

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА НЕТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Балашова Н.В., Урусбиева Д.М., Орлов В.А., Гиляревский С.Р.

Уровень тиреоидных гормонов в крови человека может снижаться на фоне различных патологических состояний, включая голодание и болезни [1]. Тем не менее, клиническое значение данного феномена точно не установлено, что относится и к больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При небольших отклонениях в состоянии организма снижается только уровень трийодтиронина (T_3) в плазме. Однако, по мере ухудшения состояния, снижаются уровни как T_3 , так и тироксина (T_4). Подобное снижение может возникать при голодании, инфекциях, хирургических вмешательствах, инфаркте миокарда (ИМ), применении искусственного кровообращения (ИК), травмах и, вероятно, при любом выраженном заболевании [1, 2, 3]. Так как этот феномен был отмечен у больных, не имеющих признаков гипотиреоза, несмотря на низкий уровень гормонов в крови, его вначале обозначали как “синдром эутиреоидной патологии”. Считается более правильным использование альтернативного термина — “синдром нетиреоидной патологии” — (СНП), поскольку он не включает оценку метаболического состояния больного [1]. Этот термин и будет использоваться в данном обзоре, посвященном СНП у кардиологических больных.

Таким образом, СНП — это нарушение тиреоидной функции у больных, не имеющих первичной патологии щитовидной железы или гипофиза.

Данные о физиологии тиреоидных гормонов

Тироксин (T_4), единственным источником которого является щитовидная железа, в норме составляет основное количество тиреоидных гормонов плазмы. Трийодтиронин (T_3), который в 3-5 раз мощнее, чем T_4 , образуется как в щитовидной железе (около 20% от общего количества T_3 плазмы), так и за счет периферической конверсии T_4 в T_3 . Конверсия происходит, в основном, в печени и почках при участии фермента 5'-дейодиназы. Кроме того, под действием фермента 5-дейодиназы T_4 превращается в реверсивный T_3 (rT_3) (3,3',5'-трийодтиронин), метаболически неактивный тиреоидный гормон.

Более 99% тиреоидных гормонов связано с тироксин-связывающим глобулином (ТСГ), транстиретином и альбумином. От количества связывающих белков зависит возможность определения уровней общего T_4 и T_3 . При высокой концентрации связывающих белков уровни общего T_4 и T_3

высоки, но уровни свободных T_4 и T_3 остаются в пределах нормальных значений. Свободные фракции отвечают за осуществление механизма обратной связи в гипоталамусе и гипофизе.

Типы нарушения тиреоидной функции при синдроме нетиреоидной патологии

Описано несколько типов нарушения тиреоидной функции при СНП. De Groot L.J.[1] выделяет следующие типы: (1) СНП с низким уровнем T_3 ; (2) СНП с низкими уровнями T_3 и T_4 ; (3) СНП с низкими уровнями тиреотропного гормона (ТТГ), T_3 и T_4 ; (4) СНП с повышенным уровнем T_4 .

СНП с низким уровнем T_3

Наиболее часто встречающееся изменение при СНП. Уровень T_3 быстро снижается в течение 0,5–24 ч. от начала заболевания, в то время как уровень rT_3 повышается. Уровни ТТГ и T_4 обычно остаются в пределах нормальных значений. Считается, что синдром низкого T_3 обусловлен снижением конверсии T_4 в T_3 дейодиназной системой печени.

Наличие повышенного уровня rT_3 отличает этот синдром от истинного гипотиреоза, при котором обычно уровни rT_3 , T_3 и T_4 бывают низкими. Больные, у которых снижается только уровень T_3 , обычно имеют невыраженную форму СНП [1].

СНП с низкими уровнями T_3 и T_4

У больных с несколько более выраженной патологией низкий уровень T_3 сопровождается низким уровнем T_4 . Такая ситуация выявлялась примерно у 20% больных, находившихся в отделении интенсивной терапии [5]. У этих пациентов уровни свободных тиреоидных гормонов обычно нормальные, но могут быть снижены у больных, леченных допамином гидрохлоридом или кортикостероидами. Уровень ТТГ также может быть нормальным или пониженным. Механизм развития данного варианта СНП может состоять в дефиците ТСГ, что приводит к низкому общему уровню тиреоидных гормонов. Другое объяснение состоит в действии ингибитора связывания тиреоидных гормонов.

По мере прогрессирования заболеваний, которые часто сопровождаются и ограничениями питания, постепенно развивается этот более сложный вариант СНП, характеризующийся низкими уровнями T_3 и T_4 . В этом случае, при низком уровне общего T_4 , уровень свободного T_4 обычно ниже нормально-

го уровня, но может быть нормальным или даже выше нормального [6]. Обычно уровень ТТГ низкий или в пределах нормы, несмотря на низкий уровень гормонов, а уровень rT_3 в норме или повышен. Как уже говорилось, изолированное снижение только уровня T_3 характерно для наименее выраженных форм СНП, но невозможно, используя только этот показатель, провести четкую границу между легкими и более выраженными проявлениями синдрома. Скорее всего, при тяжелой патологии существует постепенное прогрессирование от синдрома только с низким уровнем T_3 до более выраженного синдрома, который характеризуется очень низкими уровнями T_3 и T_4 . У значительной части пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, выявляют разной выраженности синдром СНП с низкими уровнями T_3 и T_4 [1].

Интерес к этому варианту СНП обусловлен не просто стремлением понять его физиологическую сущность, но, прежде всего, тем, что снижение уровня T_4 плазмы сопровождается высокой вероятностью летального исхода. Когда уровень T_4 плазмы достигает значения ниже 4 мкг/дл, вероятность летального исхода составляет около 50%, когда этот уровень снижается до 2 мкг/дл, то вероятность смерти достигает 80% [7, 8, 9, 10]. Эти данные поднимают вопрос о возможности улучшения прогноза этой категории пациентов за счет замещающей терапии тиреоидными гормонами.

СНП с низкими уровнями ТТГ, T_3 и T_4

Подобный вариант СНП отмечается у пациентов с наиболее выраженной патологией. Хотя у части пациентов уровень ТТГ может находиться на нижней границе нормы, у некоторых больных он может вообще не определяться даже при использовании методики анализов III поколения. Выявление низких уровней ТТГ, T_3 и T_4 говорит об изменении чувствительности гипофиза и гипоталамуса к уровню циркулирующих тиреоидных гормонов. В период выздоровления уровень ТТГ возвращается к норме, и даже возможно его преходящее повышение [11].

СНП с повышенным уровнем T_4

При этом варианте СНП уровень общего T_4 повышен. Это может наблюдаться при первичном билиарном циррозе печени и остром или хроническом активном гепатите, при которых повышается синтез и высвобождение ТСГ [12]. Повышение уровней общего и свободного T_4 описано у больных психическими заболеваниями [13]. Повышение уровня T_4 за счет ингибирования конверсии T_4 в T_3 происходит на фоне применения следующих препаратов: амиодарона гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и йодсодержащих контрастных веществ.

Возможные механизмы развития синдрома нетиреоидной патологии

Механизмы развития синдрома нетиреоидной патологии, вероятно, являются многофакторными, и у разных групп пациентов может быть своя причина его развития. По крайней мере, СНП при заболеваниях печени и почек отличается от СНП на фоне другой патологии [1].

Одна из главных причин снижения уровня T_3 плазмы — уменьшение образования T_3 за счет йодтирониновой дейодиназы 1 типа в печени и уменьшение деградации rT_3 . В конечном счете, происходит снижение T_3 в плазме, а если имеется достаточно субстрата в виде T_4 , то происходит и повышение уровня rT_3 . Скорее всего, снижение уровня гормонов при СНП является многофакторным феноменом.

Существуют достаточно убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о нарушении функции гипоталамуса и гипофиза при СНП, которое приводит к снижению продукции тиреоидных гормонов [14].

Диагноз и дифференциальный диагноз синдрома нетиреоидной патологии

Определение низких концентраций T_3 и T_4 при уровне ТТГ на нижней границе нормы у пациентов на фоне умеренно выраженного заболевания — четкий признак СНП. Однако СНП, как указывалось выше, может проявляться в виде достаточно широкого спектра нарушения тиреоидных функций, что может затруднять диагностику СНП. Наиболее частым проявлением СНП является низкий уровень T_3 при нормальных уровнях T_4 и ТТГ. Уровень ТТГ обычно нормальный или сниженный. Уровень ТТГ при СНП находится на нормальном/субнормальном уровне примерно у 80% больных и значительно снижен ($<0,1$ мкЕд/мл) менее чем у 10%. Таким образом, у пациента с системным заболеванием выявление низких уровней T_3 и T_4 при нормальном/субнормальном уровне ТТГ с высокой вероятностью указывает на СНП. В фазе восстановления (выздоровления) может наблюдаться небольшое повышение уровня ТТГ; однако при СНП уровень ТТГ редко превышает 30 мкЕд/мл; такой уровень с достаточной определенностью позволяет поставить диагноз первичного гипотиреоза. Установлено, что менее, чем у 3% больных с СНП уровень ТТГ превышает 20 мкЕд/мл [15].

Дифференциальная диагностика между вторичным гипотиреозом (гипофизарным или гипоталамическим) и СНП может быть достаточно сложной. Оба состояния проявляются сниженными уровнями T_4 , T_3 , и ТТГ. Наличие отеков и сердечно-сосудис-

той патологии, часто встречающееся у больных с хроническими заболеваниями, может маскировать клинические проявления тиреоидной патологии. В этих ситуациях могут оказаться полезными дополнительные исследования: уровни базального и/или стимулированного кортизола, гонадотропина плазмы и пролактина. При нормальном или повышенном уровне кортизола, чего можно ожидать в стрессовых ситуациях, более вероятно, что причиной изменений является наличие СНП, а не гипофизарной дисфункции. Напротив, при низких уровнях кортизола и гонадотропина следует заподозрить наличие гипофизарной дисфункции; в этих случаях показана заместительная терапия глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами. В некоторых случаях бывает нелегко отвергнуть СНП у пациентов с гипертиреозом, у которых на фоне инфекций и других состояний, характеризующихся повышенным катаболизмом, снижение уровня ТТГ может сочетаться с нормальными уровнями T_4 и T_3 плазмы. У больных с гипертиреозом при длительном течении заболевания или недостаточном питании может развиваться гипопропротеинемия и отмечаться низкий уровень ТСГ, что приводит к снижению уровней T_4 и T_3 . В этих случаях диагноз гипертиреоза может быть подтвержден с помощью выявления сочетания повышенного уровня свободного T_4 и низкого или неопределяемого уровня ТТГ. Полезным в диагностике первичной патологии щитовидной железы может оказаться наличие в анамнезе указаний на заболевания щитовидной железы, внешнее радиоактивное облучение или признаки зоба и/или послеоперационного рубца на шее.

В любом случае, при оценке тиреоидной функции у тяжелых больных не следует полагаться на результаты одного анализа. У этой категории больных для точного установления диагноза СНП необходима тщательная оценка серии анализов. Во многих случаях лучше отложить окончательное суждение о наличии СНП на несколько дней или даже недель, или до выхода из острого состояния.

Синдром нетиреоидной патологии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Синдром нетиреоидной патологии при остром инфаркте миокарда и острых коронарных синдромах

Распространенность и выраженность СНП изучалась у 47 больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), имеющих эутиреоидное состояние [16]. Исследования тиреоидных гормонов проводили в течение первых 5 дней ИМ, а также спустя 6 и 12 нед. Отмечено быстрое нарушение метаболизма тиреоидных гормонов, достигающее максимальных изменений в период от 24 до 36 ч. от начала симптомов

ИМ. Уровень общего T_3 снижался, в среднем, на 19% ($p=0,02$), уровень rT_3 повышался, в среднем, на 22% ($p=0,01$), а уровень ТТГ снижался на 51% ($p<0,001$) в период между первыми 6-ю часами ИМ и 24-36 часами ИМ. В большинстве случаев не отмечено изменений уровня свободного T_4 . Пациенты с более выраженными нарушениями функции сердца или более выраженной воспалительной реакцией имели более выраженные нарушения функции тиреоидной системы. Однако не отмечено корреляций между уровнем тиреоидных гормонов и показателями кардиальных ферментов. У пациентов с повторным ИМ быстрее происходило снижение уровня T_3 плазмы и изменения были выраженными даже при небольшом размере ИМ. Выявлена обратная корреляция между максимальным уровнем интерлейкина-6 и уровнем T_3 ($p=0,005$), а также положительная корреляция между максимальным уровнем интерлейкина-6 и уровнем rT_3 ($p<0,05$). Летальность была наиболее высокой среди пациентов с наиболее выраженными изменениями уровня тиреоидных гормонов. Таким образом, полученные данные позволили авторам прийти к заключению о том, что потенциально кардиопротективное действие снижения уровня тиреоидных гормонов до развития ИМ теряется при возникновении ИМ, а также о том, что в патогенезе СНП у больных с острым ИМ важную роль может играть активация интерлейкина-6 и его рецепторов [16].

Частоту возникновения СНП при острых коронарных синдромах оценивали в исследовании, включавшем 95 больных с острым ИМ и 19 больных с нестабильной стенокардией [17]. Изучали также влияние терапии бета-блокаторами и тромболитиками на проявления СНП. В течение первых пяти дней от начала коронарного события, а также через 1 мес определяли уровни T_3 , T_4 , rT_3 , свободного T_3 , свободного T_4 , ТТГ, ТСГ и альбумина. Больные были разделены на группы в зависимости от назначения бета-блокаторов и тромболитической терапии. У всех пациентов в течение первых дней после госпитализации отмечено достоверное снижение уровня T_3 и повышение уровня rT_3 ($p<0,05$). Уровни свободного T_3 и свободного T_4 не изменялись во все сроки исследования. У пациентов с осложненным течением ИМ повышение уровня rT_3 и снижение уровня T_3 было достоверно более выраженным по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без осложнений ($p<0,03$). Достоверное снижение уровней ТТГ, T_4 , ТСГ и альбумина отмечалось только у пациентов с осложненным течением ИМ ($p<0,05$). Не отмечено достоверных различий в измеряемых показателях в зависимости от терапии бета-блокаторами или тромболитиками. Таким образом, это исследование показало возможность воз-

никновения СНП не только у больных острым ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией. Степень снижения уровня T_3 была пропорциональна выраженности поражения миокарда, что может указывать на прогностическое значение этого показателя в подобных клинических ситуациях [17].

Выявлена также четкая зависимость между уровнем тиреоидных гормонов и темпами ранней и отдаленной смертности больных после острого ИМ [18]. Уровни T_3 , rT_3 , свободный T_4 , ТТГ определяли у 331 последовательного больного с острым ИМ в момент госпитализации. В течение 1 года умерли 53 больных (16%). Среди пациентов с уровнем $rT_3 > 0,41$ нмоль/л (значение медианы) в течение первой недели после ИМ умерли 10% (16 из 165), в то время как среди пациентов со значениями rT_3 ниже этого уровня не умер ни один больной ($p < 0,0004$). Через 1 год летальность в группе с высоким rT_3 составила 24% (40 из 165) по сравнению с 7,8% (13 из 166) в группе с нормальным уровнем rT_3 . Таким образом, значение $rT_3 > 0,41$ нмоль/л явилось сильным предиктором летальности в течение 1 года после ИМ (отношение риска 3,0 при 95% доверительном интервале от 1,4 до 6,3; $p = 0,005$), независимо от возраста, ранее перенесенного ИМ, предшествующей стенокардии, наличия сердечной недостаточности, уровня креатинина и максимального значения уровня МВ фракции креатинкиназы [18]. В то же время, не все исследования подтверждают высокую частоту СНП у больных с острыми коронарными синдромами [19].

*Синдром нетиреоидной патологии
при хронической сердечной недостаточности*

У 84 больных, госпитализированных по поводу выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН), проводился анализ уровней свободного T_4 , свободного T_3 , rT_3 и ТТГ [20]. Уровень свободного T_4 оказался нормальным у всех больных. При этом отмечалось либо снижение уровня свободного T_3 , либо повышение уровня rT_3 или же отмечались оба изменения, что приводило к снижению соотношения свободного T_3/rT_3 у 58% обследованных. Низкие значения соотношения свободного T_3/rT_3 сопровождалось более высоким давлением в правом предсердии и легочной артерии, а также давлением заклинивания легочных капилляров, более низкими значениями фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ), сердечного индекса, уровня натрия и альбумина плазмы. При мультивариационном анализе соотношение свободного T_3/rT_3 оказалось единственным независимым предиктором неблагоприятного исхода в течение 6 недель ($p < 0,001$). У пациентов с нормальным значением соотношения свободного T_3/rT_3 выживаемость в

течение 1 года оказалась 100%, а у больных с низким значением — только 37% ($p < 0,0001$).

Взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений ХСН и изменением уровня тиреоидных гормонов была подтверждена и в другом исследовании [21]. С помощью данных суточного мониторингирования ЭКГ, был проведен анализ взаимосвязи между ритмом сердца и проявлениями СНП. В отличие от больных с гипотиреозом, у пациентов с ХСН уровни свободного T_3 имели обратную, а уровни rT_3 — прямую корреляцию с показателем среднесуточной частоты сердечных сокращений. Больные с эпизодами желудочковой тахикардии имели достоверно более низкие уровни свободного T_3 и более низкое соотношение свободного T_3 к свободному T_4 (T_3/T_4), а также достоверно более высокий уровень rT_3 .

Распространенность СНП оценивалась у 199 пациентов с ХСН [22]. Синдром нетиреоидной патологии был выявлен у 36 (18%) больных; синдром нетиреоидной патологии чаще встречался у больных III-IV функционального класса по классификации NYHA, чем у больных I-II класса (в 31 и 7% случаев, соответственно). Больные с СНП имели меньшую массу тела, и у них чаще имели место признаки недостаточного питания. В группе больных с СНП отмечались достоверно более выраженные изменения сердечного индекса, давления наполнения желудочков и функционального состояния печени. Уровни норадреналина и предсердного натрийуретического фактора были достоверно выше, а уровень инсулина достоверно ниже у пациентов с СНП. В течение 2 лет наблюдения летальный исход достоверно чаще отмечался среди больных с СНП (13 из 27; 48%) по сравнению с пациентами без СНП (30 из 141; 21%; $p < 0,005$). У 6 больных с СНП, которым была выполнена трансплантация сердца, средние показатели уровня общего T_3 после операции возросли с $0,9 \pm 0,1$ до $1,96 \pm 0,3$ нмоль/л ($p < 0,05$).

В исследовании Shanoudy H. et al. [23] изучали распространенность и выраженность СНП у пациентов с компенсированной ХСН на фоне ИБС. Исследовали динамику высвобождения ТТГ, обусловленную введением ТРГ, у 8 больных с ХСН I и II ФК по NYHA и у 7 здоровых добровольцев. Сравнивали происходящие изменения в плазме уровней T_4 , T_3 , rT_3 и соотношения rT_3/T_4 . У больных с ХСН отмечены более низкие концентрации T_3 плазмы ($p < 0,001$), более низкие значения максимального уровня T_3 плазмы ($p < 0,01$) и более высокие максимальные значения rT_3 плазмы ($p < 0,05$). У больных ХСН, как и у здоровых добровольцев, не выявлено отклонений динамики выработки ТТГ, стимулированной ТРГ. Таким образом, даже при компенсированной ХСН отмечались изменения метаболизма

тиреоидных гормонов, проявлявшиеся в нарушении конверсии T_4 в T_3 и повышении продукции rT_3 на фоне нормальной динамической функции системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, что вообще характерно для ранних проявлений СНП [23].

Одновременное изучение нейрогормональной активации и изменений тиреоидной функции проведено в небольшом исследовании Savastano S. et al. [24], включавшем 16 больных с ХСН II-IV ФК NYHA и 12 здоровых добровольцев. У больных с ХСН, по сравнению с контрольными лицами, отмечены более высокие уровни предсердного натрийуретического пептида альфа (альфа-ПНУП) и rT_3 , а также более низкие значения соотношения T_3/rT_3 ($p<0,001$). Такие же различия были выявлены и между пациентами с ХСН, имеющими плохой исход, и пациентами с ХСН при улучшении клинического состояния ($p<0,001$).

В небольшом исследовании Manowitz N.R. et al. [25] при обследовании 34 пациентов с ХСН II и III функционального класса по NYHA без указаний в анамнезе на заболевания щитовидной железы и прием препаратов, влияющих на ее функцию, а также без клинических признаков патологии щитовидной железы, у 16 были выявлены изменения в показателях функции щитовидной железы. Эти изменения были разделены две категории:

1) у 9 пациентов был повышен уровень ТТГ, но только у одного уровень T_4 оказался ниже нормы, указывая на субклинический гипотиреоз;

2) у 7 больных изменения полностью укладывались в СНП.

Использование T_3 в терапии ХСН представлено лишь в единичных работах. В небольшом исследовании Hamilton M.A. et al. [26], включавшем 23 больных с СНП на фоне ХСН, оценивали безопасность внутривенного введения T_3 (болюсно и/или инфузия в течение 6 ч; общая доза 0,15—2,7 мкг/кг). Не отмечено ни выраженных побочных эффектов, ни существенного изменения гемодинамических показателей; лишь у отдельных пациентов отмечена тенденция к увеличению минутного объема сердца, сопровождавшаяся периферической вазодилатацией.

Тем не менее, есть и явные противники применения заместительной терапии тиреоидными гормонами у больных с СНП. Так Glinoe D. [27] считает, что в условиях ненарушенного вхождения гормонов в клетки терапия тиреоидными гормонами приведет к избытку гормонов в тканях, что может ухудшить их функционирование (в частности, сердца) за счет гипертиреоидного состояния.

Синдром нетиреоидной патологии в кардиохирургической практике

Динамику уровня тиреоидных гормонов после

кардиохирургических операций изучали у 30 пациентов с врожденными или приобретенными заболеваниями сердца [28]. На 2-й день после операции отмечено снижение в плазме концентраций ТТГ, свободного T_4 , свободного T_3 и ТСГ, а также повышение свободных жирных кислот, по сравнению с дооперационным уровнем. Возвращение к нормальным значениям концентраций гормонов в плазме происходило на 3-й неделе после операции.

Влияние операций на клапанах сердца с использованием искусственного кровообращения (ИК) на уровень тиреоидных гормонов изучали у 9 пациентов [29]. В послеоперационном периоде происходило снижение ТТГ плазмы. Уровни T_4 и свободного T_4 в одинаковой степени снижались после начала ИК и оставались сниженными после операции. Уровни T_3 и rT_3 также снижались после начала ИК, но уровень T_3 оставался низким в послеоперационном периоде, в то время как уровень rT_3 возрастал. Подобные изменения авторы объяснили влиянием анестезии изофлураном.

В более позднем исследовании Holland F.W. et al. [30] было показано, что развитие СНП связано не с применением определенного типа анестезии, а с экстракорпоральным кровообращением. Исследование было специально посвящено оценке влияния ИК на концентрации в плазме тиреоидных гормонов и их метаболитов. Уровни ТТГ, ТСГ, общего T_4 , T_3 и rT_3 , а также неактивных метаболитов T_4 определяли с помощью радиоиммунного анализа у 14 пациентов до операции, несколько раз во время ИК и после операции в течение 24 ч. Уровни общего T_3 и свободного T_3 были достоверно снижены (на 75% и 50%, соответственно) в течение 24 часов после операции ($p<0,05$). В период между 8 и 24 часами после операции отмечено более чем 4-х кратное повышение уровня rT_3 ($p<0,05$). Во всех анализах отмечено снижение уровня ТСГ, по сравнению с исходными показателями ($p<0,05$), а также были отмечены нормальные уровни ТТГ, общего и свободного T_4 . Эти данные указывают на сходные с СНП изменения уровня тиреоидных гормонов на фоне ИК и в первые сутки после него. На основании полученных результатов авторы поставили вопрос о необходимости исследований для оценки эффективности внутривенного введения T_3 с целью предотвращения синдрома низкого выброса после проведения операций с ИК.

В раннем небольшом рандомизированном исследовании Novitzky D. et al. [31] показали, что назначение трийодтиронина, по сравнению с плацебо, в конце операции АКШ и в течение 24 часов после операции больным со снижением ФИ ЛЖ менее 30% позволяет уменьшить потребность в инотропных препаратах ($p<0,02$) и диуретиках ($p<0,02$). У

пациентов с фракцией изгнания левого желудочка более 40% применение трийодтиронина в той же ситуации сопровождалось достоверным увеличением ударного объема ($p < 0,01$) и минутного объема ($p < 0,02$), а также снижением общего ($p < 0,01$) и легочного ($p < 0,05$) сосудистого сопротивления.

Klemperer J.D. et al. [32] в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность внутривенного введения T_3 142 больным со снижением T_3 на фоне проведения АКШ. Трийодтиронин вводили болюсно в дозе 0,8 мкг/кг после снятия зажима с аорты в конце ИК, а затем продолжали введение со скоростью 0,113 мкг/кг в час в течение 6 часов. В группе лечения трийодтиронином, по сравнению с группой плацебо, средние значения сердечного индекса были выше ($2,97 \pm 0,72$ и $2,67 \pm 0,61$ л/мин/м², соответственно, $p = 0,007$), а средние значения общего сосудистого сопротивления ниже (1073 ± 314 и 1235 ± 387 дин·сек·см⁻⁵, $p = 0,003$). Группы больных не различались статистически значимо по частоте нарушений ритма или потребности в терапии инотропными, или вазодилатирующими препаратами в течение 24 ч. после операции, а также по уровню периперационной летальности [32].

Положительное влияние терапии T_3 на функцию сердца детей с синдромом низкого выброса после операции хирургической коррекции врожденных пороков сердца было отмечено в рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 40 детей в возрасте от 2 дней до 10,4 лет (средний возраст — 0,6 лет) [33]. Доза трийодтиронина составила 2 мкг/кг массы тела в первые сутки после операции и 1 мкг/кг массы тела в течение последующих 12 дней.

Тем не менее, Bennett-Guerrero E. et al. [34] в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо — контролируемом исследовании использовали те же дозы, что и в исследовании Klemperer J.D. et al. [32]. При этом не были выявлены статистически значимые изменения гемодинамических показателей у больных, оперированных с использованием ИК.

Таким образом, учитывая отсутствие убедительных доказательств эффективности, заместительная терапия большими дозами T_3 у больных, оперированных в условиях ИК, в настоящее время не рекомендуется.

Влияние кардиологических препаратов на уровень тиреоидных гормонов

При диагностике СНП у пациентов с заболеваниями сердца следует учитывать влияние некоторых кардиологических препаратов на уровни тиреоидных гормонов.

У 18 пациентов, получавших амиодарон в суточ-

ной дозе 600–1400 мг/сут по поводу нарушений ритма сердца, оценивали антиаритмический эффект, интервал QTc, а также уровни T_4 и rT_3 в плазме [35]. У 11 больных с желудочковыми нарушениями ритма количество экстрасистол уменьшилось на 90–98%, исчезли экстрасистолы высоких градаций и пробежки желудочковой тахикардии; у 7 пациентов с пароксизмами трепетания предсердий пароксизмы полностью прекратились. Интервал QTc удлинился на 11,6% ($p < 0,01$), уровень T_4 повысился на 31,6–63,3% ($p < 0,001$) и уровень rT_3 — на 82,9–176,8% ($p < 0,001$) как функция от дозы амиодарона и продолжительности терапии. Выявлены тесные корреляции между уровнем rT_3 (норма до 50 нг/дл) и эффективностью препарата, а также некоторыми его побочными эффектами. Аритмии подавлялись при уровне rT_3 55–100 нг/дл, а основные побочные эффекты возникали при уровне 100–110 нг/дл. У 9 больных терапия амиодароном была прекращена. После отмены препарата показатели QTc, T_4 и rT_3 приблизились к норме, а у 8 пациентов через 2–20 недель (в среднем — через 7,4 недели) возобновились нарушения ритма при снижении уровня rT_3 ниже 55 нг/дл [35].

Применение амиодарона в меньших дозах в исследовании Rumolo R. и соавт. [36] также приводило к изменению показателей функции щитовидной железы, которые характерны для СНП. У 50 больных оценивали влияние терапии амиодароном в дозе 200–400 мг 5 дней в неделю в течение $25,6 \pm 15,0$ мес. Статистический анализ основывали на данных 14 пациентов, полностью выполнивших протокол. Снижение уровня T_3 начиналось уже через 7 дней терапии, достигая статистической значимости через 12 мес. Достоверное снижение свободного T_3 отмечалось уже к 7 дню лечения, уровень rT_3 , напротив, оказывался достоверно повышенным во все временные точки. Уровень ТТГ повышался к 7 дню, а затем постепенно снижался, достигая после 12 мес. терапии уровня ниже исходного. В случаях достоверного повышения уровней T_4 и свободного T_4 , наблюдаемых через 1, 3, 6 и 16 мес. терапии, не выявлено признаков гипертиреоза. Из 7 пациентов с изолированным повышением уровня свободного T_3 только у одного развились клинические признаки гипертиреоза с одновременным повышением уровня T_3 . Гипотиреоз (снижение уровня T_4 и повышение уровня ТТГ) диагностировали у 2-х пациентов, в обоих случаях без клинических проявлений [36].

Влияние йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов изучали у 102 больных, подвергшихся диагностической коронароангиографии [37]. Уровни T_3 , rT_3 , T_4 , свободного T_4 и ТТГ оценивали до и через 3 нед после диагностического внутриаартериального введения йодсодержащего контрастного препарата. В

исследование включали только пациентов с эутиреоидным состоянием. Изменения функциональных показателей щитовидной железы зависели не от количества вводимого препарата, а от морфологических изменений щитовидной железы (узлы, диффузный зоб).

Концентрации общего T_3 , свободного T_4 и ТТГ снижаются у больных, которые получают терапию допамином или глюкокортикоидами вследствие подавления высвобождения ТТГ гипофизом и/или подавления конверсии T_4 в T_3 [38, 39]. Внутривенное или подкожное введение гепарина может приводить к повышению показателей свободного T_4 вследствие влияния *in vitro* на результаты анализа. Однако при этом у больных сохраняются нормальными уровни общего T_4 и ТТГ.

Литература

- De Groot L. J. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999;84(1):151-164
- Hennemann G., Docter R., Krenning E.P. Causes and effects of the low T_3 syndrome during caloric deprivation and non-thyroidal illness: an overview // Acta. Med. Kaust. 1988;15:42-45
- Chow C.C., Mak T.W., Chan C.H. et al. Euthyroid sick syndrome in tuberculosis before and after treatment // Ann. Clin. Biochem. 1995;32:385-391
- Chopra I.J., Hershman J.M., Pardridge W.M. et al. Thyroid function in nonthyroidal illness // Ann. Intern. Med. 1983;98:946-957
- Slag M.F., Morley J.E., Elson M.K. et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality // JAMA 1981;245(1):43-45
- Nelson J.C., Tomei R.T. 1988 Direct determination of free thyroxine in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay // Clin. Chem. 34:1737-1744
- Wartofsky L., Burman K.D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illnesses: the "euthyroid sick syndrome." // Endocr. Rev. 1982;3:164-217
- De Marinis L., Mancini A., Masala R. et al. Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction // J. Endocrinol. Invest. 1985;8:507
- Vaughan G.M., Mason A.D., McManus W.F. et al. Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985;60:1221
- Maldonado L.S., Murata G.H., Hershman J.M. et al. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? // Thyroid. 1992;2:119
- Chopra I.J. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? // Endocr. Prac. 1996;2:45-52
- Becker K.L. Euthyroid sick syndrome. In: Becker K.L., ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism / 2d ed. Philadelphia: Lippincott, 1995:1786
- Spratt D.I., Pont A., Miller M.B. et al. Hyperthyroxinemia in patients with acute psychiatric disorders // Am. J. Med. 1982;73(1):41-48
- Blake N.G., Eckland J.A., Foster O.J.F. et al. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation // Endocrinology 1991; 129:2714-2718
- Spencer C., Eigen A., Shen D. et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients // Clin. Chem. 1987; 33:1391-1396
- Friberg L., Werner S., Eggertsen G. et al. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? // Arch. Intern. Med. 2002; 162(12):1388-1394
- Pavlou H.N., Kiriidis P.A., Panagiotopoulos A.A. et al. Euthyroid sick syndrome in acute ischemic syndromes // Angiology 2002;53(6):699-707
- Friberg L., Drvota V., Bjelak A.H. et al. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction // Am. J. Med. 2001;111(9):699-703
- Miguel Bayarri V., Borrás Palles S., Murcia Llacer B. et al. Prevalence and prognosis significance of euthyroid sick syndrome in critical illness // Rev. Clin. Esp. 2001;201(10):572-574
- Hamilton M.A., Stevenson L.W., Luu M. et al. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 1990;16(1):91-95
- Shimoyama N., Maeda T., Inoue T. et al. Serum thyroid hormone levels correlate with cardiac function and ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure // J. Cardiol. 1993;23(2):205-213
- Opasich C., Pacini F., Ambrosino N. et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure // Eur. Heart. J. 1996; 17(12): 1860-1866
- Shanoudy H., Soliman A., Moe S. et al. Early manifestations of "sick euthyroid" syndrome in patients with compensated chronic heart failure // J. Card. Fail. 2001;7(2):146-152
- Savastano S., Cannavale V., Valentino R. et al. Alpha ANP, AVP, and pituitary-thyroid axis in patients with congestive heart failure and acute respiratory failure // J. Endocrinol. Invest. 1999; 22(10): 766-771
- Manowitz N.R., Mayor G.H., Klepper M.J., et al. Subclinical Hypothyroidism and Euthyroid Sick Syndrome in Patients with Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure // Am. J. Ther. 1996; 3(12):797-801
- Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy // Thyroid. 1996;6(5):527-529
- Glinioer D. Comment on Dangerous Dogmas in Medicine—The Nonthyroidal Illness Syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84(6):2262
- Kobayashi K., Okada M., Ishiguro S. et al. Studies on nonthyroidal illness after heart surgery // Nippon Geka Gakkai Zasshi 1991; 92(7): 852-861
- Ho W.M., Wang Y.S., Tsou C.T. et al. Thyroid function during iso-flurane anesthesia and valvular heart surgery // J. Cardiothorac. Anesth. 1989;3(5):550-557
- Holland F.W., Brown P.S., Weintraub B.D. et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome" // Ann. Thorac. Surg. 1991;52:46-50
- Novitzky D., Cooper D.K., Barton C.I. et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989 Nov;98(5 Pt 2):972-977
- Klemperer J.D., Klein I., Gomez M. et al. Thyroid Hormone Treatment after Coronary-Artery Bypass Surgery // NEJM 1995; 333(23):1522-1527
- Bettendorf M., Schmidt K.G., Grulich-Henn J. et al. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a dou-

- ble-blind, randomised, placebo-controlled study// Lancet 2000; 356:529-34
34. Bennett-Guerrero E., Jimenez J.L., White W.D. et al. For the Duke T3 study group. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind placebo-controlled trial// JAMA 1996;275:687-92.
35. Nademane K., Singh B.N., Hendrickson J.A. et al. Pharmacokinetic significance of serum reverse T3 levels during amiodarone treatment: a potential method for monitoring chronic drug therapy//Circulation 1982;66:202-211
36. Rumolo R., Vitolo E., Tronci M. et al. Alterations in thyroid function induced by chronic administration of amiodarone// Drugs Exp. Clin. Res. 1987;13(1):29-35
37. Fassbender W.J., Schluter S., Stracke H. et al. Thyroid function after iodine-containing contrast agent administration in coronary angiography: a prospective study of euthyroid patients// Z Kardiol 2001;90(10):751-759
38. Chopra I.J. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome//Thyroid 1998; 8:249-257
39. Kaplan MM, Utiger RD. Iodothyronine metabolism in liver and kidney homogenates from hyperthyroid and hypothyroid rats. Endocrinology 1978; 103:156-161

Поступила 28/08-2003