

# ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ

УДК 616.1/4

© А. Ю. Бабенко

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Минздравсоцразвития», Санкт-Петербург

## Ключевые слова:

тиреотоксикоз; тиреотоксическая кардиопатия; действие тиреоидных гормонов на миокард.

## Резюме:

Описаны механизмы действия тиреоидных гормонов (ТГ) на миокард и основные проявления тиреотоксической кардиомиопатии (ТКМП). Дается определение понятия ТКМП и анализ частоты ее различных проявлений. Приведен анализ вклада различных факторов в развитие ТКМП. Оценена обратимость развития, факторы, ее определяющие, а также значение сохранения ТКМП для жизненного прогноза пролеченных пациентов. Описаны меры профилактики ТКМП, современные подходы к лечению, алгоритм врачебной тактики.

## Библиографическая ссылка:

Бабенко А. Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2011. — Т. 9, № 3 — С. 49–59.

## 1. ПОНЯТИЕ О ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Термином тиреотоксическая кардиомиопатия (ТКМП) определяют поражение миокарда, обусловленное токсическим воздействием на него избытка тиреоидных гормонов (ТГ). При этом нарушаются энергообразующая функция миокардиоцитов (окислительное фосфорилирование, гликолиз), внутриклеточный метаболизм (синтез белковых структур) и сократительная функция миофибрилл [27, 28].

ТГ оказывают выраженное действие на состояние сердечно-сосудистой системы. Они оказывают прямые эффекты на генном уровне через усиление или торможение активности ряда генов, регулирующих функциональную активность кар-

диомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и других структур [28, 29]. Избыток ТГ приводит к увеличению сократимости миокарда в результате увеличения транскрипции генов тяжелой цепи в-изоформы миозина, кальций-зависимой АТФ-азы, что сопровождается изменениями в синтезе белка и увеличением поглощения кальция и глюкозы миокардом. ТГ понижают общее периферическое сопротивление (ОПС) на 50–70%, как за счет прямых эффектов ТГ, так и за счет косвенных эффектов на ГМК сосудов — увеличение тканевого термогенеза с гиперпродукцией лактата, что сопровождается снижением среднего АД и увеличением конечного диастолического объема левого желудочка (КДО). Снижение АД стимулирует активность юкстагломерулярного аппарата почки. Кроме того, трийодтиронин (Т3) непосредственно стимулирует синтез субстрата ренина в печени [32]. Снижение АД и, соответственно, ОПС, индуцирует увеличение секреции ренина и альдостерона, что, в свою очередь, увеличивает объем циркулирующей крови (ОЦК) и наконец — диастолическое давление и вносит свой вклад в увеличение работы сердца [29, 15, 89]. Типичным следствием повышения сердечного выброса и снижения ОПС при тиреотоксикозе (ТТ) является увеличение пульсовой амплитуды [29, 83]. Кроме того, в исследованиях последних лет показано, что при ТТ может увеличиваться артериальная ригидность, несмотря на низкое ОПС [69]. Таким образом, избыток ТГ может приводить к повышению систолического АД, с формированием у пациентов старших возрастных групп, имеющих сниженную эластичность артерий из-за атеросклеротических изменений, существенной систолической артериальной гипертензии. Распространенность систолической артериальной гипертензии достоверно выше среди пациентов с ТТ, чем у эутиреоидных пациентов [55]. Складывается впечатление, что она является одним из факторов, способствующих развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при тиреотоксикозе.

Учитывая, что при ТТ снижено ОПС и, соответственно, имеется объемная перегрузка левого желудочка (ЛЖ) [27, 28], можно ожидать развития эксцентрического варианта ГЛЖ, типичного для

объемной перегрузки. Между тем, в литературе встречаются данные о выявлении при явном ТТ как нормальной геометрии миокарда ЛЖ [7], так и гипертрофии миокарда — как эксцентрической [7, 56], так и концентрической [10]. Причина этих разногласий окончательно не установлена, а факторы, способствующие развитию различных вариантов, будут обсуждены далее.

Еще одним типичным сердечно-сосудистым проявлением ТТ является тахикардия [16, 20, 65]. Ее развитие объясняют комбинацией более быстрой диастолической деполяризации и укорочения потенциала действия клеток синусового узла [67]. Рефракционный период клеток предсердий также сокращен, что может объяснять увеличение частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) при ТТ [67]. Влияние ТГ на проводящую систему сердца в настоящее время изучено недостаточно. Выше отмечено, что ТГ регулируют активность ряда генов в кардиомиоцитах, что имеет важное значение для сократительной функции миокарда [27, 45]. Однако в настоящее время неизвестно, вовлечен ли какой-либо из этих генов в предрасположенность миокарда к аритмогенезу. Экспрессия генов, кодирующих некоторые ионные транспортеры в плазмемной мембране типа калий-натриевой АТРазы, кальций-натриевого обменника и вольтаж-чувствительных калиевых каналов (Kv1.5, Kv4.2, и Kv4.3), также регулируется ТГ [66]. ТГ также затрагивают экстраклеточные участки в сердечном миоците, независимые от связывания Т3 ядерным рецептором. Эти экстраклеточные эффекты затрагивают прежде всего транспорт аминокислот, глюкозы и кальция через мембрану клетки [27]. Соответственно, Т3 может изменить характеристики работы множества ионных каналов (включая натриевые, калиевые и кальциевые) непосредственно в мембране клетки.

Известно, что при ТТ значительно повышается частота именно предсердных нарушений ритма (фибрилляция предсердий (ФП), экстрасистолия), а частота желудочковых аритмий сопоставима с таковой в популяции [67]. Предполагается, что эти различия в распространенности предсердных и желудочковых аритмий являются следствием разной чувствительности этих двух тканей к эффектам ТГ. Гольф с соавторами (1985), исследуя биоптаты человеческих сердец, обнаружил, что плотность бета-адренорецепторов в правом предсердии более чем в два раза выше, чем в левом желудочке (ЛЖ) [41]. Уровень экспрессии генов вольтаж-зависимых калиевых каналов (особенно Kv1.5) на 30% выше в предсердиях, чем в желудочках [66]. Учитывая, что активность экспрессии как генов бета-адренорецепторов,

так и генов вольтаж-зависимых калиевых каналов зависима от ТГ, это может объяснять данные различия в частоте аритмий.

Тахикардия имеется в покое у большинства пациентов [65]. В то же время характерное для ТТ снижение толерантности к нагрузке объясняют неспособностью сердца и далее увеличивать ЧСС, фракцию выброса и неспособностью еще более понизить ОПС [34].

Имеется довольно много сообщений о развитии легочной гипертензии (ЛГ) (повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при нагрузке) при явном ТТ [6, 9, 59, 75] ЛГ часто ассоциируется с клапанной регургитацией (недостаточность трикуспидального и митрального клапанов) [57, 59, 70]. В основе ее развития лежит повышенное легочное сопротивление вследствие рефлекторного сужения легочных артериол (рефлекс Китаева). Как уже отмечалось, ТГ уменьшают системное сосудистое сопротивление (ССС) и увеличивают ОЦК. В результате происходит увеличение конечно-диастолического давления и функционального состояния сердца, которые в настоящее время рассматриваются как основная причина увеличения систолического давления в ЛА при ТТ. В дополнение к прямым эффектам ТГ, при ТТ увеличен симпатический тонус и уменьшен тонус вагуса [19]. Этот симпато-вагальный дисбаланс может способствовать вазоконстрикции легочных сосудов и развитию ЛГ. В ряде работ высказывалось предположение о роли аутоиммунных механизмов в развитии ЛГ [24, 90].

Развитие сердечной недостаточности (СН) связано в основном с тем, что при ТТ ЛЖ сердца работает в условиях изотонической гиперфункции (нагрузка «объемом»), а правый — в условиях гиперфункции смешанного типа (нагрузка «объемом и сопротивлением»). СН при ТТ развивается преимущественно по правожелудочковому типу [70, 88]. При этом её может усугублять формирующаяся недостаточность трехстворчатого клапана с регургитацией крови в правое предсердие [31, 88]. ПМК встречается при тиреотоксикозе часто, но обычно не влияет существенно на гемодинамику, хотя в отдельных случаях на ЭКГ можно встретить признаки гипертрофии левого предсердия (ЛП) [18, 29, 43].

Исходя из всего выше перечисленного, по данным ЭхоКГ при ТКМП часто выявляют дилатацию левого предсердия (ДЛП), гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), дилатацию полостей сердца, легочную гипертензию, диастолическую дисфункцию, проявляющуюся в основном укорочением времени изоволюмического расслабления (ВИР), что в комбинации с другими маркерами диастолической функции

указывает на увеличенное левожелудочковое рас-слабление [15, 27–29, 32].

При оценке функциональных показателей отмечено, что пациенты с тиреотоксикозом имеют увеличение левожелудочковой систолической функции (фракция изгнания 70,5 (1,66)% vs 65,4 (1,79),  $P < 0,01$ ; фракция укорочения 40,4 (1,54)% vs 35,6 (1,46),  $P < 0,01$ ) по сравнению со здоровым контролем [19].

Наиболее типичными клиническими проявлениями ТКМП являются фибрилляция предсердий (ФП), развитие сердечной недостаточности (СН) [15, 27–29, 32].

## 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТКМП, ПО ДАННЫМ ЗАРУБЕЖНЫХ И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

На сегодняшний день практически отсутствуют эпидемиологические данные относительно распространенности ТКМП. В первую очередь, это обусловлено отсутствием четких диагностических критериев данной патологии, а также тем, что сам термин стал широко использоваться в научной литературе только после введения ВОЗ классификации кардиомиопатий [74].

Тем не менее, уже в 1959 г. Sandler и Wilson при патологоанатомическом исследовании нашли, что в 4 из 9 случаев смертей людей с ТТ от СН, не было никакой другой причины для тяжелой застойной СН, кроме ТТ, и что 64 из 150 пациентов с ТТ (43%) имели сердечные осложнения в отсутствие известной предшествующей сердечно-сосудистой болезни [76].

Имеющиеся литературные данные позволяют оценить лишь частоту встречаемости отдельных проявлений ТКМП, таких как ФП и СН, являющихся наиболее тяжелыми осложнениями ТТ. Так, частота ФП, по данным различных авторов, варьирует от 2% до 20% [15, 27–29, 32, 89], тогда как ее распространенность в общей взрослой популяции составляет всего 0,4% [89]. Такой высокий разброс, судя по всему, определяется значительными различиями в обследуемых выборках. Так, в исследование Sandier и Wilson [76] включались пациенты без сопутствующей патологии сердца. Частота ФП в этой выборке составила 14%. Аналогичные данные были получены в исследовании Petersen и Hansen [72], в котором из 610 пациентов с ТТ у 14,9% (91 пациента) диагностировалась ФП. Таким образом, в среднем у нелеченных пациентов с тиреотоксикозом

без сопутствующей СС патологии в 10–15% случаев имеется ФП. В то же время в исследовании [50], включившем женщин с кардиопатиями различной этиологии, ТТ был выявлен у 20 пациенток, а ФП имела у 67% из них.

Сведения о частоте ГЛЖ более скудны. С одной стороны, многие авторы отмечают увеличение массы ЛЖ при ТТ, как явном [10, 30, 56, 64], так и субклиническом [10, 16, 17, 23]. С другой стороны, исследований, которые изучали бы частоту развития ГЛЖ при ТТ и факторы, влияющие на ее развитие, тип геометрии (эксцентрический или концентрический) и обратимость, довольно мало. Одним из таких многочисленных исследований явилось эпидемиологическое исследование M. Dörr и соавторов [30], в котором при обследовании 1510 пациентов старше 45 лет, было установлено, что при явном ТТ, который был выявлен у 7 человек, в 57,1% случаев (4 человека) определялась ГЛЖ, в то время как среди эутиреоидных субъектов (1210 человек), ГЛЖ отмечалась лишь в 10,5% случаев (127 человек). В этом исследовании явный ТТ был расценен как независимый предиктор ГЛЖ (odds ratio, 13,65; 95% confidence interval, 2,83–65,75;  $P < 0,01$ ). В других работах констатировали факт развития ГЛЖ при явном ТТ, но не указывали ее частоту.

Мы в своей работе [4] анализировали частоту развития ГЛЖ, факторы влияющие на ее развитие и обратную динамику среди пациентов с ТТ, проходивших стационарное лечение в 1998–2008 г. (254 человека). В целом по группе частота развития ГЛЖ была несколько ниже при сравнении с данными M. Dörr и соавторов и составила 46,6%. Причиной этого вероятно является тот факт, что в нашу работу были включены пациенты без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и не старше 55 лет.

В исследовании Donatelli M. и соавторов [10] анализировался характер геометрии миокарда ЛЖ у женщин с явным и субклиническим ТТ. Увеличение массы ЛЖ до параметров ГЛЖ авторы отмечали только при явном тиреотоксикозе. При этом отмечалось одновременное уменьшение КДО ЛЖ с формированием концентрической гипертрофии ЛЖ (КГЛЖ). В работе [56], напротив отмечено увеличение толщины стенок ЛЖ и ИММЛЖ и КДОЛЖ с формированием эксцентрической ГЛЖ (ЭГЛЖ).

ТТ может вызвать СН у пожилых [31, 44, 84] и, значительно реже, у молодых пациентов [54, 81]. Частота СН при ТТ, по данным различных исследований, также колеблется в широких пределах: 12–68% [15, 32, 44, 85]. Столь широкий разброс данных несомненно определяется различием в выборках. Наиболее высокая частота характерна для пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

[85]. В исследовании C-W. Siu и соавторов [80] СН была представлена у 34 пациентов (5,8%) с ТТ. Наличие ФП (соотношение шансов 37,4, 95%-й CI 9,72 к 144,0,  $p < 0,001$ ) было независимым предиктором для возникновения СН. Из этих 34 пациентов с СН, 16 (47%) имели систолическую левожелудочковую дисфункцию с фракцией выброса (ФВ)  $< 50\%$ . Среди них преобладали мужчины (соотношение шансов 26,6, 95%-й CI 2,6 к 272,5,  $p = 0,006$ ) и эти пациенты имели более низкий уровень тироксина в сыворотке (соотношение шансов 0,93, 95%-й CI 0,87 к 0,99,  $p = 0,044$ ) чем пациенты с сохранной левожелудочковой функцией. Среди этих пациентов, у тех, кто имел LVEF (55% против 30%,  $p < 0,001$ ) и функциональный класс (по NYHA) (1,2 (0,1) против 2,5 (0,2),  $p < 0,001$ ) отмечалась значительная положительная динамика спустя 3 месяца после достижения эутиреоидного состояния. Систолическая левожелудочковая дисфункция (средний (SD) LVEF 38 (4)%) сохранилась на отдаленных сроках у пяти пациентов. Авторы не смогли дифференцировать никаких параметров, которые могли бы предсказать возникновение этой постоянной кардиомиопатии.

Ассоциация между ТТ и ЛГ была впервые описана в начале 1980-х гг. [61,63], а ее механизмы обсуждаются до настоящего времени [6, 9, 12, 19, 58, 75, 91]. Наиболее высокая частота ЛГ отмечена при ТТ болезни Грейвса (аутоиммунном) — по данным различных авторов, от 47 до 65% больных ДТЗ имеют ЛГ [59, 75, 91], что может объясняться как большей выраженностью ТТ у этих больных, так и влиянием аутоиммунных механизмов.

### 3. ВЛИЯНИЕ ТКМП НА ЖИЗНЕННЫЙ ПРОГНОЗ

Большое внимание к проблеме ТКМП в последние годы стали проявлять в связи с тем, что было установлено, что у людей, перенесших ТТ, даже при радикальном излечении, повышена смертность по сравнению с остальной популяцией, в основном от сердечно-сосудистых причин [21, 33, 36, 68, 71, 86]. Наиболее вероятной причиной повышения смертности является именно ТКМП, формирование которой происходит в период ТТ.

Важным аргументом в пользу того, что ТКМП остается фактором, влияющим на сердечно-сосудистый прогноз и после установления стойкого эутиреоза, являются накопившиеся данные, подвергающие сомнению обратимость данных изменений [56, 60, 62, 83]. В указанной работе анализировалась обратимость изменений ЛП [62] и было продемонстрировано, что у людей моложе 40 лет ДЛП и ФП развиваются гораздо реже и практически всегда носят не стойкий

характер. В возрастной группе старше 40 лет при развитии ФП увеличение ЛП после выздоровления сохранялось у 94% больных, а сама фибрилляция — у 38% [62]. К сожалению, авторы не провели анализа факторов, ассоциирующихся с сохранением ФП. Больше информации представлено в работе Toft и Bonn [83]. По данным этих авторов, 60% пациентов с ТТ и ФП вернулись спонтанно к синусовому ритму в течение нескольких недель после восстановления эутиреоза; приблизительно половина из оставшихся (20%) ответила на кардиоверсию, выполненную на фоне сохранения стойкого эутиреоза. Сохранение ФП было наиболее вероятно у тех пациентов, которые имели большую длительность ТТ, в частности из-за поздней постановки диагноза. Поздно диагноз ставился обычно у пациентов с умеренным малосимптомным ТТ, и отсутствием таких полезных диагностических особенностей, как офтальмопатия или снижение веса. В работе Toft и Bonn [83] отмечено, что пациенты старше 60 лет и с ФП большей продолжительности имеют меньшую вероятность спонтанно вернуться к синусовому ритму.

О тиреотоксической ГЛЖ в 80–90-е годы XX века было сформировано представление как об обратной ГЛЖ. Такие данные были получены в экспериментальных работах на животных [25, 52] при лечении ТГ и у пациентов с ТТ [64, 76]. Степень ГЛЖ в этих исследованиях была связана с продолжительностью лечения тироксином и обратима при устранении избытка тироксина. В тот же время в работе Merillon и соавторов [60] при обследовании 7 пациентов с ТТ было выявлено увеличение массы ЛЖ (МЛЖ) по сравнению со здоровым контролем (при анализе представленных данных можно говорить о наличии ГЛЖ у 3 человек (42,9%)) и хотя после установления эутиреоза отмечалось уменьшение МЛЖ, но не до параметров здорового контроля (у одного пациента из 5 повторно обследованных сохранялась ГЛЖ (20%)). Анализ этих работ (Nixon и соавторы [64] и Merillon и соавторы [60]) затруднен тем, что в них не приводятся значения ИМЛЖ и не указана длительность периода между 1-м и 2-м обследованием. В работе С. Marcisz (2006) [56] анализировались МЛЖ и ИМЛЖ на фоне тиреотоксикоза и через 9 месяцев от начала терапии на фоне эутиреоза и не было выявлено уменьшения ИМЛЖ. В нашем исследовании [3] был проведен анализ 35 пациентов, имевших проявления ТКМП в период тиреотоксикоза и радикально пролеченных. Повторное обследование было выполнено через 5 лет на фоне сохраняющегося эутиреоза и было выявлено отсутствие достоверного уменьшения ИМЛЖ [3].

Учитывая, что при кардиоваскулярных болезнях, например ГБ, ГЛЖ, особенно концентрическая, яв-

ляется одним из ведущих факторов, определяющих сердечно-сосудистый прогноз [22, 26], мы провели аналогичные исследования в отношении характера изменений со стороны ЛЖ при тиреотоксикозе [4]. Было установлено, что для молодых пациентов при малой длительности тиреотоксикоза характерно сохранение нормальной геометрии ЛЖ, а при большой — развитие ЭГЛЖ. У людей среднего возраста ГЛЖ развивается раньше и хотя также чаще носит эксцентрический характер, концентрический вариант также встречается. Концентрические варианты ремоделирования ЛЖ достоверно чаще встречаются у мужчин.

В исследовании Dunn M. и соавторов [32] продемонстрировано, что ФП у больных с ТТ ассоциируется с гораздо более высокой частотой тромбоэмболических осложнений, чем у больных с ФП не тиреотоксического генеза. При этом большая часть эмболий при тиреотоксической ФП развивается довольно рано после дебюта болезни и происходит в сосуды головного мозга [73, 79]. Эти данные могут объяснять наиболее высокую смертность от церебро-вазкулярных причин после лечения ТТ [68]. Так, в Британском исследовании [71] среди людей старше 60 лет 1,7% имели ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л и 4,3% — между 0,1 и 0,5 мМЕ/л. Летальность (период наблюдения 5 лет) от всех причин была примерно в 2 раза выше в этих когортах по сравнению с эутиреоидными людьми. Смертность в большинстве случаев была обусловлена ССЗ.

Впервые вопрос о возможном патологическом влиянии субклинического ТТ (СТ) на ССС был поднят в 1981 г., когда при обследовании группы пациентов, получавших терапию L-тироксинном по поводу гипотиреоза, в дозах вызывающих снижение ТТГ ниже нормы [34], было обнаружено увеличение ЧСС в покое и частоты предсердных экстрасистол. Эти данные были подтверждены в более поздних публикациях [15, 16, 38]. Во всех этих работах отмечено увеличение ИМЛЖ. В единичных работах, изучавших ремоделирование ЛЖ при СТ показано, что для него характерно концентрическое ремоделирование, в то время как при явном ТТ ремоделирование миокарда обычно носит эксцентрический характер [7, 10, 56].

#### 4. ОЦЕНКА ВКЛАДА РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТКМП

##### *Дилатация ЛП и фибрилляция предсердий.*

Как уже было отмечено выше, частота ФП при ТТ, по данным различных исследователей, варьирует в очень широких пределах в зависимости от выборки обследованных пациентов.

Среди факторов влияющих на частоту развития ФП различные исследователи отмечают возраст, пол, тяжесть, длительность и выраженность ТТ, наличие сопутствующих ССЗ.

Соответственно, описанные выше различия в данных по распространенности ФП на фоне ТТ, вероятно, связаны с включением пациентов, различающихся по возрасту, половому составу, имеющих различную этиологию ТТ (аутоиммунный (болезнь Грейвса) или неиммунный ТТ (узловая автономия)), различную выраженность (клинический или субклинический) и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. В отношении роли возраста мнения различных исследователей сходятся — с увеличением возраста риск развития ФП возрастает. Так, по данным Фрамингемского исследования, которое включало людей старшего возраста, даже среди больных с низким уровнем ТТГ (субклинический тиреотоксикоз) частота развития мерцательной аритмии за 10 лет наблюдения составила 25%, что в 3 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ (7%) [37]. В исследовании Iwasaki T. и соавторов [38] среди обследованных с явным ТТ ФП имела в 21%. При этом 31% пациентов старше 40 лет имел ФП, тогда как ни один из пациентов моложе 40 лет не имел ФП. В исследовании Nakazawa H. (2000) [62], при проведении регрессионного анализа, была выявлена четкая зависимость от возраста, с пошаговым увеличением распространенности ФП, которая достигла максимума (15%) у больных старше 70 лет.

В доступной литературе очень мало работ, в которых проанализировано влияние длительности ТТ. В работе Nakazawa H. (2000) [62] при обследовании > 13 000 пациентов, при явном ТТ, ФП имела в менее чем в 2% случаев, однако, анализируя эту работу, И. Клейн предположил, что это было результатом раннего выявления болезни и раннего лечения. В работе Toft и Boon [83] отмечено, что ФП редко развивается у больных моложе 40 лет, если нет длительного тяжелого ТТ или сопутствующих ССЗ.

В отношении влияния выраженности ТТ (клинический, субклинический) данные носят противоречивый характер.

##### **Результаты исследования AR.**

Sarrola и соавторы [21] продемонстрировали связь между СТ и развитием ФП, отмеченную также и в работах Sawin и соавторов [77]. При этом, по данным некоторых исследователей, СТ дает такой же относительный риск ФП, как и явный ТТ [10, 37]. Так, Tenerz и соавторы [82] обнаружил развитие ФП у 28% женщин старше 65 лет с эндогенным неиммунным СТ (ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л) за 2 года наблюдения, в то время как в контрольной группе частота развития ФП составила 10%. В большом ретроспективном исследовании Auer и соавторы [10] обнаружили увели-

чение относительного риска ФП у людей с СТ (ТТГ <0,4 мМЕ/л) в 5,2 раза. Авторы также обнаружили, что ФП выявляется примерно с одинаковой частотой у больных с СТ (12,7%) и явным тиреотоксикозом (13,8%). Восстановление эутиреоза привело к восстановлению синусового ритма только у 19% пациентов с СТ, имевших ФП.

Подробный анализ различных факторов был проведен в работе Frost (2004) [37]. В результате изучения Датского национального регистра (обследовано 40628 пациентов с ТТ) было найдено, что, в целом по группе, 8,3% пациентов имели ФП. При оценке вклада различных факторов в этом исследовании было выявлено, что мужской пол, ИБС или клапанная болезнь сердца, застойная СН были связаны с самым высоким риском ФП. Роль гендерных различий была отмечена и в работе Toft и Voop [83], продемонстрировавшей, что распространенность ФП увеличивается с возрастом и более высока у мужчин. Авторы отметили, что до 50% мужчин с ТТ в возрасте 60 лет имеют ФП. В то же время в уже упомянутой работе [50], изучавшей только женщин с ТТ, частота ФП достигала 67%.

Мы обследовали 252 пациента с явным ТТ [79] (тиреотоксикозом (болезнь Грейвса — 238 человек, токсическая аденома щитовидной железы — 14) без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (средний возраст  $41,3 \pm 1,2$  года — от 20 до 55 лет) (36 мужчин и 216 женщин). Длительность ТТ варьировала от 6 месяцев до 10 лет. Был проведен многофакторный, регрессионный анализ для уточнения вклада различных факторов в формирование «конечных точек» (ФП, СН). Согласно полученным данным на частоту развития ФП в наибольшей степени влияли пол (мужской) ( $p < 0,0001$ ), длительность ТТ ( $p < 0,0001$ ) и ЧСС ( $p < 0,0001$ ), несколько в меньшей степени — ИММЛЖ ( $p = 0,0001$ ) и диаметр ЛП ( $p = 0,0002$ ).

В работе Toft и Voop [83] отмечено, что до 90% пациентов с ТТ и СН имеют ФП. В работе также демонстрировалось, что в субпопуляции пациентов и с тяжелым и с длительным ТТ, резко выраженная синусовая тахикардия или ФП могут привести к тахикардией-индуцированной левожелудочковой дисфункции и СН [27]. В недавнем исследовании C-W. Siu и соавторов [91] было показано, что ФП является независимым предиктором развития СН при тиреотоксикозе.

#### **Гипертрофия левого желудочка**

Анализ факторов, влияющих на ИМЛЖ у людей с тиреотоксикозом, мы нашли лишь в работах S. Marcisz и соавторов (2006) [56]. В этом исследовании было отмечено значительное утолщение стенок ЛЖ и увеличение ИМЛЖ, также были увеличены КДО, сердечный выброс (СВ), систолическое АД и ЧСС, уменьшены ОПС и диастолическое АД у боль-

ных тиреотоксикозом (51 человек) по сравнению со здоровым контролем (30 человек). Авторы отметили, что лечение и восстановление эутиреоза не нормализовало ИМЛЖ (наблюдение в течение 9 месяцев). При анализе факторов, влияющих на динамику изученных показателей авторы отметили положительные корреляции ИММЛЖ с уровнем Т3, СВ, систолическим АД, ИМТ и отрицательную корреляцию с ОПС. При многофакторном регрессионном анализе, ИМЛЖ коррелировал с систолическим АД, КДО и ИМТ ( $R = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ). Авторы отмечают, что ремоделирование ЛЖ у обследованных больных носило эксцентрический характер и делают вывод, что ведущим механизмом в развитии ГЛЖ при тиреотоксикозе является перегрузка объемом.

В нашем собственном исследовании [5] было установлено, что частота ГЛЖ у пациентов с ТТ составила 22,7% (54 пациента), при этом у мужчин частота развития ГЛЖ была достоверно выше, чем у женщин (43 женщины из 210 — 21,3% и 11 мужчин из 35 — 30,6%) (ОШ = 3,6; ДИ [1,8; 7,4];  $p = 0,05$ ). При этом у 18,2% больных имелась ЭГЛЖ и лишь у 4,3% — КГЛЖ. Концентрическое ремоделирование отмечено у 7,4% больных.

Частота ГЛЖ увеличивалась с возрастом, и характер этой зависимости отличался в группах мужчин и женщин. Была выявлена статистически значимая корреляция между значением ИМЛЖ и возрастом в общей выборке ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,0007$ ); однако она обусловлена сильно значимой корреляцией среди женщин ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,0002$ ), в то время как у мужчин она статистически незначима ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,58$ ). Более детальное изучение зависимости ИМЛЖ от возраста показало, что эта зависимость нелинейна, с возрастом растет вариабельность ИМЛЖ. Изучение этой зависимости с помощью нелинейного регрессионного анализа показало, что существует довольно четкая возрастная граница — 44 года, до которой ИМЛЖ практически не увеличивается, а после нее довольно резко возрастает более чем на  $10 \text{ г/м}^2$ . У женщин этот рост существенно заметнее: если до 44 лет ИМЛЖ составляет в среднем  $90 \pm 20 \text{ г/м}^2$ , то после он равен в среднем  $105 \pm 25 \text{ г/м}^2$ . При этом доля больных с ГЛЖ возрастает с 11 до 36% (ОШ = 4,4; ДИ [2,1; 9,1]  $p = 0,0002$ ). У мужчин рост также происходит, с  $117 \pm 27 \text{ г/м}^2$  до  $124 \pm 36 \text{ г/м}^2$ , но из-за большей вариабельности ИМЛЖ (и их меньшей численности) он статистически незначим и доля ГЛЖ не меняется и равна 40% ( $p = 0,63$ ). В целом по группе были получены изменения среднего ИМЛЖ с  $95 \pm 23 \text{ г/м}^2$  до  $108 \pm 27 \text{ г/м}^2$ .

Еще одним фактором, по нашим данным, влияющим на ГЛЖ, является ФП, наличие которой статистически связано как с наличием ГЛЖ (коэффици-

енты корреляции Кендалла и Спирмана равны 0,27,  $p < 0,001$ ), так и с ее выраженностью (с ИМЛЖ): (ИМЛЖ у пациентов без ФП равен  $97 \pm 22$  г/м<sup>2</sup>, а у пациентов с ФП —  $124 \pm 32$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

Вопрос о влиянии СТ на развитие ГЛЖ остается дискуссионным. Б. Бионди и соавторы (2002) [15] продемонстрировали связь между уровнем ТТГ и ГЛЖ, отметив увеличение массы ЛЖ с развитием ГЛЖ при снижении ТТГ ниже нормы (0,1 мМЕ/л). В то же время в исследовании Shapiro L. С. и соавторов [78] при большей длительности СТ ( $9,2 \pm 5,4$  года) и более выраженной супрессии ТТГ — 0,001 мМЕ/л у лиц с экзогенным СТ (средний возраст  $45 \pm 10$  лет; 27–63) не было обнаружено развития ГЛЖ. В упомянутой работе Biondi В. и соавторов [15], в сопоставимой по возрасту ( $43 \pm 9$  лет; 27–69) группе больных с эндогенным СТ, имевших менее выраженную супрессию ТТГ (0,15 мМЕ/л) и меньшую длительность СТ (6 месяцев), авторы выявляли достоверное увеличение ИМЛЖ выше нормы ( $162 \pm 24$  г/м<sup>2</sup>, группа на 80% представлена женщинами). В то же время в другой своей работе В. Biondi и соавторы [14] показали положительную корреляцию между ИМЖ и продолжительностью приема и дозировкой левотироксина при экзогенном СТ. Еще в одном исследовании [23] анализировались механизмы развития ГЛЖ при явном и субклиническом ТТ и было отмечено, что СТ приводит к развитию ГЛЖ, сопоставимой по степени выраженности с той, что развивается при явном ТТ. Однако, в отличие от явного ТТ ГЛЖ при СТ развивается на фоне нормальной ЧСС, АД и систолической функции ЛЖ. Это было расценено авторами, как прямой трофический эффект ТГ на миокард.

Мы также обследовали группу больных с СТ (110 человек) различного генеза (ятрогенный 50 человек (5 мужчин, 45 женщин), аутоиммунный (субклиническая болезнь Грейвса) 35 человек (4 мужчины и 31 женщина) и неиммунный (претоксическая аденома щитовидной железы) 25 человек (2 мужчин и 23 женщины) и 27 здоровых добровольцев [1], сопоставимых по возрасту и гендерному составу (3 мужчин и 24 женщины). Средний ИМЛЖ у больных СТ был достоверно выше, чем у здорового контроля ( $p < 0,005$ ). Также достоверно больше, чем у здорового контроля, во всех группах больных СТ были абсолютные и относительные толщины стенок миокарда, давление в легочной артерии, время изоволюмического расслабления (ВИР). Частота ГЛЖ в группе составила 39% (43 человека) (у 45,5% мужчин и 38,4% женщин). При этом значительных различий в зависимости от генеза СТ выявлено не было. ГЛЖ была выявлена в 18 случаях ЯСТ (36%), а из пациентов с эндогенным СТ ГЛЖ имели — 14 из 35 больных, СТ аутоиммунного генеза (40%) и 11 из 25 больных неиммунным СТ (44%). Длительность

СТ и его генез не оказывали существенного влияния на ЭхоКГ параметры у обследованных больных. Мужской пол как и при явном ТТ являлся неблагоприятным фактором, т. к. между ним и частотой возникновения ГЛЖ ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,01$ ) имелась положительная корреляция.

Также нами была отмечена значимая положительная корреляция между возрастом обследованных и как абсолютными толщинами стенок — задняя стенка ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,0001$ ), межжелудочковая перегородка ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,0001$ ), так и относительной — ОТС ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,0001$ ), ИМЛЖ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,001$ ) и частотой развития ГЛЖ ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,0005$ ). Уровень АД также вносит вклад в развитие данных изменений. Это подтверждается наличием положительных корреляционных связей между АД и абсолютными (ЗСЛЖ  $r = 0,44$ ,  $p = 0,0001$ , МЖП  $r = 0,46$ ,  $p = 0,0001$ , для систолического АД(сАД), ЗСЛЖ  $r = 0,39$ ,  $p = 0,005$  и МЖП  $r = 0,37$ ,  $p = 0,005$  для диастолического АД) и относительными толщинами стенок (ОТС  $r = 0,35$ ,  $p = 0,005$  для сАД), ИМЛЖ ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,0001$  для сАД), частотой ГЛЖ ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,0001$  для сАД). Особенностью нашего исследования явилось то, что мы впервые отметили наличие ЛГ при СТ. Давление в легочной артерии (ДЛА) удалось оценить у 37 больных ЯСТ, 28 человек с ЭАСТ и 16 пациентов с ЭНСТ, при этом оно было повышено (более 35 мм рт. ст.) в 29,6% случаев: у 10 больных ЯСТ (19,2%), 8 больных ЭАСТ (28,6%), 6 больных ЭНСТ (37,5%), то есть самая высокая частота ЛГ была у больных ЭНСТ. Уровень ТЗ и степень супрессии ТТГ оказывали наибольшее воздействие на ДЛА. Так, между уровнем ТЗсв и ДЛА имелась выраженная положительная корреляция ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), а между уровнем ТТГ и ДЛА имелась значимая отрицательная корреляция ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,005$ ). Вероятно, наибольшая частота повышения давления в легочной артерии при неиммунном эндогенном СТ объясняется наиболее высоким уровнем ТЗ при этом варианте СТ.

Подводя итог, можно отметить, что ведущее значение для развития и сохранения основных проявлений ТКМП (дилатации ЛП, ФП, ГЛЖ, СН) имеют длительность тиреотоксикоза, пол пациента (мужской) и возраст.

#### 4. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКЦИИ РАЗВИТИЯ ТКМП И ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ РИСКА ЕЕ РАЗВИТИЯ

Приведенный выше анализ показал, что выбор лечебной тактики у больных ТТ должен осуществляться с учетом тех факторов, которые влияют на

развитие и сохранение ТКМП, так как формирование стойких и значимых изменений со стороны сердца способно оказать негативное влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

В настоящее время Европейские рекомендации по лечению ДТЗ предлагают следующую тактику: в течение 18 месяцев консервативное лечение тиреостатиками, затем, в случае наступления ремиссии, отмена терапии, а при отсутствии ремиссии — радикальное лечение.

Между тем, все авторы сходятся во мнении о том, что по мере увеличения длительности ТТ и возраста пациента ухудшается сердечно-сосудистый прогноз. В проведенном нами исследовании [5], уточнено, что длительность ТТ у женщин без ГЛЖ имела медиану 10 мес и квартили (6; 16), как и у мужчин — 10 и (6; 15), в то время как у женщин с ГЛЖ медиана 20 мес и квартили (9; 40)  $p = 0,006$ , у мужчин — 19 и (12; 30),  $p = 0,09$ . Соответственно, риск развития ГЛЖ не существенен при длительности ТТ до 10 мес. и становится значимым при большей длительности. Кроме того, риск развития ГЛЖ значимо увеличивался у женщин старше 44 лет, а у мужчин был значим в любом возрасте. Представляется целесообразным учитывать эти моменты при выборе лечебной тактики и рекомендовать более раннее радикальное лечение (через 8–10 месяцев терапии) у мужчин и женщин старше 44 лет. Кроме того, наличие ГЛЖ у пациента с впервые выявленным ТТ, с высокой вероятностью свидетельствует о том, что заболевание длительно не было диагностировано и общая длительность ТТ, видимо уже превышает указанный период. Таким пациентам также должно быть рекомендовано ранее радикальное лечение. Еще одним фактором, усугубляющим сердечно-сосудистый риск является развитие систолической гипертензии, которая также должна явиться основанием для рекомендации раннего радикального лечения.

## 5. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТКМП И ПЕРСПЕКТИВЫ

Как уже было отмечено выше, долгое время ГЛЖ при ТКМП считалась обратимой. На животных моделях с экспериментальной ГЛЖ, индуцируемой тироксином, полная нормализация массы миокарда происходила после восстановления эутиреоза [19, 28]. У людей с тиреотоксикозом, Nixon и др. [64] и Ching [23] также отмечали существенное сокращение МЛЖ после достижения эутиреоза. Однако более долговременные исследования показали отсутствие изменений ИМЛЖ при терапии тиамазолом и нормализации функции щитовидной железы

(Merillon и соавторы [60], Makaruk и соавторы [53]). Это поднимает вопрос относительно потенциальной причины наблюдаемого постоянства увеличенного ИМЛЖ. Результаты исследования Marcisz [56] продемонстрировали, что даже после достижения эутиреоза, работа сердца, сердечный выброс и систолическое АД не достигали уровней, фиксированных у здорового контроля. Это может быть следствием того, что под воздействием избытка ТГ увеличивается экспрессия ряда генов, ответственных, в частности, за синтез сократительных белков и бета1-адренорецепторов. Обратная динамика этих изменений видимо требует значительных временных интервалов и вряд ли носит полный характер.

Роль бета-адренергической активности изучается многие годы. В ранних работах [27] был продемонстрирован положительный эффект бета-адренергической блокады в плане предотвращения ГЛЖ при лечении ТГ у животных. Однако в других исследованиях [13, 39] того же периода времени этот факт не подтвердился. В последние годы возросло количество работ, анализирующих роль ренин-ангиотензиновой системы в формировании ГЛЖ при ТТ и возможность использования ИАПФ в ее профилактике и лечении. Все доступные анализу исследования на эту тему были выполнены на животных [28, 49, 87]. Учитывая, что ГЛЖ является общепринятым показанием для назначения ИАПФ, мы провели небольшое рандомизированное исследование [2, 11], оценив роль лечения ИАПФ при тиреотоксикозе у людей. Полученные данные продемонстрировали более выраженную положительную динамику как ГЛЖ, так и ДЛП у пациентов, получавших ИАПФ, но, тем не менее, полностью устранить проявления ТКМП не удалось.

Таким образом, в исследованиях последних лет продемонстрирован высокий риск сохранения как ГЛЖ, так и ДЛП с ФП при большой длительности ТТ и/или у пожилых пациентов. Этот риск оставался значимым и при восстановлении эутиреоза на консервативной тиреостатической терапии. Терапия  $\beta$ -блокаторами и ИАПФ позволяет улучшить обратную динамику этих проявлений, но не устранить их полностью. Соответственно, важной мерой их профилактики должно стать ранее радикальное лечение пациентов групп высокого риска (мужчины, женщины старше 44 лет, пациенты с систолической АГ).

Важной проблемой остается подход к лечению пациентов с поздним диагнозом ТТ. В этой когорте высока вероятность уже при постановке диагноза выявлять различные проявления ТКМП. Эти пациенты, вероятно, должны стать кандидатами на радикальное лечение сразу после устранения тиреотоксикоза.

**Литература**

1. *Бабенко А. Ю.* Влияние субклинического тиреотоксикоза различного генеза на сердечно-сосудистую систему // Учен. записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2006. Т. 13, №4. С. 65–69.
2. *Бабенко А. Ю.* Тиреотоксическая кардиомиопатия – новая мишень для ИАПФ? // Некоронарогенные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики. Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2006.
3. *Бабенко А. Ю.* Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе, его влияние на жизненный прогноз // Артер. гипертензия. 2007. Т. 13, № 1. С. 14–21.
4. *Бабенко А. Ю.* Характер геометрии сердца при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. Медицина. 2008. №4. С. 40–46.
5. *Бабенко А. Ю., Солнцев В. Н., Гринева Е. Н.* Анализ вклада различных факторов в развитие и характер ремоделирования левого желудочка при тиреотоксикозе // Артер. гипертензия. 2011. Т. 2 (в печати)
6. *Коноплева Л. Ф.* Вопросы легочной гипертензии. Здоровье Украины. 2005. Он-лайн.
7. *Левина Л. Н.* Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
8. *Акрап Т., Peschard S., Brinkane A. H. et al.* Right heart failure caused by thiamine deficiency (cardiac beriberi) // Presse Med. 2000. Vol. 29, №5. P. 240–241.
9. *Armigliato M., Paolini R., Aggio S. et al.* Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study // Angiology. 2006. Vol. 57, №5. P. 600–606.
10. *Auer J., Scheibner P., Mische T. et al.* Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // Amer. Heart J. 2001. Vol. 142. P. 838–842.
11. *Babenko A. Y., Vahrameeva N. V., Grineva E. N.* Effect of inhibitors converting enzyme on echocardiography parameters at a thyrotoxicosis // Annual meeting ETA. Napoly, 2006. Poster N31.
12. *Barst R. J., Loyd J. E.* Genetics and immunogenetic aspects of primary pulmonary hypertension // Chest. 1998. Vol. 114. P. 231–236.
13. *Bedotto J. B., Gay R. G., Graham S. D. et al.* Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and beta adrenoceptor blockade // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989. Vol. 248, N2. P. 632–636.
14. *Biondi B., Fazio S., Carella C. et al.* Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. V. 77. P. 334–338.
15. *Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G., Fazio S.* Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 968–974.
16. *Biondi B., Palmieri E. A., Fazio S. et al.* Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4701–4705.
17. *Biondi B., Fazio S., Palmieri E. A. et al.* Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function // Cardiologia. 1999. Vol. 44. P. 443–449.
18. *Brauman A., Algom M., Gilboa Y. et al.* Mitral valve prolapse in hyperthyroidism of two different origins // Brit. Heart J. 1985. Vol. 53. P. 374–377.
19. *Burggraaf J., Tulen J. H. M., Lalezari S. et al.* Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. Aq6T // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 281. P. P190–195.
20. *Cacciatori V., Bellavere F., Pezzarossa A. et al.* Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2828–2835.
21. *Cappola A. R., Fried L. P., Arnold A. M. et al.* Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 1033–1041.
22. *Casale P. N., Devereux R. B., Milner M. et al.* Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men // Ann. Intern. Med. 1986. Vol. 105. P. 173–178.
23. *Ching G. W., Franklyn J. A., Stallard T. J. et al.* Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // Heart. 1996. Vol. 75. P. 363–368.
24. *Chu J. W., Kao P. N., Faul J. L., Doyle R. L.* FCCP High Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Pulmonary Arterial Hypertension // Chest. 2002. Vol. 122. P. 1668–1673.
25. *Coleman P. S., Parmacek M. S., Lesch M., Samarel A. M.* Protein synthesis and degradation during regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy // J. Mol. Cell Cardiol. 1989. Vol. 21. P. 911–925.
26. *De Simone G.* Concentric or Eccentric Hypertrophy: How Clinically Relevant Is the Difference? // Hypertens. 2004. Vol. 43, N4. P. 714–715.
27. *Dillmann W.* Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart // Amer. J. Med. 1990. Vol. 88. P. 626–630.
28. *Dolomatov S. I., Gozhenko A. I., Larina I. M. et al.* Effect of sodium-rich diet and captopril on the functional state of kidney in rats with experimental hyperthyreosis // Eksp. Klin. Farmakol. 2005. Vol. 68, N5. P. 26–28.
29. *Donatelli M., Assennato P., Abbadi V. et al.* Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study // Int. J. Cardiol. 2003. Vol. 90. P. 159–164.
30. *Dorr M., Wolff B., Robinson D. M. et al.* The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005, Vol. 90. P. 673–677.
31. *Dougherty M. J., Craige E.* Apathetic hyperthyroidism presenting as tricuspid regurgitation // Chest. 1973. Vol. 63. P. 767–772.
32. *Dunn M., Alexander J., de Silva R., Hildner F.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation // Chest. 1989. Vol. 95, Suppl. 2. P. 118S127S.
33. *Flynn R. W. V., MacDonald T. M., Jung R. T. et al.* Mortality and Vascular Outcomes in Patients Treated for Thyroid Dysfunction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N6. P. 2159–2164.
34. *Forfar J. C., Muir A. L., Sawyers S. A., Toft A. D.* Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 307. P. 1165–1170.
35. *Forfar J. C., Feek C. M., Miller H. C. et al.* Atrial fibrillation and isolated suppression of the pituitary-thyroid axis: response to specific antithyroid therapy // Int. J. Cardiol. 1981. Vol. 1. P. 43–48.
36. *Franklyn J. A., Sheppard M. C., Maisonneuve P.* Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism // JAMA. 2005. Vol. 294, N 1. P. 71–80.
37. *Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L.* Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. P. 1675–1678.
38. *Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K. et al.* Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease // Cardiology. 1989. Vol. 76, N 1. P. 10–17.
39. *Gerdes A. M., Moore J. A., Bishop S. P.* Failure of propranolol to prevent chronic hyperthyroid induced cardiac hy-

- peritrophy and multifocal cellular necrosis in the rat // *Can. J. Cardiol.* 1985. Vol. 1, N5. P.340–345.
40. *Goland S., Shimoni S., Kracoff O.* Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis // *Heart.* 1999. Vol. 81. P.444–445.
  41. *Golf S., Lovstad R., Hansson V.* Beta-adrenoceptor density and relative number of beta-adrenoceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ventricular, and right ventricular myocardium // *Cardiovasc. Res.* 1985. Vol. 19. P.636–641.
  42. *Kao P. N., Chu J. W., Faul J. L. et al.* FCCP High Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Pulmonary Arterial Hypertension // *Chest.* 2002. Vol. 122. V. 1668–1673.
  43. *Kahaly G.* Graves' disease and mitral valve prolapse // *JAMA.* 1987. Vol. 257. P.22–28.
  44. *Kahaly G. J., Nieswandt J., Mohr-Kahaly S.* Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly // *Thyroid.* 1998. Vol. 8. P.1165–1169.
  45. *Kiss E., Jakab G., Kranias E., Edes I.* Thyroid hormone induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum calcium transport and myocardial relaxation // *Circ. Res.* 1994. Vol. 75. P.245–251.
  46. *Klein I., Levey G. S.* The cardiovascular system in thyrotoxicosis // *The thyroid, 8th ed. / Ed. by L. E. Braverman, R. D. Utiger.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000. P.596–604.
  47. *Klein I., Ojamaa K.* Thyroid hormone and cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 344, N7. P.501–509.
  48. *Klein I., Danzi S.* Thyroid Disease and the Heart // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P.1725–1735.
  49. *Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y. et al.* Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy // *J. Endocrinology.* 1999. Vol. 160, N1. P.43–47.
  50. *Ladenson P. W.* Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P.332–333.
  51. *Laragh J. H., Sealey J. E.* Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT // *Amer. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16. P.407–415.
  52. *Limas C., Limas C. J.* Influence of thyroid status on intracellular distribution of cardiac adrenoceptors // *Circ. Res.* 1987. Vol. 61. P.824–828.
  53. *Makaruk B., Sodolski W., Hanzlik J., Mosiewicz J.* Changes of echocardiographic indices of the left cardiac ventricle systolic function during thyrostatic therapy // *Polish J. Endocrinol.* 1998. Vol. 49. P.307–312.
  54. *Manger J. A., Clark W., Allenby P.* Congestive heart failure and sudden death in a young woman with thyrotoxicosis // *West J. Med.* 1988. Vol. 149. P.86–91.
  55. *Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E. J.* Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy // *Amer. J. Hypertens.* 2001. Vol. 14. P.995–1002.
  56. *Marcisz C., Jonderko G., Wróblewski T. et al.* Left ventricular mass in patients with hyperthyroidism // *Med. Sci. Monit.* 2006. Vol. 12, N11. P.481–486.
  57. *Marvisi M., Zambrelli P., Brianti M. et al.* Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy // *Eur. J. Intern. Med.* 2006. Vol. 17. P.267–271.
  58. *Menzel T., Wagner S., Kramm T. et al.* Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy // *Chest.* 2000. Vol. 118. P.897–903.
  59. *Mercé J., Ferrás S., Oltra C. et al.* Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study // *Amer. J. Med.* 2005. Vol. 118. P.126–131.
  60. *Merillon J. P., Passa Ph., Chastre J. et al.* Left ventricular function and hyperthyroidism // *Brit. Heart J.* 1981. Vol. 46. P.137–143.
  61. *Mier A., Brophy C., Wass J. A. H. et al.* Reversible respiratory muscle weakness in hyperthyroidism // *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1989. Vol. 139. P.529–533.
  62. *Nakazawa H., Lythall D. A., Noh J. et al.* Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P.327–333.
  63. *Nakchbandi I. A., Wirth J. A., Inzucchi S. E.* Pulmonary Hypertension Caused by Graves' Thyrotoxicosis\* Normal Pulmonary Hemodynamics Restored by 131I Treatment // *Chest.* 1999. Vol. 116. P.1483–1485.
  64. *Nixon J. V., Anderson R. J., Cohen M. L.* Alterations in left ventricular mass and performance in patients treated effectively for thyrotoxicosis. A comparative echocardiographic study // *Amer. J. Med.* 1979. Vol. 67, N2. P.268–276.
  65. *Nordyke R. A., Gilbert F. I., Harada A. S.* Graves' disease: influence of age on clinical findings // *Arch. Intern. Med.* 1988. Vol. 148. P.626–631.
  66. *Ojamaa K., Sabet A., Kenessey A. et al.* Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific // *Endocrinology.* 1999. Vol. 140. P.3170–3176.
  67. *Osman F., Gammage M. D., Sheppard M. C., Franklyn J. A.* Cardiac Dysrhythmias and Thyroid Dysfunction — The Hidden Menace? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 87, N3. P.963–967.
  68. *Osman F., Daykin J., Sheppard M. et al.* Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis: the explanation for excess vascular mortality // *J. Endocrinol.* 2000. Vol. 164. P.321.
  69. *Palmieri E. A., Fazio S., Palmieri V. et al.* Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150. P.757–762.
  70. *Paran Y., Nimrod A., Goldin Y., Justo D.* Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis // *Resuscitation.* 2006. Vol. 69. P.339–341.
  71. *Parle J., Maisonneuve P., Sheppard M. et al.* A single low serum thyrotrophin (TSH) concentration predicts increased all-cause and cardiovascular mortality in older persons in the community: a 10-year cohort study // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P.861–865.
  72. *Petersen P., Hansen J.* Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation // *Stroke.* 1988. Vol. 19. P.15–21.
  73. *Presti C. F., Hart R. G.* Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited // *Amer. Heart J.* 1989. Vol. 117. P.976–977.
  74. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies // *Circulation.* 1996. Vol. 93. P.841–842.
  75. *Rubin L. J., Badesch D. B.* Thyrotoxicosis as a Risk Factor for Pulmonary Arterial Hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144, N3. P.222–223.
  76. *Sandier G., Wilson G. M.* The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: a review of 150 patients treated with I131 // *Quart. J. Med.* 1959. Vol. 28. P.347–352.
  77. *Sawin C. T., Castelli W. P., Hershman J. M. et al.* The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* 1985. Vol. 145. P.13861388.
  78. *Shapiro L. E., Sievert R., Ong L. et al.* Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of l-thyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P.2592–2595.
  79. *Sheu J.-J., Kang J.-H., Lin H.-C., Lin H.-C.* Hyperthyroidism and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults // *Stroke.* 2010. Vol. 41. P.961–966.

80. *Siu C.-W., Yeung C.-Y., Lau C.-P. et al.* Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // *Heart*. 2007. Vol. 93. P.483–487.
81. *Soh M. C., Croxson M.* Fatal thyrotoxic cardiomyopathy in a young man // *Brit. Med. J.* 2008. Vol. 337. P. 531.
82. *Tenerz A., Forberg R., Jansson R.* Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228. V.229–233.
83. *Toft A. D., Boon N. A.* Thyroid disease and the heart // *Heart*. 2000. Vol. 84. P.455-460.
84. *Trivalle C., Doucet J., Chassagne P. et al.* Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1996. Vol. 44. P.50.
85. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al.* The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community // *Thyroid*. 1996. Vol. 6. P. 155–160.
86. *Vanderpump M. P.* Cardiovascular and Cancer Mortality after Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, N6. P. 2033–2035.
87. *Vargas F., Moreno J. M., Rodríguez-Gómez I. et al.* Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // *Eur. J. Endocrinol.* 1996. Vol. 154, N2. P. 197–212.
88. *Whitner T. E., Hudson C. J., Smith T. D., Littmann L.* Hyperthyroidism. Presenting as Isolated Tricuspid Regurgitation and Right Heart Failure // *Tex. Heart Inst. J.* 2005. Vol. 32, N2. P.244–245.
89. *Woeber K. A.* Thyrotoxicosis and the heart // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 94–98.
90. *Yanai-Landau H., Amital H., Bar-Dayana Y. et al.* Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension // *Pathobiology*. 1995. Vol. 63, N2. P. 71–75.
91. *Yung C., Siu C.-W., Zhang X.-H. et al.* Hemodynamic Changes in Hyperthyroidism-Related Pulmonary Hypertension: A Prospective Echocardiographic Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 92, N5. P. 1736–1742.

**THYREOTOXIC CARDIOMYOPATHY: THE FACTORS OF RISK AND PREDICTORS OF DEVELOPMENT**

*Babenko A. Y.*

◆ Summary: The mechanisms of thyroid hormones (TH) action on the myocardium and basic clinical manifestations of thyrotoxic cardiomyopathy (TCMP) are described. The introduction into the concept of TCMP and analysis of incidence of the most common different manifestations of TCMP and factors contributing to the development of TCMP are presented. The reversibility of TCMP development and factors determining it are discussed. The value of TCMP for life quality and prediction for other diseases of treated patients is described. The measures aimed to prevention of TCMP development, modern approaches to the treatment of it as well as algorithm for medical tactics are considered.

◆ Key words: thyrotoxicosis; thyrotoxic cardiomyopathy; mechanisms of thyroid hormones action on the myocardium.

◆ Информация об авторах

*Бабенко Алина Юрьевна* — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ осложнений диабета Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова МЗиСР РФ, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, 15.  
E-mail: [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru).

*Babenko Alina Iurievna* — PhD (Endocrinology), Chief, Laboratory of diabetes complications. V. A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, Ministry of Public Health and Social Development, St.Petersburg, Parkhomenko street, 15.  
E-mail: [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru).