

## Состояние тиреоидного статуса и эффективность левотироксина натрия у больных дилатационной кардиомиопатией

Т.А. Абдуллаев, Б.У. Марданов\*

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

## Thyroid status and levothyroxine sodium effectiveness in patients with dilated cardiomyopathy

T.A. Abdullaev, B.U. Mardanov\*

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

**Цель.** Изучить особенности клинико-гемодинамических показателей больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) во взаимосвязи с показателями тиреоидного статуса (ТС), и оценить эффективность 12-недельной терапии левотироксином натрия (ЛН) в комбинации с базисной терапией.

**Материал и методы.** В исследование включены 53 больных ДКМП обоих полов (39 женщин и 14 мужчин) в возрасте 22-58 лет (средний возраст  $41 \pm 2,7$ ). Помимо оценки клинического статуса и параметров гемодинамики, у всех больных определяли содержание уровней трийодотиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме. По результатам биохимических исследований 43 больных были разделены на 2 группы: I – с признаками гипотиреоза (Г) ( $n=21$ ), и II – с нормальными показателями ТС ( $n=22$ ). Пациенты I группы в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности (СН) получали препарат ЛН. Ретроспективно изучались количество летальных случаев и госпитализаций пациентов по поводу декомпенсации СН в течение последующих 12 мес.

**Результаты.** У больных ДКМП в 39,6 % случаев выявлены признаки Г, при отсутствии первичной патологии щитовидной железы. Снижение уровней тиреоидных гормонов в плазме ассоциируется с уменьшением толерантности к физическим нагрузкам и более низкими значениями сократительной функции миокарда.

**Заключение.** Применение в течение 12 нед. ЛН на фоне базисной терапии СН приводит к нормализации параметров ТС и способствует улучшению клинического состояния, отдельных показателей внутрисердечной гемодинамики при достоверном снижении количества повторных госпитализаций.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, тиреоидные гормоны.

**Aim.** To study clinical and hemodynamic parameters, in association with thyroid status (TS) markers, in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP); to assess the effectiveness of 12-week combination of basis therapy and levothyroxine sodium (LTN) treatment.

**Material and methods.** The study included 53 DCMP patients (39 women and 14 men), aged 22–58 years (mean age  $41 \pm 2,7$  years). In addition to clinical examination and hemodynamics assessment, plasma levels of triiodothyronin, thyroxin, and thyrotropin were measured in all participants. According to biochemical data, 43 patients were divided into 2 groups: Group I ( $n=21$ ) with hypothyrosis (HT), and Group II ( $n=22$ ) with normal TS. Group I received standard heart failure (HF) therapy and LTN. Twelve months later, the number of deaths and hospital admissions due to HF decompensation were retrospectively assessed.

**Results.** In 39,6 % of DCMP patients, HT was observed, despite the absence of primary thyroid disease. Decreased plasma levels of thyroid hormones were associated with reduced physical stress tolerability and reduced myocardial contractility.

**Conclusion.** The 12-week combination of basis HF therapy and LTN treatment was linked to TS normalization, improvement in clinical status and selected parameters of intracardiac hemodynamics, as well as with a significant reduction in repeat hospital admissions.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy, heart failure, thyroid hormones.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: mb\_sky@inbox.ru

escardio@mail.ru

Тел: +99871-237-37-92

Моб: +99890-346-93-75

[Т. А. Абдуллаев — руководитель лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности, Б. У. Марданов (\*контактное лицо) — аспирант этой лаборатории].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — состояние, характеризующееся большим количеством повторных и длительных госпитализаций, и высокой смертностью. Основными клиническими проявлениями ДКМП являются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушения ритма различного характера. Развиваясь как основной синдром прогрессивной дилатации полостей сердца, ХСН в последующем способствует развитию целого ряда, в большинстве случаев необратимых, патологических процессов в организме, определяющих тяжесть и течение заболевания, многие из которых до сих пор остаются малоизученными. К числу последних можно отнести изменения тиреоидного статуса (ТС) у больных ДКМП. Анализ современной литературы показывает, что гипотиреоз (Гт) достаточно часто развивается у больных ХСН, являясь в определенной степени предиктором тяжести состояния больных и неблагоприятного прогноза [1—3]. Существуют единичные работы, посвященные изучению эффективности заместительной гормональной терапии (ЗГТ) препаратами щитовидной железы (ЩЗ) у больных с ХСН [4,5]. Малоизученными остаются вопросы, касающиеся влияния на течение ДКМП субклинических форм дисфункции ЩЖ, а также отработки показаний и дозировок тиреоидных гормонов (ТГ) для проведения ЗГТ.

Целью исследования является изучение особенностей клинико-гемодинамических параметров больных ДКМП во взаимосвязи с показателями ТС, и оценка эффективности 12-недельной терапии левотироксином натрия (ЛН) в комбинации с базисным лечением.

## Материал и методы

В исследование включены 53 больных ДКМП — 39 женщин и 14 мужчин в возрасте 22-58 лет (средний возраст  $41 \pm 2,7$ ). Критерии включения в исследование: пациенты > 18 лет с ДКМП, установленной в соответствии с критериями, предложенными рабочей группой ВОЗ по кардиомиопатиям (1995) [6]. Критерии исключения из исследования: наличие первичной патологии ЩЖ, длительный прием амиодарона, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 110 уд/мин, отказ подписать письменное информированное согласие.

Клинические методы обследования включали определение степени (ст.) тяжести состояния больных с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), определение длины пройденной дистанции (ДПД) по результатам теста 6-минутной ходьбы (Т6мх). Функциональные исследования включали стандартную электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) (SIEMENS, Германия), холтеровское суточное мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) (CardioSens, Украина) и рентгенкардиометрию с определением кардиоторакального индекса (КТИ). Дополнительно определялись содержание уровней трийодотиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ) и тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме больных, на иммуноферментном геммоанализаторе ("Daytona", Исландия). Кровь объемом 5 мл для

исследования брали из локтевой вены утром натощак. Ретроспективно изучались количество госпитализаций пациентов по поводу декомпенсации ХСН в течение последующих 12 мес. После проведения исходных обследований 43 пациента были разделены на две группы (гр.): I гр. ( $n=21$ ), средний возраст  $44 \pm 2,75$  лет, с признаками субклинического гипотиреоза (СГт), уровни ТТГ в плазме были повышены и составляли в среднем по гр.  $9,26 \pm 1,7$  мIU/l (при значениях нормы для данного набора реактивов в 0,3—6,2 мIU/l), при снижении уровня  $T_3$  до нижних границ нормы, средние показатели которого составляли  $0,7 \pm 0,1$  ng/ml (в норме 0,69—2,02 ng/ml), и II гр. (без признаков Гт ( $n=22$ ), средний возраст  $42,7 \pm 3,1$  лет. Пациенты I гр. в дополнение к стандартной терапии получали препарат ЛН (L-тироксин), среднесуточная доза которого составила  $52,3 \pm 5,56$  мкг. Набор и средние дозы препаратов стандартной терапии в обеих гр. не различались. Основные, изучаемые в сравнительном аспекте параметры больных, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 5.5a. Средние величины представлены в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  — среднее значение показателя,  $m$  — стандартная ошибка среднего. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Результаты считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание то, что практически у 39,6 % больных ДКМП, включенных в исследование, диагностируют признаки СГт. Данные о распространенности патологии ЩЖ при ХСН единичны, тем не менее, полученные результаты созвучны с описанными ранее. На основании обследования 281 пациента с ХСН ишемической и неишемической этиологии, без сопутствующей патологии ЩЖ, были выявлены признаки Гт у 32 % больных, с низким уровнем  $T_3$  в качестве независимого предиктора смертности [1]. Турецкие исследователи сообщают о распространенности тиреоидной дисфункции, в данном случае Гт, у 21 % больных ДКМП [2]. При оценке функции ЩЖ у 132 амбулаторных пациентов (98 мужчин и 32 женщины) с СН I-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) у 7 % пациентов диагностирован первичный Гт и у 35 % отмечено низкое содержание  $T_3$  в сыворотке крови. Степень обнаруженных изменений коррелировала с тяжестью СН [3]. При сравнении исследуемых клинико-гемодинамических параметров больных с признаками Гт и нормальными уровнями ТГ отмечено, что ДПД по результатам Т6мх значимо превышала во II гр. на 27 % ( $p < 0,05$ ), при несколько меньшем количестве набранных баллов по ШОКС (-7,8 %). Различие в толерантности к физической нагрузке (ТФН), вероятно, связано с более выраженным развитием атрофи-

Таблица 1

Клинико-гемодинамическая и лабораторная характеристики больных ДКМП, включенных в исследование

	I гр. (n=21)	II гр. (n=22)
Средний возраст, лет	44±2,75	42,7±3,1
КТИ, %	63,7±4,1	62,7±3,9
ФК СН по NYHA, n (%)		
II ФК	2 (9,5)	3 (13,6)
III ФК	14 (66,7)	16 (72,8)
IV ФК	5 (23,8)	3 (13,6)
T3, ng/ml	0,7±0,1	0,9±0,15
T4, ng/ml	8,67±0,16	8,4±0,2
ТТГ, mIU/l	9,26±1,7	4,7±1,3*
ШОКС, баллов	8,9±0,71	8,2±0,74
ДПД, метров	211,4±10,7	268,3±16,7*
САД, мм рт.ст.	113,3±4,07	109±3,4
КДО ЛЖ, мл	308,7±18,9	312,3±13,2
КСО ЛЖ, мл	184,9±12	169,3±9,7
ФВ ЛЖ %	39,8±1,6	44,3±1,8
ЛП, мм	45,8±0,82	46,3±0,8
ПЖ, мм	41,2±2,48	42,1±2,1

Примечание: \* — p&lt;0,05.

Таблица 2

Сравнительная динамика исследуемых параметров по итогам исследования

	I гр.		II гр.	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
T3, ng/ml	0,7±0,1	1,4±0,14	0,9±0,15	1,2±0,12
T4, ng/ml	8,67±0,16	7,6±0,28	8,4±0,2	7,1±0,31
ТТГ, mIU/l	9,26±1,7	5,2±0,5*	4,7±1,3	4,01±0,41
ШОКС, баллов	8,9±0,71	4,3±0,24*	8,2±0,74	4,8±0,31*
ДПД, метров	211,4±10,7	322,5±10,6*	268,3±16,7	332,1±11,3*
САД, мм рт.ст.	113,3±4,07	108,5±9,62	109±3,4	108,3±2,9
Средняя ЧСС, уд/мин	81,3±2,03	71,2±1,7*	83,5±1,6	73,4±1,1*
КДО ЛЖ, мл	308,7±18,9	275,3±15,4	312,3±13,2	289,4±16,4
КСО ЛЖ, мл	184,9±12	156±9,7	169,3±9,7	156,6±8
ФВ ЛЖ, %	39,8±1,6	43,2±2,1	44,3±1,8	45,5±0,97
ЛП, мм	45,8±0,82	43±0,7*	46,3±0,8	46,7±0,9
ПЖ, мм	41,2±2,48	37,8±2,6	42,1±2,1	40,1±1,66

Примечание: \* — p&lt;0,05.

ческих процессов скелетных мышц, обусловленных Гт, описанных ранее. Дефицит ТГ нарушает экспрессию генома тяжелых цепей миозина, перераспределяет его изоформы, подавляет белковый синтез и, следовательно, мышечный рост. Снижению работоспособности может также способствовать гиповентиляция, наблюдаемая при Гт [7]. Описаны миопатические изменения дыхательных мышц, обсуждается возможность влияния ТГ на созревание II типа пневмоцитов и содержание сурфактанта. Фактором, лимитирующим физическую работоспособность, является сниженная доставка кислорода и нутриентов и/или удаление продуктов обмена из скелетных мышц в результате снижения в них кровотока.

Наблюдали снижение кровотока у гипотиреодных крыс в процессе ФН на 33-41 % в разных группах скелетных мышц. Дальнейшие исследования предположили, что ухудшение мышечного кровотока во время ФН связано с нарушением периферической вазодилатации и со сниженной сократительной функцией миокарда при Гт [8].

Статистически значимые различия выявлены также при оценке параметров внутрисердечной гемодинамики по результатам ЭхоКГ. Снижение сократительной способности миокарда, в данном случае определенное значениями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, как правило, характерно для всех больных

ДКМП. Но в сравнительном аспекте, выраженность данных изменений превалировала у больных с СГ. Средний показатель ФВ ЛЖ у больных I гр. оказался на 4,5 % ниже, а средние значения КСО ЛЖ — на 8,4 % выше таковых у больных с нормальными значениями ТГ (оба  $p > 0,05$ ). Были обнаружены при СГ изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, используя стандартное доплеровское исследование и ультразвуковую видеоденситометрию для оценки структуры и функции ЛЖ у 20 пациентов с СГ. Результаты сравнивали со II гр. При СГ наблюдался достоверно более низкий индекс систолической вариации (ИСВ) как для межжелудочковой перегородки, так и для задней стенки. ИСВ положительно коррелировал с уровнем свободного  $T_3$  и отрицательно — с уровнем ТТГ [9]. Взаимосвязь между кардиальной дисфункцией и Гт доказана также на экспериментальной модели СН у собак [10]. Было установлено, что дефицит гормонов ЩЖ сопровождается уменьшением ФВ ЛЖ и увеличением периферического сосудистого сопротивления [11]. Вместе с тем, существуют работы, по итогам которых не было выявлено снижение сократимости миокарда, иногда даже его повышение у больных с Гт [12]. Данное противоречие предопределяет продолжение исследований по изучаемой проблеме.

Анализ результатов повторных обследований по итогам 12-недельной терапии показал достоверное улучшение показателей клинического статуса больных обеих гр. (таблица 2). Сумма набранных баллов по ШОКС, в обеих гр. имела достоверную, но более выраженную в гр. терапии ЛН, регрессию по сравнению с исходом на 52 % и 41 % соответственно (оба  $p < 0,01$ ). По результатам ЭхоКГ выявлено следующее: конечно-диастолический объем (КДО) и КСО ЛЖ у больных на дополнительной терапии ЛН имели тенденцию к уменьшению на 11 % и 15,3 %, соответственно, сопровождающаяся приростом ФВ ЛЖ на 3,4 % (все  $p > 0,05$ ). У пациентов II гр. прирост ФВ ЛЖ составил 1,2 %. Статистически значимая динамика отмечена при сравнении линейных размеров левого предсердия (ЛП), которая у больных I гр. составила 6,1 % ( $p = 0,01$ ), в то время как у больных II гр. отмечалось недостоверное увеличение ЛП на 0,9 % ( $p = 0,7$ ). Дополнительное назначение ЛН также приводило к уменьшению размера правого желудочка (ПЖ) на 8,2 % ( $p > 0,05$ ).

Наиболее значимую динамику имели показатели Тбмх, ШОКС, и линейных размеров ЛП. Вместе с тем, в сравнительном аспекте, показатели, характеризующие сократимость миокарда выявили большую динамику в случае дополнительного приема ЛН, но недостоверную. Естественно, снижение инотропии миокарда является основным патогенетическим моментом

развития ХСН, в основе которого лежат сложные механизмы морфологических и нейрогуморальных изменений. Тем не менее, уже доказаны непосредственное или опосредованное участие ТГ в процессах метаболизма кардиомиоцитов (КМЦ). Прямое действие ТГ на КМЦ осуществляется с помощью экстрануклеарных и нуклеарных механизмов. Первый регулирует транспорт аминокислот, глюкозы, катионов через плазматическую мембрану клетки, второй механизм заключается в связывании ТГ со специфическими рецепторами ядра КМЦ, что способствует, с одной стороны, повышению синтеза контрактильных протеинов, с другой, — увеличению скорости сокращения. Опосредованный механизм влияния ТГ на сократительную способность обусловлен периферическими эффектами гормонов ЩЖ, которые могут воздействовать на адренергическую иннервацию, вызывая активацию симпатoadреналовой системы, способствуя повышению чувствительности миокарда к катехоламинам, тем самым, увеличивая сердечный выброс [13]. Подобное благоприятное, в плане улучшения клинического статуса и повышения сердечного выброса, влияние различных форм препаратов ТГ у больных ХСН описаны в зарубежной литературе [4,5,14].

Как известно, препараты ЩЖ могут вызывать тахикардию, однако по результатам исследования, где ЛН назначали в дозе, не превышающей 50 % от максимальной, наоборот, отмечено достоверное уменьшение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по данным ХМ ЭКГ с  $84,3 \pm 3,03$  до  $71,2 \pm 1,7$  уд/мин ( $p < 0,001$ ), как следствие стабилизации гемодинамики. Терапия ЛН привела к достоверному уменьшению содержания ТТГ с  $9,26 \pm 1,7$  до  $5,2 \pm 0,5$  mIU/l, свидетельствующему об уменьшении выраженности Гт. Количество повторных госпитализаций у больных I гр. оказалось достоверно меньше, составив  $1,1 \pm 0,19$  и  $1,6 \pm 0,16$  раз, соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Необходимо также отметить, что в течение всего периода исследования случаи, потребовавшие отмены препарата, связанные с побочными действиями или непереносимостью, отсутствовали.

Таким образом, установлено, что у 40 % больных ДКМП имеют место явные, либо относительные снижения уровней ТГ в плазме, в частности  $T_3$ , и повышение содержания ТТГ, при отсутствии первичной патологии ЩЖ, что ассоциируется сравнительно с более низкой ТФН и ухудшением сократительной способности миокарда. Прием в течение 12 нед. ЛН на фоне базисной терапии СН приводит к нормализации параметров ТС и способствует улучшению клинического состояния, отдельных показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики, при достоверном снижении количества повторных госпитализаций.

## Литература

1. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005; 118(2): 132–6.
2. Kozdag J, Ural D, Vural A, et al. Association between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure Suppl* 2003; 2(1): 183.
3. Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid* 2002; 12(6): 511–5.
4. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1996; 101: 461–7.
5. Lu X, Huang J, Zhang X, et al. Effects of thyroxine on cardiac function and lymphocyte beta-adrenoreceptors in patients with chronic congestive heart failure. *Chin Med J* 2003; 116(11): 1697–700.
6. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Organization International Society and Federation of Cardiology. Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–2.
7. Hellermann J, Kahaly G. Cardiopulmonary involvement in thyroid gland diseases. *Pneumologie* 1996; 50(5): 375–80.
8. McAllister RM, Delp MD, Laughlin MH. A review of effects of hypothyroidism on vascular transport in skeletal muscle during exercise. *Can J Appl Physiol* 1997; 22(1): 1–10.
9. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3315–8.
10. Phillips DE, Harkin KR. Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39(2): 133–7.
11. Dilleman WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626–30.
12. Л. А. Панченкова, Е. А. Трошина, Т. Е. Юркова и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система. *Росс мед вести* 2000; 1: 18–25.
13. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 904–14.
14. Hamilton MA, Stevenson LW. Safety and haemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81: 443–7.

Поступила 16/12—2008