых

- Тактика ГЗТ Л-тироксина у пациентов пожилого возраста имеет свои особенности, согласно которым рекомендовано начинать лечение с малых доз, особенно у пациентов с ИБС под контролем лабораторных исследований каждые 6-8 недель.
- В большинстве случаев для пациентов с гипотиреозом необходима пожизненная ГЗТ препаратами тиреоидных гормонов.

- На фоне ГЗТ тироксином осуществлять динамический контроль не только ТТГ, но и состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), холтеровское мониторирование ЭКГ 1 раз в 2-3 месяца,
- Практически не освящены вопросы фармакологической коррекции повышенного АД с учетом патогенеза заболевания, первоначального наличия или отсутствия в анамнезе у больного ГБ, с учетом степени тяжести АД, особенностей суточного профиля АД, возраста пациентов, сопутствующей патологии.

- Около 95 % всех пациентов с явным гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию, которая является следствием повышения реабсорбции холестерина в кишечнике и снижение липогенной активности печени , а также связана с замедлением катаболизма липопротеидов низкой плотности и повышением их содержания в крови . Триглицеридемия встречается при манифестном гипотиреозе примерно в 5% случаев, однако сочетание гиперхолестеринемии и триглицеридемии наблюдается в 40-70% случаев.

Липидный обмен

- Липиды плазмы крови представлены в основном холестерином (ХС) и триглицеридами (ТГ).
- ХС выполняет следующие физиологические ф-ции:
- Во-первых, он является пластическим материалом, так как он обязательный структурный компонент любых клеточных мембран, обеспечивающий их стабильность.
- Во-вторых, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в тонком кишечнике.
- В-третьих, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), а также половых гормонов (эстрогенов и андрогенов).

- Структура триглицеридов и холестерина
- Главным источником эндогенного ХС является печень.
- Основные этапы синтеза ХС: На первом этапе этого процесса из трех молекул ацетата и коэнзима А синтезируется 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА). Далее в результате воздействия фермента **ГМГ-КоА-редуктазы** образуется мевалоновая кислота, которая примерно через 20 последующих этапов превращается в ХС.
- Несмотря на всю сложность и многоэтапность этих процессов, ключевым ферментом, определяющим скорость синтеза ХС, является именно **ГМГ-КоА-редуктаза**. Выбор этого фермента в качестве мишени для воздействия статинов позволяет решающим образом вмешиваться в синтез ХС и контролировать тем самым его уровень в плазме крови.

ТГ

- ТГ представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. В зависимости от количества двойных связей жирные кислоты могут быть насыщенными (нет двойных связей), мононенасыщенными (одна связь) и полиненасыщенными (две и более связи).
- ТГ являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда.
- По своей энергетической ценности жирные кислоты вдвое превосходят глюкозу и другие моносахариды.
- **Функция ТГ** (и жирных кислот) как пластического материала заключается в их способности аккумулироваться в жировых депо.
- Насыщенные жирные кислоты являются атерогенными и содержатся в животных жирах, а также в кокосовом масле.
- Неатерогенные мононенасыщенные жирные кислоты содержатся в оливковом масле, а полиненасыщенные - в масле подсолнечника и некоторых других растительных маслах.

Основные этапы синтеза холестерина

- **Ацетат -> ГМГ-КоА + ГМГ-КоА-редуктаза -> Мевалоновая кислота -> -> ~ 20 этапов -> -> Холестерин**
- Синтезируемый в печени ХС обеспечивает потребность в нем ряда органов и тканей и прежде всего - самой печени, которая является не только его основным "производителем", но и "потребителем".
- Средний период полужизни гепатоцита составляет не более 100 дней, в связи с чем печени требуется много ХС для построения собственных клеточных мембран.
- Относительно небольшое количество синтезируемого ХС поступает в кровь, а основная его часть трансформируется в желчные кислоты и попадает с желчью в просвет тонкого кишечника.
- Из нижних отделов кишечника около 97% желчных кислот абсорбируется и возвращается в печень. Этот процесс называется **энтерогепатической циркуляцией**. Абсорбция желчных кислот в просвете кишечника является основным механизмом действия секвестрантов желчных кислот (анионообменных смол) - холестирамина и колестипола. Небольшие количества ХС и желчных кислот могут также связываться богатыми растительной клетчаткой пищевыми продуктами.

- Потребность печени в ХС удовлетворяется не только за счет его синтеза гепатоцитами, но и за счет поступления из крови.
- В условиях "**холестеринного голода**", в частности, вызванного приемом статинов, гепатоциты стимулируют **специфические рецепторы, расположенные на их клеточной мембране**, которые осуществляют распознавание и захват липопротеидов низкой плотности, являющихся основным холестеринсодержащим классом липопротеидов.
- Это рецепторы к апопротеидам В и Е (В/Е рецепторы). Активация этих рецепторов является основным условием понижения уровня ХС плазмы крови.

- ХС и ТГ являются гидрофобными соединениями, нерастворимыми в воде и плазме крови. Они могут переноситься с током крови только в составе белково-липидных комплексов - липопротеидов (ЛП), которые представляют собой сферические частицы, имеющие электрический заряд.
- Наружный слой ЛП образуют белки - **апопротеиды**, или просто "апо", а ядро ЛП составляют липиды - ХС и ТГ. Выделяют четыре основных класса ЛП, отличающихся по размеру, удельному весу (плотности), подвижности при электрофорезе, содержанию ХС и ТГ и составу апопротеидов: хиломикроны (ХМ), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП высокой плотности (ЛПВП) (рис. 2).

- ЛПНП синтезируются в печени и являются основным холестеринсодержащим классом ЛП, и приходится около 70% общего ХС плазмы крови. Физиологическая роль ЛПНП транспорт ХС к его "потребителям", в основном к надпочечникам, другим эндокринным органам и к самой печени .
- Окисленные формы ЛПНП, проникают в интиму артерий и инициируют формирование атеросклеротической бляшки. В состав ЛПНП входит единственный апопротеид - **апо-В** 100. Распознавание ЛПНП и их фиксация на поверхности клеток осуществляются с помощью В/Е рецепторов, вступающих во взаимодействие с этим апопротеидом. В настоящее время ЛПНП рассматриваются в качестве основного атерогенного класса ЛП, на чем основывается вся стратегия гиполипидемической терапии. Выделяют несколько фракций ЛПНП, характеризующихся различной атерогенностью.

- Схема 2. Основные пути трансформации липопротеидов и холестерина
- ЛПВП представлены самыми маленькими частицами, весьма богатыми фосфолипидами и белком. Они синтезируются преимущественно в печени. Основная роль ЛПВП заключается в эвакуации избытка ХС из сосудистой стенки и других тканей. При этом относительно бедная ХС фракция ЛПВП3 трансформируется в богатые ХС ЛПВП2, которые возвращаются в печень и затем выводятся с желчью. Предполагается, что ЛПВП обладают протекторным эффектом за счет благоприятного влияния на функции эндотелия и предупреждения образования окисленных форм ЛПНП. В настоящее время ЛПВП считаются единственным антиатерогенным классом ЛП. Снижение уровня ХС ЛПВП менее 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) является самостоятельным фактором риска ИБС, а повышение более 80 мг/дл (2,1 ммоль/л) - так называемым отрицательным фактором риска (можно сказать, фактором антириска).

- Помимо описанных 5 классов ЛП выделяют ЛП (а). В структурном отношении они идентичны ЛПНП, но содержат дополнительный апо-протеид - апо (а), связанный дисульфидным мостиком с апо В-100. Показано, что ЛП (а) является независимым фактором риска ИБС. Атерогенные окисленные формы ЛП (а) образуются значительно легче, чем окисленные формы ЛПНП. В связи со структурным сходством с плазминогеном ЛП (а) рассматриваются как конкурентные антагонисты плазминогена, ассоциирующиеся с повышенным риском возникновения тромбоза коронарных артерий.

- Таким образом, атерогенность ЛП зависит не только от количества содержащегося в них ХС, но и от некоторых качественных параметров. Известно, что существует несколько фракций ЛПНП, обладающих различной атерогенностью. В частности, выделяют "мелкие плотные" ЛПНП, являющиеся весьма атерогенными, и "крупные флотирующие" ЛПНП, наличие которых ассоциируется со значительно меньшим риском возникновения ИБС. Примерно у 20% взрослого населения США и Европы имеет место атерогенный вариант дислиппротеидемии, характеризующийся наличием избыточного количества "мелких плотных" ЛПНП, повышенным уровнем ТГ и пониженным - ХС ЛПВП на фоне нормального содержания общего ХС.

- В связи с тем, что определение уровня ЛП (а), а также "мелких плотных" ЛПНП далеко не относится к числу рутинных биохимических методов, оценка так называемого коронарного риска на практике неизбежно оказывается приблизительной. Принятая в настоящее время ориентация на уровень ХС ЛПНП является тем разумным компромиссом, который позволяет оценивать риск возникновения ИБС и ее осложнений с проведением доступных и относительно недорогих лабораторных тестов.

Нормальное содержание в плазме основных липидов, определяемых ферментативными методами

• Показатели Содержание в плазме

- Общий холестерин 3,5-5,2 ммоль/л
- ХС-ЛПНП до 3,5 ммоль/л
- ХС-ЛПВП 0,9-1,9 ммоль/л
- ТГ 0,5-2,0 ммоль/л
- Индекс атерогенности по Климову до 4,0

- Обратите внимание!
- Появление маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) предшествует развитию сердечно-сосудистых осложнений
- Наиболее атерогенны, опасны в плане развития сердечно-сосудистых заболеваний и широко распространены дислипидемии IIА, IIБ, IV типа
- Первичные гиперхолестеринемии обусловлены наследственными нарушениями липидного обмена
- Вторичные дислипидемии обусловлены нарушением питания или возникают в результате таких заболеваний, как гипотиреоз, нефротический синдром, подагра, сахарный диабет, ожирение

Тип ГП	ОХС	ХСЛПНП	ТГ	Нарушение липопротеинов	Риск развития атеросклероза
I	Повышен	Понижен или в норме	Повышен	Избыток хиломикронов	Не повышен
Ia	Повышен или в норме	Повышен	В норме	Избыток ЛПНП	Резко повышен, особенно коронарных артерий
Ib	Повышен	Повышен	Повышен	Избыток ЛПНП и ЛПОНП	То же
III	Повышен	Понижен или в норме	Повышен	Избыток ремнантов хиломикронов и ЛППП	Значительно повышен, особенно для коронарных и периферических артерий
IV	Повышен или в норме	в норме	Повышен	Избыток ЛПОНП	Вероятно, повышен для коронарного атеросклероза
V	Повышен	в норме	Повышен	Избыток хиломикронов и ЛПОНП	Не ясно

Критерии диагностики основных типов дислипидемий

Тип дислипидемии	ХС	ТГ
IIА	> 5,2 ммоль/л	< 2,0 ммоль/л
IIБ	> 5,2 ммоль/л	> 2,0 ммоль/л
IV	< 5,2 ммоль/л	> 2,0 ммоль/л

Нарушения липидного обмена

- Дислипидемии имеют важное клиническое значение, поскольку ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и других заболеваний.
- Практически у всех лиц с гипотиреозом диагностируются те или иные нарушения жирового обмена.
- Характер нарушений липидного обмена при субклиническом гипотиреозе принципиально не отличается от такового при явном гипотиреозе.

Изменения липидного спектра при ГТ

- Гипотиреоз – частая причина гиперлипидемии (ГЛП), особенно у женщин [14]. Среди женщин с ДЛП нераспознанный ранее гипотиреоз диагностируется в 4% случаев, в 14,1% – субклиническая форма заболевания. Пациенты с клинически выраженной формой заболевания имели высокий уровень ТГ и низкий ХС ЛВП [14]. При этом у таких больных имели место ССЗ или клинические проявления атеросклероза.

- У больных гипотиреозом в крови наблюдается повышенное содержание холестерина, триглицеридов, ЛПНП, фосфолипидов; содержание ЛПВП остается нормальным или снижается.
- Изменения в липидном спектре объясняются тем, что при гипотиреозе снижается скорость синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, угнетением обмена и скорости клиренса хиломикронов, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью
- Скорость клиренса ЛПНП при гипотиреозе снижается
- Снижением ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и гипертриглицеридемией.

