

*Т.А. Ковешникова*

## **ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Обследовано 122 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленной ИБС у 102, артериальной гипертензией (АГ) – у 14, дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) – у 6 больных. Выявлены существенные взаимосвязи между показателями гемодинамики и уровнем тиреоидных гормонов (ТГ). Установленные взаимосвязи показывают, что ТГ оказывают значительное влияние на ремоделирование сердца и периферическое кровообращение при ХСН. 3-недельная терапия лозартаном значительно улучшила клиническое течение ХСН, диастолическую функцию левого желудочка, показатели периферического кровообращения, способствовало улучшению систолической функции левого желудочка и обратному ремоделированию миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, тиреоидные гормоны, периферическая гемодинамика, лозартан, ремоделирование миокарда, систолическая функция, диастолическая функция.

*T.A.Koveshnikova*

## **THYROID HORMONES AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN CHRONIC HEART FAILURE**

122 patients with chronic heart failure (CHF) associated with ischemic heart disease (IHD) in 102 patients, arterial hypertension (AH) in 14 patients, dilated cardiomyopathy (DCMP) in 6 patients were examined. Significant relationships between thyroid hormones and hemodynamic parameters were revealed. Our results show, that thyroid hormones influence on left ventricle systolic function, heart remodeling and regional hemodynamic. Losartan in individual doses (25-50 mg/day) decreased class of CHF significantly, improved diastolic function of left ventricle (LV) and regional hemodynamic, promoted improvement of LV systolic function and myocardial remodeling decreases.

Key words: chronic heart failure, thyroid hormones, regional hemodynamic, myocardial remodeling, losartan, systolic function, diastolic function.

Нейрогуморальная концепция патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) успешно объясняет механизмы развития и прогрессирования этого патологического состояния [1]. Однако, в доступной литературе мы встретили единичные современные исследования о гормонах щитовидной железы и тиреотропном гормоне (ТТГ) при ХСН [11, 6, 5].

Цель исследования: определить особенности изменения уровня тиреоидных гормонов (ТГ) и ТТГ, показателей кардиогемодинамики и периферической

гемодинамики у больных с различной степенью тяжести ХСН, взаимосвязи между отдельными системами и параметрами.

Материалы и методы. Обследовано 122 больных с ХСН, 60 мужчин и 62 женщины. У 102 больных причиной ХСН была ИБС, у 14 – артериальная гипертензия (АГ), у 6 – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Средний возраст больных –  $64,4 \pm 1,5$  года. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, объективного и физикального исследований, результатов Р-логического и ультразвукового исследований, клинико-лабораторных данных. В определении степени тяжести ХСН мы руководствовались классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), что определило распределение больных по группам сравнения.

Кардиогемодинамика исследовалась методом эхокардиографии на аппарате Ultramark-4 (США) по стандартной методике. Определялись и рассчитывались: конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка (ЛЖ) -- КДР и КСР (мм), конечный диастолический и конечный систолический объёмы ЛЖ – КДО и КСО, ударный объём -- УО(см<sup>3</sup>), фракция выброса -- ФВ (%), конечные диастолические размеры: правого желудочка -- ПЖ, левого предсердия – ЛП (мм). Диастолическая функция левого желудочка исследовалась методом доплер-эхокардиографии из апикального доступа, четырёхкамерной позиции по трансмитральному кровотоку (ТМК), определялись: VE (м/сек) – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, VA (м/сек) -- максимальная скорость позднего диастолического наполнения, отношение VE/VA, или показатель ТМК.

Периферическое кровообращение изучалось методом тетраполярной реографии (РГ) на голени, определялись : реографический индекс -- Ри (Ом), индекс периферического сопротивления -- ИПС, индекс эластичности -- ИЭ, венозный отток -- ВО.

Исследование уровня тиреоидных гормонов (ТГ) осуществлялось методом иммуноферментного анализа при помощи наборов института биоорганической химии (Республика Беларусь, Минск), в плазме крови определялись: общий трийодтиронин – Т3 (нмоль/л), общий тироксин – Т4 (нмоль/л), тиреоглобулин (мкг/л), тироксинсвязывающий глобулин -- ТСГ (мкмоль/л). Методом радиоиммунного анализа при помощи набора «Иммунотех» (Чехия) определялся уровень тиреотропного гормона – ТТГ(МЕ/л).

Статистическая обработка полученных результатов проведена методом вариационной статистики с помощью программы «Card», с использованием критерия достоверности Стьюдента (t), различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Так как распределение значений в выборке для Т3, Т4, тиреоглобулина, ТТГ, ФВ, КДО, КСО -- отличное от нормального, сравнение статистических показателей осуществлялось по медиане, достоверность различий двух выборок – по U-тесту (Манна-Уитни), определение корреляционных взаимосвязей – методом ранговой корреляции (rs).

Для сопоставления результатов собственных исследований была сформирована контрольная группа, в которую вошли 30 больных ИБС без признаков ХСН.

Уровень ТГ и ТТГ был исследован у 90 больных. В соответствии с функциональным классом (ФК) ХСН больные разделены на группы: в 1 группу

вошли 33 больных с I ФК ХСН, во вторую группу -- 28 больных со II ФК ХСН, в третью группу – 29 больных с III и IV ФК ХСН. РГ осуществлена у 107 больных, распределение на группы: 33, 38, 36 соответственно. Кардиогемодинамика исследована у 92 больных, распределение на группы : 29, 34, 29 соответственно.

Результаты и обсуждение. Установлено, что уровень общего Т3 в плазме крови у больных с ХСН постепенно снижается по мере утяжеления её проявлений с 1,05 у больных с легкой до 0,8 у больных со средней и до 0,7 у больных с тяжелой ХСН ( $p$  I-II, I-III < 0,01), уровень общего Т4 имеет тенденцию к снижению -- от 62 до 58,2 и до 55,4. При этом компенсаторно увеличился уровень ТТГ (1; 1; 1,4 соответственно,  $p$  II-III 0,05). Известно, что уровень тиреоглобулина повышается при повреждении щитовидной железы, по-видимому, эти изменения можно объяснить метаболическими нарушениями при ХСН.

Наряду с этими изменениями мы установили, что увеличение ФК ХСН сопровождается достоверным снижением коэффициента экстратиреоидальной конверсии ( $T_3/T_4 \cdot 100\%$ ) с 1,7 до 1,4 и до 1,3 соответственно,  $p < 0,01$ .

Можно предположить следующие причины снижения уровня тиреоидных гормонов: 1) нарушение синтеза ТГ при ХСН, 2) снижение уровня ТГ в связи с активацией симпатической нервной системы и повышением уровня катехоламинов, 3) в определенной степени снижение уровня Т3 в плазме крови у больных с ХСН вызвано ухудшением экстратиреоидальной конверсии [5, 9, 10, 11].

Известно, что прогрессирование ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения [2, 7]. Нами установлено, что прогрессирование ХСН сопровождается достоверным снижением РИ ( $0,0642 \pm 0,0033$ ;  $0,0428 \pm 0,0034$ ;  $0,0320 \pm 0,0029$  соответственно,  $p$  I-II, I-III 0,05), величина ВО имела тенденцию к снижению у больных со средней степенью ХСН и тенденцию к повышению при тяжелой ХСН ( $0,272 \pm 0,020$ ;  $0,241 \pm 0,027$ ;  $0,264 \pm 0,041$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Мы не получили значительных изменений величины венозного оттока. Характер изменения ИПС, ВО указывает на включение нейрогуморальных механизмов, принадлежащих к прессорным активным компонентам в начальном периоде развития ХСН, влияние депрессорных механизмов при развёрнутой картине ХСН и истощение последних при тяжелой ХСН. В целом, результаты наших исследований показывают, что несмотря на тяжесть такого состояния как ХСН, у большинства больных характер изменения показателей периферической гемодинамики носит адаптивный характер.

Известно, что прогрессирование ХСН сопровождается увеличением объёмов камер сердца [3, 4, 8], нами установлено достоверное увеличение КДО и КСО по мере увеличения ФК ХСН (118, 150, 220,  $p < 0,01$  и 35, 58, 141 соответственно,  $p < 0,01$ ), ФВ -- достоверно снизилась (68, 56, 42 соответственно,  $p < 0,01$ ).

Выявлены корреляционные связи средней силы между уровнем ТГ и показателями периферической гемодинамики: прямая корреляционная связь между величиной РИ и уровнем Т3 у больных со II ФК ( $r_s = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ),

величиной РИ и уровнем Т4 у больных с III и IV ФК ( $r_s = 0,54, p < 0,01$ ), обратная корреляционная связь между величиной ИПС и уровнем Т3 у больных с I ФК ( $r_s = -0,43, p < 0,01$ ) и прямая корреляционная связь между величиной ИПС и уровнем Т3 у больных со II ФК ( $r_s = 0,31, p < 0,05$ ), III и IV ФК ХСН ( $r_s = 0,44, p < 0,01$ ).

Установлены взаимосвязи между уровнем гормонов и показателями кардиогемодинамики: прямая корреляционная связь большой силы между уровнем Т3 и показателем ТМК у больных с I ФК ( $r_s = 0,71, p < 0,01$ ), обратная корреляционная связь между уровнем Т4 и показателем ТМК у больных с III и IV ФК ХСН ( $r_s = -0,66, p < 0,01$ ) – средней степени связи. У больных со II, III и IV ФК ХСН установлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем Т3 и КДО и КСО ЛЖ ( $r_s = -0,31, p < 0,01$ ) и прямая корреляционная связь средней силы с величиной ФВ ( $r_s = 0,32, p < 0,01$ ).

Нами изучено влияние 3-недельной терапии лозартаном (козааром -- MSD, США) в комплексном лечении у больных с тяжелой ХСН (в дозе 25-50 мг в день) на клиническое течение ХСН, кардиогемодинамику и состояние периферического кровообращения у 18 больных с ХСН и синусовым ритмом, ограничено в исследование включались больные с мерцательной аритмией -- 3 человека.

Согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), 12 больных имели III функциональный класс, 6 больных – IV ФК ХСН. У 15 больных ХСН развилась в результате ИБС, у 3 больных – ДКМП. Длительность ХСН в среднем --  $3,19 \pm 0,13$  года. Средний возраст больных --  $64,2 \pm 2,57$  года. В результате лечения самочувствие больных улучшилось, у всех больных отмечено снижение ФК ХСН: с  $3,27 \pm 0,14$  до лечения до  $2,10 \pm 0,08$  после лечения, снизилось на 35, 8 % ( $p < 0,001$ ).

Выявлена выраженная тенденция к увеличению ФВ, с  $41,9 \pm 2,7$  до  $47,3 \pm 2,60$  ( $p > 0,05, t = 1,5$ ), на 12,9 %, в абсолютных цифрах прирост ФВ составил 5,4 %. Определена тенденция к уменьшению как КДР, так и КСР ЛЖ: с  $63,7 \pm 2,18$  до  $61,6 \pm 2,11$ , на 3,3 % и с  $49,6 \pm 2,59$  до  $46,3 \pm 2,40$ , на 6,7 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Выявлена тенденции к уменьшению КСО и КДО ЛЖ, со  $123,8 \pm 13,40$  до  $105,4 \pm 11,50$ , на 14,9 % и с  $212,0 \pm 16,0$  до  $196,9 \pm 15,0$ , на 7,1 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. Наметилась тенденция к увеличению УО: с  $83,7 \pm 7,80$  до  $91,6 \pm 5,80$ , на 9,4 % ( $p > 0,05$ ).

Размеры левого предсердия и правого желудочка уменьшились недостоверно с  $48,7 \pm 1,84$  до  $46,3 \pm 1,75$ , на 5 %, с  $28,3 \pm 0,93$  до  $27,8 \pm 0,94$ , на 1,8 % соответственно, что является статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

У больных с «гипертрофическим» типом ТМК (9 больных) величина VE/VA несколько увеличилась ( $1,18 \pm 0,15; 1,48 \pm 0,34; p > 0,05$ ), показатель VE/VA у здоровых лиц  $1,58 \pm 0,10$ . У больных с «декомпенсированным» типом ТМК (6 больных) показатель VE/VA достоверно снизился с  $4,66 \pm 0,87$  до  $2,7 \pm 0,70$  ( $p < 0,05$ ).

В результате терапии величина РИ достоверно увеличилась на 55 % ( $0,020 \pm 0,003; 0,031 \pm 0,004$  соответственно  $p < 0,05$ ). Выявлена тенденция к снижению ИПС ( $0,289 \pm 0,066; 0,232 \pm 0,03, p > 0,05$ ). Наблюдалась тенденция к снижению показателя ВО ( $0,273 \pm 0,037; 0,240 \pm 0,036, p > 0,05$ ).

В результате терапии наметилась тенденция к повышению уровня Т3 с  $0,7 \pm 0,06$  до  $0,77 \pm 0,036$  ( $p > 0,05$ ) и некоторое снижение Т4 – от  $46,14 \pm 5,0$  до  $43,36 \pm 2,2$ . При этом коэффициент конверсии имел выраженную тенденцию к повышению – от  $1,6 \pm 0,13$  до  $1,83 \pm 0,1$  ( $t = 1,5$ ).

Выводы:

1. Увеличение функционального класса у больных с ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения. Снижается артериальное кровенаполнение, увеличивается венозный отток, периферическое сопротивление имеет тенденцию к снижению, что носит адаптивный характер.
2. Увеличение функционального класса ХСН сопровождается снижением уровня тиреоидных гормонов, повышением тиреотропной активности плазмы крови, снижением коэффициента конверсии Т3/Т4 ? 100 %.
3. Тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на развитие синдрома ХСН, в частности, на ремоделирование сердца и показатели периферической гемодинамики, о чём свидетельствуют корреляционные связи.
4. Применение антагониста АТ1-ангиотензиновых рецепторов лозартана (козаара) в комплексном лечении ХСН положительно влияет на клиническое течение сердечной недостаточности, улучшает периферическое кровообращение, диастолическую функцию левого желудочка, способствует улучшению систолической функции левого желудочка, обратному ремоделированию миокарда, повышению уровня Т3, по-видимому, за счёт улучшения экстратиреоидальной конверсии.

Литература:

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // Кардиология. -- 1995. – Т. 35, № 12. -- С. 4-12.
2. Ачилов А.А., Рогоза А.Н., Сазонова Л.Н. и др. Особенности регионарной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 1994. – Т. 34, № 1. – С. 43-46.
3. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 2. – С. 10-15.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.О. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 15-22.
5. Гаврилов В.Б., Забаровская З.В. Диагностика субклинического гипотиреоза и синдрома низкого трийодтиронина при нетиреоидных заболеваниях // Медицинские новости. – 2001. -- № 9. -- С. 24-28.
6. Ковешникова Т.А. Содержание гормонов в крови у больных с различными стадиями ХСН // Теория и практика медицины: Сборник научных трудов . – Минск, 1999. Вып. 1. -- С. 103-104.

7. Ковешникова Т.А. Показатели периферической гемодинамики у больных с ХСН // Пленум правления белорусского общества терапевтов: Тезисы докладов, Гродно, декабрь 1998 г. -- С. 38-39.
8. Ковешникова Т.А. Особенности ремоделирования миокарда при ХСН // X съезд терапевтов Республики Беларусь, Минск, 2001г.: Тез. докл. / Рецепт (приложение). – 2001. -- № 2. – С. 64.
9. Туракулов Я.Х., Буриханов Р.Б., Ташходжаева Т.П. и др. Изменение соотношения секретируемых тиреоидных гормонов под действием адреналина, пропранолола и тиреотропного гормона // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 6. – С. 76-78.
10. Туракулов Я.Х., Буриханов Р.Б. Участие норадреналина в регуляции функциональной активности щитовидной железы кроликов // Проблемы эндокринологии. – 1993. – Т. 39, № 4. – С. 45-47.
11. Opasich C., Pasini F., Ambrosino N. et al. Sick euthyroid syndrome in patient with moderate-to-severe chronic heart failure // Eur. Heart J. – 1996. -- Vol. 17., № 12. – P. 1860-1866.