

Бланкова З. Н., Серединина Е. М., Агеев Ф. Т.

ФГУ «РКНПК Росмедтехнологий», НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

## **Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом**

УДК 616 [12-008.46-136.12:447-008.6]-085

ГЕМОДИНАМИКА, ГИПОТИРЕОЗ, КЛИНИКА, ЛЕВОТИРОКСИН, НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ СТАТУС, ХСН

HEMODYNAMICS, HYPOTHYROIDISM, THE CLINICAL PICTURE, LEVOTHYROXINE, NEUROHUMORAL STATUS, CHF

### **РЕЗЮМЕ**

*Актуальность.* Течение СН в условиях субклинического гипотиреоза (СГ) ухудшается даже при небольшом повышении уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). По-видимому, коррекция тиреоидного статуса у таких пациентов способна улучшить результаты лечения СН. *Цель.* Изучить влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных ХСН с сохранной систолической функцией (ХСН-ССФ) в сочетании с СГ. *Материалы и методы.* В исследование включены 43 пациента с ХСН I-II ФК с ССФ в сочетании с СГ, которые были рандомизированы в две группы: пациенты I группы получали стандартную терапию ХСН, II группы – стандартную терапию ХСН + левотироксин. Всем больным исходно и при завершении наблюдения проведено клиническое и инструментальное обследование, включавшее ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ и определение уровней ТТГ, трийодтиронина, тетраiodтиронина и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) сыворотки крови. *Результаты.* Гормон-заместительная терапия пациентов с ХСН-ССФ и СГ достоверно улучшает их клиническое и функциональное состояние, повышает качество жизни, улучшает параметры диастолической функции. Показано, что уровень NT-proBNP у больных ХСН в сочетании с СГ не может служить достоверным ориентиром тяжести течения ХСН.

### **SUMMARY**

*Background.* CHF flow in terms of subclinical hypothyroidism (SH) is deteriorating even with a small increase of thyroid-stimulating hormone (TSH) level. Correction of thyroid status in these patients can improve outcomes of heart failure. *Objective.* To study the effect of levothyroxine therapy on clinical, hemodynamic and neurohumoral status in patients with chronic heart failure with preserved systolic function (CHF-PSF) in combination with SH. *Materials and methods.* The study included 43 patients with CHF I-II FC with PSF in combination with the SH. They were randomized into two groups: Group I received standard therapy for CHF, II group – standard therapy + levothyroxine. At baseline and after treatment period completion all patients underwent clinical and instrumental examination including echocardiography, Holter ECG monitoring, analysis (serum level of TSH, triiodothyronine, tetraiodothyronine and N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide – NT-proBNP). *Results.* Hormone replacement therapy in patients with CHF-PSF and SH significantly improved their clinical and functional status, quality of life, parameters of diastolic function. NT-proBNP level in patients with CHF in combination with SH can not be a reliable factor of CHF severity.

На сегодняшний день кардиологи вынуждены признать, что в их арсенале нет высокоэффективных средств для борьбы с ХСН с сохранной систолической функцией сердца (ХСН-ССФ), при том, что число страдающих этой болезнью людей неуклонно растет и составляет, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8% среди пациентов с явной ХСН. Очевидно, гетерогенность этой группы больных требует более дифференцированного подхода к их лечению, в частности более внимательного отношения к сопутствующим заболеваниям.

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют, что часто причиной развития ХСН-ССФ является СД. Другим эндокринным заболеванием, влияющим на возникновение ХСН, является гипотиреоз, причем уже на его субклинической стадии [1]. Само по себе течение СН в условиях субклинического гипотиреоза (СГ) ухудшается даже при небольшом повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ), что было показано группой итальянских исследователей [2].

В общей популяции СГ, по данным разных авторов, встречается довольно часто: у 7–10% женщин и 2% мужчин,

а в группе женщин пожилого возраста его распространенность составляет 20% [3, 4]. Вероятно, распространенность СГ у больных ХСН достигает еще больших значений.

В последние годы многими исследователями было продемонстрировано, что СГ приводит к существенным изменениям в сердечно-сосудистой системе: развитию атеросклероза, АГ, диастолической дисфункции миокарда, эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости сосудов [5]. В ряде работ показано увеличение относительного риска смертности от ССЗ, в том числе от ИБС и ИМ у больных с СГ [6].

Возникает предположение, что коррекция тиреоидного статуса у таких пациентов способна улучшить результаты лечения СН, в том числе при сохраненной систолической функции. Однако вопрос о необходимости гормон-заместительной терапии (ГЗТ) при субклинической форме заболевания до настоящего времени остается открытым, тогда как необходимость лечения левотироксином манифестного гипотиреоза не вызывает сомнений. Уровень ТТГ считается нормальным, когда он находится в пределах 0,17–4,05 мЕД/л. В Клинических рекомендациях Российской

ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых указано, что ГЗТ показана при стойком СГ (ТТГ > 10 мЕд/л) и при двукратном выявлении уровня ТТГ 5–10 мЕд/л. При этом пациентам старше 55 лет и при наличии ССЗ ГЗТ назначается при хорошей переносимости препарата и отсутствии декомпенсации этих заболеваний.

Наиболее дискуссионна проблема назначения ГЗТ при уровне ТТГ 4,5–10 мЕд/л. Это связано с недостаточными и противоречивыми данными доказательной базы по эффективности ГЗТ при СГ. Результаты большинства исследований, посвященных влиянию ГЗТ при СГ на гиперхолестеринемии, нарушенные параметры эндотелиальной функции и жесткости артериальной стенки, в том числе центральной жесткости, свидетельствуют об обратимости этих изменений [7]. Также по мере нормализации гормонального статуса у пациентов, страдающих СГ, наблюдается улучшение диастолической функции миокарда [8]. Стоит отметить, что подобные работы в большинстве своем проводились у больных СГ при отсутствии ХСН–ССФ.

Поиск причин недостаточной эффективности современной терапии больных ХСН–ССФ, с одной стороны, и неоднозначность в вопросе необходимости назначения ГЗТ при СГ – с другой, а также широкая распространенность этого заболевания в популяции и отсутствие описания подобных работ в литературе послужили основанием для проведения исследования, направленного на изучение влияния ГЗТ на течение ХСН у такой категории пациентов.

Цель работы: изучить влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных ХСН–ССФ в сочетании с СГ.

## Материалы и методы

Работа была выполнена на базе Научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ «РК НПК Росмедтехнологий».

В исследование были включены 43 пациента (средний возраст 65 лет) с ХСН (I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца) с ССФ в стадии компенсации в сочетании с СГ. Диагноз СГ выставлялся в соответствии с критериями РАЭ: при двукратном определении повышенного уровня ТТГ и нормального содержания свободного тироксина в сыворотке крови больных с интервалом 3 мес.

Все пациенты находились на унифицированной терапии бисопрололом и фозиноприлом, как препаратах, рекомендованных для лечения ХСН, и при необходимости диуретиками, как минимум, в течение 1 мес до начала исследования. Включенные в исследование больные были рандомизированы в две группы: в I группе пациенты получали стандартную терапию ХСН, а во II группе – стандартную терапию ХСН и ГЗТ левотироксином (Эутирокс фирмы Nycomed).

В исследование не включались пациенты с переносимостью левотироксина в анамнезе, больные, лечившиеся кордароном в течение 6 месяцев до включения в исследование, с постоянной формой мерцательной аритмии, имплантированным кардиостимулятором, клинически значимым хроническим обструктивным заболеванием легких, перенесшие ОКС, инсульт менее чем за 3 месяца до включения в исследование, АКШ или ЧБКА менее чем за 3 месяца до включения в исследование или планируемые в ближайшие 3 месяца, с СД, старше 70 лет.

Всем больным, вошедшим в исследование, исходно и при завершении наблюдения было проведено клиническое и инструментальное обследование, включавшее в себя трансторакальную

ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ и определение уровней ТТГ, трийодтиронина (FT<sub>3</sub>), тетрайодтиронина (FT<sub>4</sub>) и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) сыворотки крови.

Для оценки клинического состояния больных использовалась шкала оценки клинического состояния – ШОКС (модификация В. Ю. Мареева, 2000 г.). Качество жизни больных ХСН оценивалось с помощью специализированного «Миннесотского вопросника качества жизни при СН» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ) и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

При определении ФК ХСН использовалась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Для более объективной оценки ФК ХСН использовался тест 6-мин ходьбы (дистанция ходьбы в метрах, пройденная в течение 6 минут).

Эхокардиографическое исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате HDI-5000 SonoCT фирмы «Philips» (Германия). Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ и М-модального цветного исследования скорости распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ. Уровень NT-proBNP в плазме был определен методом электрохемилюминисценции с помощью анализатора Elecsys 1010 фирмы «Roche Hitachi».

Исследование включало периоды стабилизации состояния, рандомизации и этап длительного наблюдения.

Для унификации стандартной терапии ХСН пациентам обеих групп назначали бисопролол, иАПФ фозиноприл, дозы которых были подобраны в период стабилизации состояния и менялись при необходимости в ходе исследования. В случае прогрессирования ХСН, при неудовлетворительном контроле АД проводилась коррекция доз других препаратов.

Продолжительность исследования была различной в зависимости от тиреоидного статуса: пациенты группы I, не принимавшие ГЗТ, наблюдались в течение 6 месяцев. Пациенты группы II, получавшие ГЗТ, завершали участие в исследовании по мере достижения ими состояния эутиреоза (ТТГ 2,5 мЕд/л), и срок наблюдения пациентов этой группы составил 6–10 месяцев. Доза левотироксина подбиралась на основании уровня ТТГ, определяемого каждые 2 месяца у пациентов группы II.

Статистические расчеты и анализ статистических гипотез проводились с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) и включали: вычисление основных параметров распределений для изучаемых показателей, в частности, среднего значения, среднеквадратического отклонения и стандартной ошибки среднего значения, а также медианы, моды, интерквартильного расстояния и др.; анализ внутригрупповой динамики изучаемых показателей между визитами с помощью t-критерия Student для парных измерений, а также непараметрического критерия знаков и критерия Wilcoxon; анализ межгрупповых различий с помощью соответствующих параметрических и непараметрических критериев в зависимости от типа показателя, то есть для количественных, ранговых и дихотомических показателей; корреляционный анализ с расчетом статистической значимости для линейных корреляций по Pearson, ранговых корреляций – по Spearman, а также корреляций tau-b по Kendall.

## Результаты

Из 43 включенных больных исследование завершили 42 человека. Из группы II выбыла одна пациентка в связи с необходи-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели групп сравнения

Показатель	Группа I СГ без ГЗТ (n=21)	Группа II СГ + ГЗТ (n=21)	Достоверность межгрупповых отличий, p
Пол, женщины, %	76	77	н/а
Возраст, лет	65±8,3	65±7,5	н/а
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6±6,1	29,7±5	н/а
Курение, %	9,5	9	н/а
АГ, %	95,2	95,5	н/а
ИБС, %	61,9	54,6	н/а
ПИКС, %	14,3	9,1	н/а
Пароксизмальная мерцательная аритмия, %	19	31,8	н/а
Длительность ХСН, лет	4,9±2,8	4,1±2,8	н/а
ФК ХСН, %			
• I ФК	24	27	н/а
• II ФК	76	73	н/а
ФВ по Симпсону, %	61,5±5,9	61,6±4,8	н/а
САД, мм рт. ст.	137,6±20,4	132±15,3	н/а
ДАД, мм рт. ст.	82,5±9,7	80,8±9,6	н/а
Прием β-адрено-блокаторов, %	66,7±4,8	63,6±4,9	н/а
Прием иАПФ, %	76,2±4,4	68,2±4,8	н/а
Прием диуретиков, %	38,1±5	22,7±4,3	н/а
Прием статинов, %	66,7±4,8	40,9±5	н/а
ТТГ, мМЕ/мл	5,6±2	6,1±1,4	н/а
FT <sub>4</sub> , пмоль/л	15,1±2,1	15,1±2,5	н/а
FT <sub>3</sub> , пмоль/л	4,3±0,9	4,2±0,9	н/а
NT-proBNP, пг/мл	235,6±148,8	367,4±411,5	н/а

мостью имплантации ЭКС. Таким образом, в окончательный анализ вошли 42 пациента; характеристика клинико-демографических данных групп сравнения представлена в таблице 1.

Таким образом, пациенты обеих групп достоверно не отличались между собой по клинико-демографическим характеристикам, лабораторным показателям и получаемой терапии ХСН.

Пациенты группы II (стандартная терапия ХСН + ГЗТ) на фоне ГЗТ левотироксина достигли эутиреоидного

состояния, при этом средняя доза левотироксина составила 60 мкг. Динамика уровня тиреоидных гормонов в группах сравнения представлена в таблице 2.

В группе с использованием стандартной терапии ХСН и ГЗТ (группа II) статистически достоверно улучшились показатели клинического и функционального состояния пациентов, что отразилось в изменении показателей ШОКС и увеличении дистанции, проходимой пациентами за 6 мин (табл. 3), а также в тестах, отражающих качество жизни (табл. 4) по сравнению с исходными параметрами. В группе I существенного изменения клинического состояния и качества жизни больных не отмечалось.

Терапия левотироксином приводила к дополнительному снижению САД и ДАД в группе II по сравнению с исходными показателями, ЧСС в обеих группах существенно не менялась. Динамика показателей центральной гемодинамики отражена в таблице 5.

Улучшение характера наполнения ЛЖ у пациентов с незначительной и выраженной диастолической дисфункцией проявляется по-разному. Так, у пациентов с выраженной диастолической дисфункцией (псевдонормализацией) улучшение диастолической функции будет сопровождаться удлинением времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени раннего диастолического наполнения DT, уменьшением соотношения Е/А трансмитрального кровотока. Все эти изменения отражают смещение характера наполнения ЛЖ в сторону нарушенного его расслабления. Улучшение же диастолической функции у больных с незначительными диастолическими нарушениями (замедленным расслаблением) должно приводить к прямо противоположным изменениям, соответствующим смещению характера наполнения ЛЖ в сторону нормального наполнения. Поэтому показатели трансмитрального кровотока целесообразно сопоставлять у пациентов с одинаковой степенью тяжести диастолической дисфункции, в связи с чем мы разделили всех больных на подгруппы с учетом типа наполнения ЛЖ. При этом оказалось, что ГЗТ достоверно улучшила состояние параметров диастолической функции в подгруппе больных с замедленным расслаблением из группы

Таблица 2. Динамика уровня тиреоидных гормонов в группах I (стандартная терапия ХСН) и II (стандартная терапия ХСН + ГЗТ)

Параметр	СГ без ГЗТ исходно	СГ без ГЗТ в финале	СГ без ГЗТ динамика, Δ	СГ + ГЗТ исходно	СГ + ГЗТ в финале	СГ + ГЗТ динамика, Δ	Межгрупповое сравнение динамик
ТТГ мМЕ/мл	5,6±2	5,5±3,1	-0,05±1,6	6,1±1,4	2,3±1,1	-3,84±1,9***	p<0,001
FT <sub>4</sub> , пмоль/л	15,1±2,1	14,7±2,5	-0,38±1,9	15,1±2,5	17,5±3,4	2,53±3,2**	p<0,01
FT <sub>3</sub> , пмоль/л	4,3±0,9	4,8±0,9	0,48±1,2	4,2±0,9	4,7±0,8	0,44±0,9*	н/а

\* - p<0,05 по сравнению с исходными данными; \*\* - p<0,01 по сравнению с исходными данными; \*\*\* - p<0,001 по сравнению с исходными данными

Таблица 3. Влияние терапии левотироксином на показатели клинического и функционального статуса пациентов группы II (стандартная терапия ХСН + ГЗТ)

Параметр	СГ без ГЗТ исходно	СГ без ГЗТ в финале	СГ без ГЗТ динамика, Δ	СГ + ГЗТ исходно	СГ + ГЗТ в финале	СГ + ГЗТ динамика, Δ	Межгрупповое сравнение динамик
ШОКС, баллы	3,3±1,2	2,9±1,2	-0,43±1,1	2,8±0,9	2,2±1	-0,62±1,0**	н/а
6-мин тест, м	374±39	367±42	-7±22	372±34	391±35	20±23***	p<0,001

\* - p<0,05 по сравнению с исходными данными; \*\* - p<0,01 по сравнению с исходными данными; \*\*\* - p<0,001 по сравнению с исходными данными

Таблица 4. Влияние терапии левотироксином на качество жизни пациентов группы II (стандартная терапия ХСН + ГЗТ)

Параметр	СГ без ГЗТ исходно	СГ без ГЗТ в финале	СГ без ГЗТ динамика, Δ	СГ + ГЗТ исходно	СГ + ГЗТ в финале	СГ + ГЗТ динамика, Δ	Межгрупповое сравнение динамик
MLHFQ, баллы	34,5±11,8	59±12,2	-0,48±9,1	38,7±16,5	20,7±8,7	-18,95±14,3***	p<0,001
ВАШ, %	54,8±14,4	59±12,2	4,29±12,9	55±17,1	74,8±10,7	19,52±12,7***	p<0,001

\* - p<0,05 по сравнению с исходными данными; \*\* - p<0,01 по сравнению с исходными данными; \*\*\* - p<0,001 по сравнению с исходными данными

Таблица 5. Влияние терапии левотироксином на показатели гемодинамики пациентов группы II (стандартная терапия ХСН + ГЗТ)

Параметр	СГ без ГЗТ исходно	СГ без ГЗТ в финале	СГ без ГЗТ динамика, Δ	СГ + ГЗТ исходно	СГ + ГЗТ в финале	СГ + ГЗТ динамика, Δ	Межгрупповое сравнение динамик
САД, мм рт. ст.	137,6±20,4	135,7±19,4	-1,90±16,4	132±15,3	121,4±13	-10,57±14,2**	нд
ДАД, мм рт. ст.	82,5±9,7	80±9,3	-2,48±8,4	80,8±9,6	75,5±8,5	-6,29±10,1**	нд
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	66,3±10	67,1±8,6	-3,24±11,3	68,8±11,5	66,8±7,9	-0,14±12,7	нд

\* – p<0,05 по сравнению с исходными данными; \*\* – p<0,01 по сравнению с исходными данными; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с исходными данными

Таблица 6. Влияние терапии левотироксином на диастолические параметры ЛЖ в подгруппах пациентов с нарушенным расслаблением ЛЖ

Параметр	СГ без ГЗТ исходно (n=15)	СГ без ГЗТ в финале (n=15)	СГ без ГЗТ динамика Δ (n=15)	СГ + ГЗТ исходно (n=16)	СГ + ГЗТ в финале (n=16)	СГ + ГЗТ динамика Δ (n=16)	Межгрупповое сравнение динамик
E/A	0,7±0,2	0,7±0,3	0,03±0,2	0,7±0,3	1,05±0,3**	0,24±0,1	p<0,05
E', см/с	5,8±1,2	6,1±1	0,2±1,1	6,26±0,5	7,18±0,6**	0,93±0,55	p<0,01
IVRT, мс	104±21,4	106±21,6	1,4±19,4	103±18,7	97,2±15,4**	-6,4±16,3	нд
DT, мс	237,5±42,9	235,2±43,5	-2,3±35,6	232±28,4	212±34,6**	-25,8±32,8	p<0,05

\*\* – p<0,01 по сравнению с исходными данными

Таблица 7. Влияние терапии левотироксином на ЧСС и нарушения ритма сердца

Параметр	СГ без ГЗТ исходно	СГ без ГЗТ в финале	СГ без ГЗТ динамика, Δ	СГ + ГЗТ исходно	СГ + ГЗТ в финале	СГ + ГЗТ динамика, Δ	Межгрупповое сравнение динамик
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	66,3±10	67,1±8,6	-3,24±11,3	68,8±11,5	66,8±7,9	-0,14±12,7	нд
Пробежки НЖТ, % больных	47,6	52,4%	-4,5±21	52,4%	47,6%	3,8±18,4	нд
Пробежки ЖТ, % больных	4,8%	4,8%	0±0,3	9,5%	0	-0,1±0,3	нд
Доза биспролола, мг	2,7±1,2	2,7±1,2	0	2,7±2,3	4±3,2	1,2±3,2	p<0,01

\* – p<0,05 по сравнению с исходными данными; \*\* – p<0,01 по сравнению с исходными данными; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с исходными данными

II (n=16). Тогда как в аналогичной подгруппе пациентов с СГ, не получавших левотироксин (n=15), все изучаемые показатели не изменились (табл. 6). В обеих подгруппах больных с псевдонормальным типом наполнения ЛЖ улучшения диастолической функции не произошло: E/A, скорость подъема основания ЛЖ (E'), IVRT, DT достоверно не изменились.

Применение ГЗТ левотироксином требовало адекватной коррекции дозы биспролола для предотвращения нарастания ЧСС и/или нарушений ритма сердца (табл. 7). Выявлена корреляция дозы конкора и уровня ТТГ (достоверность коэффициента Spearman составила 0,01).

Особого внимания клиницистов заслуживает тот факт, что для гипотиреоза характерно снижение уровня NT-proBNP, а по мере нормализации тиреоидного статуса содержание это-

го пептида в сыворотке крови возрастает [9]. Обследованные нами пациенты не стали исключением. При достижении эутиреоза при назначении пациентам ГЗТ произошло увеличение уровня NT-proBNP, причем высокодостоверное, тогда как у пациентов с ХСН в сочетании с СГ, не получавших ГЗТ, значения NT-proBNP остались прежними (рис. 1). Отмеченная зарубежными исследователями связь между содержанием свободного тетрагидротиронина и NT-proBNP [9] наблюдалась и в нашем исследовании: между исходными значениями этих показателей корреляция была достоверной.

### Обсуждение

В части работ не удалось доказать клиническую эффективность левотироксина при СГ. Задачей нашего исследования было показать, что ГЗТ у больных ХСН-ССФ в сочетании с СГ необходима и безопасна. Чтобы нивелировать влияние приводящих факторов при оценке терапии левотироксином больных ХСН в сочетании с СГ для участия в исследовании мы тщательно отбирали пациентов. В результате такого подхода пациенты всех сравниваемых групп практически не отличались по своим исходным характеристикам и получали идентичную стандартную терапию ХСН. Несмотря на это, улучшить клинический и функциональный статус удалось именно в группе пациентов, достигших эутиреоза путем назначения ГЗТ. Так, у них высоко достоверно снизились значения ШОКС, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам и улучшилось качество жизни. В группе пациентов, не принимавших ГЗТ, существенной динамики этих параметров не отмечено.

Результаты зарубежных плацебо-контролируемых исследований, посвященных влиянию ГЗТ на качество жизни пациентов с СГ, достаточно противоречивы. Так, в двойном сле-

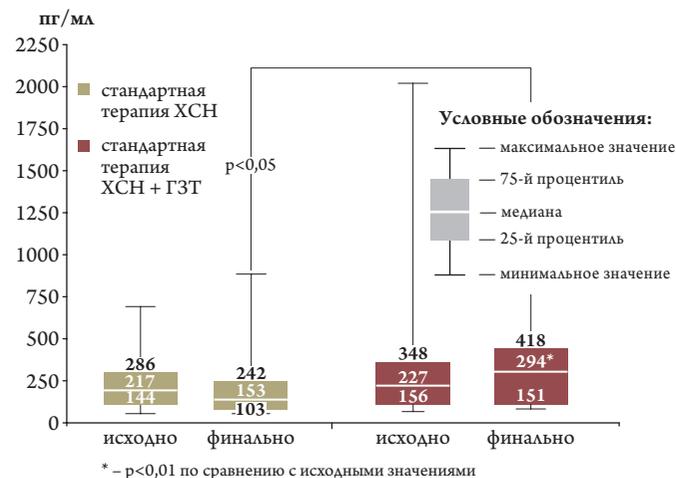


Рисунок 1. Влияние терапии левотироксином на содержание NT-proBNP

пом рандомизированном перекрестном исследовании Razvi с соавт. (100 человек) назначение левотироксина больным СГ привело к улучшению качества жизни [7]. По результатам же обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке ГЗТ тироксином таких больных, проведенного под эгидой Кокрановской лаборатории, было показано, что по сравнению с плацебо значимого влияния на качество жизни эта терапия не оказывает [10].

Повышение АД при гипотиреозе описано в работах многих исследователей, а группой норвежских ученых продемонстрировано, что повышение АД наблюдается даже в пределах нормальных значений ТТГ и чем выше ТТГ, тем выше уровень АД [11]. В нашей работе в группе II на фоне применения ГЗТ произошло дополнительное снижение уровня САД и ДАД при том, что среднее АД в начале исследования было в пределах нормы.

Средний уровень ТТГ в проведенном нами исследовании был невысоким и соответствовал той самой «серой зоне», когда необходимость назначения ГЗТ считается эндокринологами спорной, в том числе из-за опасения возникновения побочных эффектов лечения левотироксином: увеличения ЧСС, ухудшения течения стенокардии, развития или усугубления нарушений ритма сердца. Результаты нашей работы продемонстрировали достаточную безопасность применения левотироксина у этой категории пациентов при условии своевременной и адекватной коррекции дозы  $\beta$ -адреноблокаторов.

Известно, что дефицит тиреоидных гормонов ухудшает диастолическую функцию ЛЖ. В настоящее время установлено, что  $T_3$  увеличивает транскрипцию гена, кодирующего  $Ca^{2+}$ -АТФ-азу саркоплазматического ретикулума, тем самым способствуя активному удалению ионов  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы кардиомиоцитов в диастолу. При гипотиреозе отмечается снижение экспрессии  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы и увеличение экспрессии фосфоламбана – белка, ингибирующего активность  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы [12, 13]. Именно этим объясняются замедление IVRT и DT, отражающих замедление процессов активного расслабления в миокарде, часто обнаруживаемое у больных гипотиреозом [14]. При этом по мере нормализации гормонального статуса характер диастолического наполнения обычно улучшается [15,

16]. В нашей работе терапия левотироксином также улучшила нарушенные показатели диастолы у принимавших ее пациентов из подгруппы с нарушенным расслаблением ЛЖ. Вероятно, ввиду малочисленности подгруппы с псевдонормальным типом наполнения ЛЖ достоверного улучшения изучаемых параметров диастолической функции у таких пациентов не наблюдалось. В связи с активным поиском эффективных средств лечения больных ХСН–ССФ полученные результаты улучшения диастолической функции, на наш взгляд, заслуживают внимания.

Известно, что у больных СН, в том числе ХСН–ССФ, повышено содержание NT-proBNP, считающегося одним из важнейших маркеров этого заболевания. Улучшение течения ХСН сопровождается снижением уровня NT-proBNP в сыворотке крови таких больных. Однако в случае сочетания ХСН с гипотиреозом уровень NT-proBNP не может служить достоверным ориентиром. К настоящему времени опубликовано несколько исследований, посвященных прямому влиянию тиреоидных гормонов на содержание NT-proBNP. Результаты этих работ продемонстрировали, что при гипотиреозе снижается содержание этого пептида и заместительная терапия тироксином приводит к повышению уровня маркера СН [9]. Вероятно, гормоны щитовидной железы оказывают непосредственное влияние на образование NT-proBNP, а дефицит тироксина приводит к снижению его уровня.

В нашем исследовании назначение левотироксина пациентам также привело к повышению уровня NT-proBNP. В случае с пациентами, страдающими СН, возникает вопрос: как относиться к такому повышению уровня маркера ХСН? Вероятно, дефицит тироксина у больных ХСН в сочетании с СГ в начале исследования привел к более низким значениям уровня NT-proBNP, а его коррекция путем назначения левотироксина показала реальное содержание этого пептида. Стоит отметить, что повышение содержания NT-proBNP у данной категории больных сопровождалось, тем не менее, улучшением клинического состояния и качества жизни. По-видимому, у пациентов с ХСН в сочетании с СГ судить о тяжести сердечной дисфункции по принятому уровню NT-proBNP неприемлемо и требуется введение поправок для них на имеющиеся нормы уровня тиреоидных гормонов либо применение специальных коэффициентов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165 (21):2460–2466.
- Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des.* 2008;14 (26):2686–2692.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160 (4):526–534.
- Wilson S, Parle JV, Roberts LM et al.; Birmingham Elderly Thyroid Study Team. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91 (12):4809–4816.
- Rush J, Danzi S, Klein I. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *The Endocrinologist.* 2006;16:279–285.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al. Thyroid Studies Collaboration Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304 (12):1365–1374.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92 (5):1715–1723.
- Arinc H, Gunduz H, Tamer A et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2006;22 (2):187–189.
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Meier C et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss Med Wkly.* 2005;135 (37-38):549–554.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD003419.
- Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar; 92 (3):841–845.
- Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12 (6):447–452.
- Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  transport and myocardial relaxation. *Circ Res.* 1994;75 (2):245–251.
- Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87 (9):4350–4355.
- Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84 (6):2064–2067.
- Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86 (3):1110–1115.