

**МЕДИЦИНА****MEDICINE**

УДК 616.441-006.6-085.357:616.15

Поступило в редакцию 31.10.2016

Received 31.10.2016

**Т. А. Митюкова<sup>1</sup>, Ж. А. Безлер<sup>2</sup>, Т. А. Леонова<sup>3</sup>, С. Б. Кохан<sup>1</sup>, Е. Б. Лузина<sup>1</sup>, О. Е. Полулях<sup>1</sup>***<sup>1</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь**<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь**<sup>3</sup>Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь***ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ФОРМИРОВАНИЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ,  
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ СУПРЕССИВНЫМИ ДОЗАМИ ЛЕВОТИРОКСИНА***(Представлено членом-корреспондентом И. В. Залуцким)*

Одной из важнейших проблем длительного мониторинга пациентов, прооперированных по поводу карциномы щитовидной железы и получающих супрессивную терапию левотироксином, является профилактика побочных влияний лечения на сердечно-сосудистую систему. Цель работы – выявить особенности формирования симптомов и признаков болезней системы кровообращения, а также отклонений сердечного ритма у молодых пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином более 10 лет, в зависимости от их индекса массы тела. Изучены сдвиги показателей variability сердечного ритма у пациентов с тахикардией и повышенным артериальным давлением. Показано, что у пациентов с нормальной и избыточной массой тела существуют альтернативные тенденции в изменениях сердечного ритма и формировании болезней системы кровообращения. Пациенты, имеющие избыточную массу тела, являются группой риска по развитию артериальной гипертензии при снижении variability сердечного ритма и повышении индекса централизации, а также тонуса симпатической вегетативной нервной системы за пределы нормы. Пациенты с нормальной массой тела, имеющие повышенную variability сердечного ритма, являются группой риска по развитию тахикардии и аритмии.

*Ключевые слова:* супрессивная терапия левотироксином, болезни системы кровообращения, variability сердечного ритма, избыточная и нормальная масса тела.

**T. A. Mityukova<sup>1</sup>, Zh. A. Bezler<sup>2</sup>, T. A. Leonova<sup>3</sup>, S. B. Kohan<sup>1</sup>, E. B. Luzina<sup>1</sup>, O. E. Poluljah<sup>1</sup>***<sup>1</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus**<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus**<sup>3</sup>Minsk City Clinical Oncologic Dispensary, Minsk, Republic of Belarus***BODY MASS INDEX AND THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY  
IN PATIENTS TREATED WITH SUPPRESSIVE DOSES OF LEVOTHYROXINE***(Communicated by Corresponding Member I. V. Zalutsky)*

One of the most important problems of a long monitoring of the patients operated for thyroid carcinoma and receiving suppressive therapy with levothyroxine is the prevention of the adverse effects of treatment on the cardiovascular system. The purpose of the work is to identify the features of formation of symptoms and signs of cardiovascular diseases, as well as heart rhythm abnormalities in young patients receiving suppressive therapy with levothyroxine depending on their body mass index (BMI). Changes in the heart rate variability in patients with tachycardia and high blood pressure are studied. It is shown that patients with normal and overweight have alternative tendencies in the changes of heart rate and the formation of cardiovascular diseases.

*Keywords:* suppressive levothyroxine therapy, cardiovascular diseases, heart rate variability, overweight.

**Введение.** Супрессивная терапия левотироксином для подавления роста тиреоидной карциномы в настоящее время является общепринятым компонентом комплексного лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) [1–4]. При длительном безрецидив-

ном течении злокачественного заболевания на первый план выходят побочные эффекты супрессивной терапии левотироксина, в частности, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее уязвимыми из которых являются синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, а также другие болезни системы кровообращения (БСК) [4]. Принимая во внимание молодой возраст пациентов, прооперированных по поводу ВДРЦЖ в первую декаду после Чернобыля, и длительный срок их лечения, крайне важно выявить факторы, определяющие индивидуальную чувствительность пациентов к проводимой терапии и их влияние на формирование сердечно-сосудистой патологии.

Предварительные исследования показали, что у молодых пациентов с ВДРЦЖ без ранее диагностированных БСК, при стаже лечения более 10 лет, с повышенной частотой отмечается тахикардия, а у части пациентов регистрируются симптомы метаболического синдрома. Учитывая высокую информативность анализа вариабельности сердечного ритма, этот подход был использован для выявления донозологических отклонений в регуляции сердечного ритма.

Цель работы – выявить особенности формирования симптомов и признаков БСК, а также донозологических отклонений сердечного ритма у молодых пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксина, в зависимости от их индекса массы тела.

**Материалы и методы исследования.** После заполнения анкеты «Информированное согласие» проводился осмотр врачом-эндокринологом, измерение антропометрических показателей (масса тела (кг), рост (см), окружность талии (ОТ, см)), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и артериального давления (АД, мм рт. ст.; Microlife (Швейцария)), определение гормонов тиреоидного статуса и биохимических показателей крови у всех обследованных лиц. В проекте участвовали 480 пациентов с ВДРЦЖ, из них была сформирована группа лиц репродуктивного возраста без ранее установленных диагнозов БСК и сопутствующей патологии с достигнутым целевым уровнем супрессии тиреотропного гормона – ТТГ < 0,5 мЕ/л, всего 279 чел.

На втором этапе методом рандомизации в группу углубленного обследования было отобрано 93 человека (73 женщины, 20 мужчин) из общего количества пациентов с достигнутым уровнем супрессии ТТГ < 0,5 мЕ/л. Возрастной интервал – 20–45 лет, средний возраст –  $30,99 \pm 0,49$  года. Пациенты получали супрессивную терапию левотироксина в средней дозе 2,66 мкг/кг массы тела в течение  $15,9 \pm 0,76$  года. В контрольную группу (50 чел.) вошли практически здоровые лица без отклонений в гормональном и биохимическом статусе: 36 женщин и 14 мужчин аналогичного возраста.

Электрокардиографическое обследование проводили с использованием программно-приборного обеспечения «Кардиовизор-06с» (ООО «Медицинские Компьютерные системы», Россия) и программного комплекса «Варикард» (ООО «Медицинские Компьютерные системы», Россия). Оценивали следующие показатели вариабельности сердечного ритма (BCP): стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN – standard deviation of all N–N intervals, норма 30–100 мс); квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD – square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R–R intervals, 20–20 мс); число аритмий (Narr, норма < 4); коэффициент вариации ( $CV = SDNN / M \times 100$ , где M – среднее значение интервалов R–R, норма 3–12); стресс-индекс, который определяется отношением высоты гистограммы распределения кардиоинтервалов к ее ширине и характеризует степень напряжения регуляторных систем организма ( $SI = stress\ index = A Mo \times 100 \% (2 Mo M x DMn)$ , норма 50–150); мощность высокочастотной составляющей спектра (HF – high frequency, норма 10–30 %); мощность низкочастотной составляющей (LF – low frequency, норма 15–45 %); показатель симпато-парасимпатического равновесия (LF/HF, норма 0,7–1,7); мощность очень медленных волн (VLF – very low frequency, норма 20–60 %); индекс централизации (IC – index of centralization,  $IC = (HF + LF) / VLF$ , норма 2–8). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Statistica 6, используя непараметрические методы. Для сравнительной оценки долей (частоты признаков, %) использовали критерий  $\chi^2$  с применением поправки Йейтса.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе обследования было показано, что количество пациентов с выраженной тахикардией (ЧСС > 90 уд/мин) составляет 9,7 %, а пациентов с повышенным АД (>140/90 мм рт. ст.) – 5,4 % от общей группы обследованных репродуктивного воз-

раста (279 чел.). Повышенная частота пульса (ЧСС > 80 уд/мин) среди пациентов составляла около 31 %, а среди лиц группы контроля такие значения практически отсутствовали. Лица с повышенным уровнем АД (АД > 130/85 мм рт. ст.) в группе с ВДРЦЖ составляли около 15 %, а в группе контроля соответствующего возраста – 2 %. Пациенты с повышенным АД, как правило, имели признаки метаболического синдрома, включая избыточную массу тела и увеличение ОТ за пределы нормы. Для них было характерно снижение ВСР (повышенная частота сниженных значений SDNN, RMSSD, выходящих за пределы нормы, и преобладание симпатического тонуса вегетативной регуляции – LF / HF > 1,6). Для пациентов с выраженной и умеренной тахикардией было характерно повышение variability сердечного ритма (повышение частоты высоких значений SDNN, RMSSD и Narr).

На этапе углубленного обследования пациенты без диагностированных БСК (93 чел.) и лица контрольной группы были разделены на две подгруппы: с нормальным ИМТ в пределах 18–25 кг/м<sup>2</sup> и повышенным ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>. Далее был проведен анализ частоты сниженных и повышенных значений показателей ВСР у практически здоровых лиц и пациентов целевой группы в зависимости от ИМТ (таблица).

**Частота сниженных и повышенных за пределы нормы показателей ВСР у лиц контрольной группы и у пациентов с ВДРЦЖ в зависимости от ИМТ, %**

**Frequency (%) of decreased and increased (elevated beyond the norm) indices of heart rate variability in the control group of patients and in patients with well-differentiated thyroid cancer depending on the body mass index**

| Показатель<br>Index | Контроль, ИМТ в норме,<br>Control, BMI in norm,<br>n = 34 | Контроль, ИМТ больше нормы,<br>Control, BMI more than the norm,<br>n = 16 | Пациенты, ИМТ в норме,<br>Patients, BMI in norm,<br>n = 66 | Пациенты, ИМТ больше нормы,<br>Patients, IBM BMI more than the<br>norm, n = 27 |
|---------------------|---|---|--|--|
| SDNN < 30 мс        | 8,8   | 6,3   | 3,0  | 29,6**   |
| SDNN > 100 мс       | 29,4  | 6,3   | 42,4   | 11,1**   |
| SDNN > 200 мс       | 14,7  | 6,3   | 33,0*  | 3,7**  |
| RMSSD < 20 мс       | 8,8   | 18,8  | 7,6  | 37,0**   |
| RMSSD < 15 мс       | 0   | 0   | 1,5  | 22,2**   |
| RMSSD > 50 мс       | 50,0  | 25,0  | 57,8   | 22,2**   |
| RMSSD > 100 мс      | 29,4  | 12,5  | 42,4   | 11,1**   |
| CV > 12 %           | 29,4  | 12,5  | 39,4   | 11,1**   |
| SI < 50             | 44,1  | 12,5**  | 53,0   | 18,5**   |
| SI > 150            | 20,6  | 37,5  | 21,2   | 44,4**   |
| IC < 2              | 67,6  | 75,0  | 77,3   | 48,1**   |
| Narr > 4            | 14,7  | 6,3   | 37,9   | 11,1**   |
| Narr > 8            | 5,9   | 6,3   | 25,8   | 3,7**  |
| LF / HF > 1,6       | 23,5  | 18,8  | 21,2   | 44,4**   |

Примечания: \* – достоверные отличия от контроля,  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверные отличия между подгруппами с различными ИМТ,  $p < 0,05$ .

Notes: \* – significant differences from the control,  $p < 0,05$ ; \*\* – significant differences between the subgroups with different BMI,  $p < 0,05$ .

Пациенты, получающие супрессивную терапию левотироксином и имеющие нормальную массу тела, отличались повышенной частотой (около 40 %) высоких значений SDNN, RMSSD, CV и Narr, а также сниженных значений SI (около 50 %) от пациентов с избыточной массой тела. Отмечена тенденция к нарастанию указанных показателей и по сравнению с подгруппой контроля с нормальной массой тела, а по частоте SDNN > 200 мс выявлено достоверное отличие от контроля. Суточное холтеровское мониторирование, проведенное С. Н. Артишевским [6] около 10 лет тому назад у пациентов с ВДРЦЖ молодого возраста, получающих супрессивную терапию левотироксином около 4 лет, показало повышенное количество предсердных экстрасистол (медиана 101,0 против 22,5 в контроле) и нарастание коэффициента LF / HF. Наши данные согласуются с исследованиями, проведенными ранее [6], и позволяют предположить, что зарегистрированные нами нарушения сердечного ритма (Narr) также являются предсердными экстрасистолами. Проведение корреляционного анализа по Спирмену показало положительную связь Narr

с такими показателями, как SDNN ( $r = 0,51$ ) и RMSSD ( $r = 0,57$ ), а также отрицательную корреляцию с SI ( $r = -0,43$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне длительной супрессивной терапии у молодых пациентов с нормальной массой тела развивается тенденция к нарастанию variability сердечного ритма и его парасимпатической составляющей, связанная с повышением количества нарушений сердечного ритма (предположительно предсердных экстрасистол) и со снижением вклада центрального контура регуляции, который, по-видимому, играет роль фактора, нормализующего сердечный ритм. Учитывая, что эти сдвиги аналогичны тем, которые регистрируются при выраженной тахикардии (ЧСС > 90 уд/мин), у всех пациентов с нормальной массой тела важно оценивать выходящие за пределы нормы (в сторону повышения) значения SDNN, RMSSD и CV, поскольку эти сдвиги могут указывать на повышенный риск развития тахикардии и аритмии.

У пациентов с избыточной массой тела регистрировались отклонения ВСР противоположного характера (таблица). У этих пациентов с высокой частотой наблюдались сниженные за пределы нормы значения SDNN (29,6 %), RMSSD (37,0 %) на фоне повышенных значений стресс-индекса (44,4 %) и симпатикотонии (44,4 %), что указывает на снижение variability сердечного ритма и доминирование симпатического отдела регуляции ВНС, являющиеся крайне неблагоприятными прогностическими показателями, характерными для артериальной гипертензии [7]. Следует отметить, что у практически здоровых лиц избыточная масса тела зачастую провоцирует некоторые сходные, но менее выраженные тенденции изменения параметров ВСР (тенденции к сниженным значениям RMSSD и к повышению SI), не достигающие статистической значимости (таблица). Таким образом, очевидно, что у пациентов, прооперированных по поводу ВДРЦЖ, с избыточной массой тела и ожирением, наблюдается негативное влияние длительной супрессивной терапии левотироксином в виде снижения ВСР и повышения риска развития артериальной гипертензии.

Проведенные исследования и данные литературы [6; 7] демонстрируют необходимость индивидуализированной оценки параметров ВСР с учетом ИМТ пациентов, так как это позволит выявлять неблагоприятные тенденции в изменениях сердечного ритма и риск развития БСК у пациентов, длительное время (более 10 лет) получающих лечение супрессивными дозами левотироксина.

#### **Выводы.**

1. Молодые пациенты, получающие комплексное лечение по поводу ВДРЦЖ более 10 лет, имеющие избыточную массу тела, являются группой риска по развитию артериальной гипертензии при наличии характерных изменений ВСР: снижение значений SDNN и RMSSD, а также повышение SI и LH / HF.

2. Пациенты с нормальной массой тела, имеющие повышенную ВСР (повышение SDNN, RMSSD и CV), являются группой риска по развитию тахикардии и аритмии. При выявлении вышеуказанных сдвигов необходимо полное кардиологическое обследование для уточнения наличия патологии сердечно-сосудистой системы.

#### **Список использованных источников**

1. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / D. S. Cooper [et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 1167–1214. doi:10.1089/thy.2009.0110.
2. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 54. – P. 787–803.
3. Румянцев, П. О. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы / П. О. Румянцев, С. В. Корнев, У. В. Румянцева // *Опухоли головы и шеи*. – 2013. – № 2. – С. 5–8.
4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск, 2012. – С. 440–451.
5. Иванов, Г. Г. Дисперсионное ЭКГ картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г. Г. Иванов, А. С. Сула. – М.: Техносфера, 2009. – 190 с.
6. Артишевский, С. Н. Вегетативная регуляция сердечного ритма у больных с патологией щитовидной железы на фоне супрессивной терапии L-тироксина: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06; 14.00.03 / С. Н. Артишевский; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология» Мин-ва здравоохран. Респ. Беларусь. – Минск, 2004. – 20 с.
7. Фролов, А. В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте / А. В. Фролов. – Минск, 2011. – 216 с.

## References

1. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R., Kloos R. T., Lee S. L., Mandel S. J., Mazzaferri E. L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S. I., Steward D. L., Tuttle R. M. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2009, vol. 19, pp. 1167–1214. doi:10.1089/thy.2009.0110.
2. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J. W. A., Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*, 2006, vol. 54, pp. 787–803. doi:10.1530/eje.1.02158.
3. Rumiantsev P. O., Kornev S. V., Rumiantseva U. V. Modern principles of levothyroxine therapy after operation of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* [Head and neck tumors (HNT)], 2013, no. 2, pp. 5–8. (in Russian)
4. Sukonko O. G., Krasny S. A. (eds.) *Algorithms of diagnosis and treatment of malignant neoplasms*. Minsk, Professional'nye izdaniia Publ., 2012, pp. 440–451. (in Russian)
5. Ivanov G. G., Sula A. S. *ECG dispersion mapping: theoretical fundamentals and clinical practice*. Moscow, Tekhnosfera Publ., 2009. 190 p. (in Russian)
6. Artishevsky S. N. *Vegetative regulation of the heart rhythm of patients with thyroid cancer on the background of suppressive therapy with L-thyroxine*. Minsk, 2004. 20 p.
7. Frolov A. V. *Control of adaptation mechanisms of the cardiac activity in hospital and sports*. Minsk, Poliprint, 2011. 216 p.

## Информация об авторах

*Митюкова Татьяна Алексеевна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

*Леонова Татьяна Авинировна* – канд. мед. наук, заведующая отделением, Минский городской клинический онкологический диспансер (ул. Академическая, 2, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: avinir@mail.ru.

*Безлер Жанна Анатольевна* – доцент, Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bezler@tut.by.

*Кохан Светлана Болеславовна* – науч. сотрудник, Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: Skohan1@yandex.ru.

*Лузина Евгения Борисовна* – мл. науч. сотрудник, Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: eva3008199@mail.ru.

*Полулях Ольга Евгеньевна* – науч. сотрудник, Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь).

## Для цитирования

Индекс массы тела и формирование сердечно-сосудистой патологии у пациентов, получающих лечение супрессивными дозами левотироксина / Т. А. Митюкова [и др.] // Докл. НАН Беларуси. – 2016. – Т. 60, № 6. – С. 98–102.

## Information about the author

*Mityukova Tatyana Alekseevna* – Ph. D. (Biology), Leading researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

*Leonova Tatyana Avinirovna* – Ph. D. (Medicine), Head of the Department, Minsk City Clinical Oncologic Dispensary (2, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: avinir@mail.ru.

*Bezler Zhanna Anatolyevna* – Assistant Professor, Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bezler@tut.by.

*Kohan Svetlana Boleslavovna* – Researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Skohan1@yandex.ru.

*Luzina Evgenia Borisovna* – Junior researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eva3008199@mail.ru.

*Polulyach Olga Evgenyevna* – Researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

## For citation

Mityukova T. A., Bezler Zh. A., Leonova T. A., Kohan S. B., Luzina E. B., Polulyach O. E. Body mass index and the formation of cardiovascular pathology in patients treated with suppressive doses of levothyroxine. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus], 2016, vol. 60, no. 6, pp. 98–102. (in Russian)