

Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом

Чесникова А. И.¹, Пашченко Е. В.², Терентьев В. П.¹, Куудинов В. И.¹

Цель. Оценить диагностическую значимость критериев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и изучить особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тиреотоксикозом.

Материал и методы. Обследовали 131 пациента в возрасте 45-65 лет, с ИБС, ХСН и/или тиреотоксикозом. Оценивали клиническое состояние больных и толерантность к физической нагрузке, определяли уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), выполняли Холтеровское мониторирование электрокардиограммы и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с доплерографией.

Результаты. У пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом чаще, чем у больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза, определялись нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия), более выраженный вегетативный дисбаланс с преобладанием активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Выявлен повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл) как у пациентов с ХСН, так и у пациентов с тиреотоксикозом, независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрация NT-proBNP у больных с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН превышала пороговое значение в 2,8 раза ($p=0,001$). Наиболее высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом обусловлен влиянием на его секрецию не только ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), но и гиперфункции щитовидной железы. Определено более высокое пороговое значение NT-proBNP (по результатам данного исследования — 556,4 пг/мл) для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом. При анализе параметров ЭхоКГ у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом выявлены достоверно более низкие значения линейных и объемных показателей ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ I типа в 100% случаев, промежуточный тип фракции выброса ЛЖ (48%), более частая встречаемость концентрической гипертрофии ЛЖ (84% случаев).

Заключение. Для диагностики СН у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом необходимо учитывать особенности клинической картины, показателей вариабельности сердечного ритма, ремоделирования ЛЖ, использовать более высокий пороговый уровень NT-proBNP.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз, вегетативный дисбаланс, пороговый уровень NT-proBNP, ремоделирование левого желудочка.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ГБУ РО Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Пашченко Е. В.* — врач-эндокринолог, приемное отделение, ORCID: 0000-0003-2754-3382, Терентьев В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-3607-5832, Куудинов В. И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-2132-988X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pashenkoekaterina@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 05.03.2019
Рецензия получена 19.04.2019
Принята к публикации 26.04.2019



Для цитирования: Чесникова А. И., Пашченко Е. В., Терентьев В. П., Куудинов В. И. Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):28-34
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-28-34

Clinical, pathogenetic, and diagnostic features of heart failure in patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis

Chesnikova A. I.¹, Pashchenko E. V.², Terentyev V. P.¹, Kudinov V. I.¹

Aim. To assess the diagnostic significance of chronic heart failure (CHF) criteria and to study the features of structural and functional remodeling of the left heart in patients with coronary artery disease (CAD) and thyrotoxicosis.

Material and methods. We examined 131 patients aged 45-65 years with CAD, CHF and/or thyrotoxicosis. The clinical state of patients, exercise tolerance, NT-proBNP level were evaluated. Holter ECG monitoring and Doppler echocardiography (echo) were performed.

Results. Heart rhythm disturbances (atrial fibrillation, sinus tachycardia, supraventricular extrasystole), more severe vegetative imbalance with sympathetic predominance in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis were determined more

often than in patients with CAD and CHF without thyrotoxicosis. Elevated levels of NT-proBNP (more than 125 pg/ml) were found in both patients with CHF and patients with thyrotoxicosis, regardless of the presence of cardiovascular disease. NT-proBNP levels in patients with CAD and thyrotoxicosis without CHF has exceeded the threshold value of 2,8 times ($p=0,001$). The highest level of NT-proBNP was found in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis. A higher threshold value of NT-proBNP (556,4 pg/ml according to the results of this study) in HFpEF and HFmrEF patients with CAD and thyrotoxicosis was determined. Analysis of echo parameters in patients with CAD, CHF and thyrotoxicosis revealed significantly lower values of linear and volumetric LV parameters, type I LV diastolic dysfunction

(100%), HFmrEF (48%), more frequent occurrence of LV concentric hypertrophy (84%).

Conclusion. For HF diagnosis in patients with CAD and thyrotoxicosis, it is necessary to take into account the clinical features, heart rate variability, LV remodeling, as well as to use a higher threshold level of NT-proBNP.

Key words: chronic heart failure, coronary artery disease, thyrotoxicosis, vegetative imbalance, threshold level of NT-proBNP, left ventricular remodeling.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Chesnikova A.I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Pashchenko E.V. ORCID: 0000-0003-2754-3382, Terentyev V.P. ORCID: 0000-0003-3607-5832, Kudinov V.I. ORCID: 0000-0002-2132-988X.

Received: 05.03.2019 **Revision Received:** 19.04.2019 **Accepted:** 26.04.2019

For citation: Chesnikova A.I., Pashchenko E.V., Terentyev V.P., Kudinov V.I. Clinical, pathogenetic, and diagnostic features of heart failure in patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):28–34. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-28-34

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации составляет 7-10%, причем в последние годы увеличивается число пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В связи с этим в современных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, помимо оценки клинических симптомов и признаков, выполнения эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), большое внимание уделяется определению концентрации натрийуретических пептидов (НУП) [1-6]. Вместе с тем, результаты ряда исследований указывают на то, что при повышенной секреции тиреоидных гормонов также отмечается увеличение концентрации натрийуретических пептидов (НУП). По имеющимся в доступной литературе данным нет единого мнения, повышается ли уровень НУП в ответ на структурно-функциональные изменения миокарда при гиперфункции щитовидной железы, или тиреоидные гормоны оказывают прямое стимулирующее действие на секрецию НУП [7-10]. Частота встречаемости тиреотоксикоза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных пожилого возраста определяет необходимость изучения особенностей диагностики сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов с гиперфункцией щитовидной железы [11].

Цель исследования: оценить диагностическую значимость критериев ХСН и изучить особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тиреотоксикозом.

Материал и методы

В открытое сравнительное клиническое исследование включили 131 пациента (средний возраст $58,3 \pm 5,6$ лет), которых распределили в 4 группы: основную — 30 пациентов с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II-III функционального класса (ФК) и 3 группы сравнения (1 группа — 35 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, без патологии щитовидной железы; 2 группа — 35 пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ; 3 группа — 31 пациент с тиреотоксикозом и ИБС, без

клинических симптомов и признаков ХСН). Группу контроля составили 15 человек без признаков ССЗ и патологии щитовидной железы. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Во 2, 3 и основную группы включили пациентов с манифестным тиреотоксикозом на фоне диффузного токсического зоба или узлового/многоузлового зоба с функциональной автономией. Все пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС, ХСН и тиреотоксикоза проводились в соответствии с современными рекомендациями [1, 2, 12, 13].

Для оценки клинических симптомов и признаков ХСН применяли шкалу оценки клинического состояния (ШОКС), толерантность к физической нагрузке оценивали по данным теста 6-минутной ходьбы (6MTX). Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью реагентов (Biomedica, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Дайнекс Технолоджис, США). Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) выполняли с использованием носимого восьмиканального кардиомонитора «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковом аппарате MyLab70 («Esaote», Италия) в В и М режимах, импульсно-волновом доплеровском режиме.

Все исследования были выполнены до назначения тиреостатической терапии.

Критерии исключения из исследования: гемодинамически значимые пороки сердца; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью <6 мес.; нестабильная стенокардия; тяжелая патология печени, почек; наличие искусственного водителя ритма; воспалительные и инфекционные заболевания; злокачественные новообразования; другие заболевания щитовидной железы, в том числе ятрогенный тиреотоксикоз.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (M±SD; Me [Q₁; Q₃])

Показатели	Группы сравнения			Основная группа
	1 группа	2 группа	3 группа	
Возраст, годы	57,6±2,73	45,4±3,5 [†]	59,12±3,14 [§]	59,23±3,81 [§]
Мужчины/женщины, %	42,9/57,1	37,1/62,9	41,9/58,1	43,3/56,7
ИМТ, кг/м ²	27,02 [25,4;28,8]	23,9 [22,3;27,1] [†]	27,0 [26,0;28,9] [§]	26,8 [26,4;29,2]
АГ, %	65,7	71,4	80,6	93,3
ЧСС, уд./мин	74,5 [71;76]	95 [90;104] [†]	96 [91;106] [†]	94 [89;102] [†]
Длительность АГ, годы	4,1±0,32	симптоматическая	3,16±0,64	4,28±0,53
Длительность ИБС, годы	5,6±0,68	-	4,28±0,92	5,4±1,1
Длительность тиреотоксикоза, мес.	-	2,62±0,36	2,69±0,25	6,8±0,47 [§]
ТТГ, мМЕ/л	2,13 [1,64;2,57]	0,01 [0,00;0,02] [†]	0,02 [0,01;0,02] [†]	0,01 [0,00;0,04] [†]
св.Т4, пмоль/л	12,8 [11,6;13,8]	35,8 [29,4;44,2] [†]	42,5 [37,3;56,7] [†]	41,2 [35,5;48,6] [†]
св.Т3, пмоль/л	3,85 [3,4;4,5]	12,45 [9,8;27,3] [†]	11,2 [9,8;13,6] [†]	15,2 [11,6;18,6] [†]

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p < 0,0085$); при сравнении попарно: [†] — $p < 0,05$ с 1-й группой, [§] — $p < 0,05$ со 2-й группой, ^{||} — $p < 0,05$ с 3-й группой.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, св.Т4 — свободный тироксин, св.Т3 — свободный трийодтиронин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Декларации. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Определяли при нормальном распределении количественных признаков — среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при ненормальном распределении — медиану и квартили (Me [LQ; UQ]). Проверку на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (%), сравнивали по критерию хи-квадрат Пирсона. Достоверность различий независимых величин между несколькими группами определяли по критерию Краскелла-Уоллиса, учитывая количество групп, достоверным считали $p < 0,0085$. Попарное сравнение групп выполняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Новое пороговое значение NT-proBNP рассчитывали с помощью ROC-анализа. Различия величин при попарном сравнении, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка клинических симптомов ХСН по шкале ШОКС не выявила достоверных различий между пациентами основной и 1 группы сравнения (с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы), однако толерантность к физической нагрузке у пациентов основной группы была достоверно ниже — на 15,4% ($p = 0,01$).

Анализ результатов ХМ ЭКГ показал, что у пациентов основной группы чаще, чем у больных 1 группы, выявлялись нарушения ритма сердца (НРС): фибрилляция предсердий (32% vs 20%, $p = 0,01$), синусовая тахикардия (36% vs 22%, $p = 0,01$), наджелудочковая экстрасистолия (31% vs 18%, соответственно, $p = 0,01$).

Наиболее высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки отмечена во 2 группе пациентов: на 43,2% выше, чем у пациентов основной группы ($p = 0,0002$), на 60,7% выше, чем у больных 1 группы ($p = 0,0001$) (табл. 2). У пациентов основной группы выявлено наименьшее значение медианы циркадного индекса (ЦИ), отсутствие значимого урежения ЧСС в ночные часы. Оценивая параметры вариабельности сердечного ритма (BCP), у пациентов основной группы выявили наиболее низкие значения временных показателей — SDNN, rMSSD, pNN50 ($p < 0,05$), наименьшее значение общей мощности спектра — TP ($p < 0,05$), особенно за счет снижения HF ($p < 0,05$), и наиболее высокое соотношение LF/HF по сравнению с результатом в 1, 2 и 3 группах сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении активности парасимпатического звена и гиперактивации симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС).

У пациентов основной группы установлены достоверные корреляционные связи: между уровнем св.Т4 и показателем HF, характеризующим снижение парасимпатической активности на фоне сопутствующего тиреотоксикоза ($r = -0,41$, $p = 0,045$); между уровнем NT-proBNP и данными ШОКС ($r = 0,39$; $p = 0,001$) и 6MTX ($r = -0,45$; $p = 0,001$).

Анализ параметров ЭхоКГ позволил выявить у пациентов основной группы достоверно более низкие значения линейных и объемных показателей ЛЖ

Таблица 2

Показатели ХМ ЭКГ у пациентов исследуемых групп (Me [Q₁;Q₃])

Показатели	Группа контроля	Группы сравнения			Основная группа
		1 группа	2 группа	3 группа	
Макс ЧСС сутки, (уд./мин)	102,5 [97,5;109]	98 [93;108]	157,5 [134;172] [†]	134 [118;156] ^{*†}	110 [92;142] ^{†§}
Макс ЧСС ночь, (уд./мин)	71 [68;74,5]	88 [82;94]	125 [106;132] ^{*†}	108 [100;113] ^{*†}	100 [86;115] ^{*§}
ЦИ	1,3 [1,3;1,3]	1,15 [1,1;1,18] [*]	1,2 [1,1;1,3]	1,18 [1,07;1,35] [*]	1,08 [1,03;1,16] ^{*§}
SDNN (мс)	150,5 [149;157]	124 [102;141] [*]	139,5 [132;149] ^{*†}	132 [128;138] [*]	105 [99;109] ^{*†§}
rMSSD (мс)	48,5 [46,5;54,0]	33 [26;38] [*]	32 [30;34] [*]	26 [24;28] ^{*§}	21 [19;23] ^{*†§}
pNN50 (%)	6,0 [4,0;9,0]	4,0 [3,0;5,0] [*]	8,0 [6,0;10,0] [†]	7,0 [4,0;9,0] [†]	2,0 [1,0;2,0] ^{*†§}
TP (мс ²)	2119,5 [2111,5;2126]	1656 [1637;1666] [*]	2150 [2129;2182] [†]	1783 [1773;1797] ^{*§}	1311 [1296;1352] ^{*†§}
VLF (мс ²)	795,5 [790;804]	1120 [1098;1139] [*]	958 [932;998] ^{*†}	893 [880; 903] ^{*†§}	893 [872;921] ^{*§}
LF (мс ²)	644 [635;651]	320 [304;342] [*]	832,5 [815; 848] ^{*†}	609 [597; 617] ^{†§}	332 [328;341] ^{*§}
HF (мс ²)	676,5 [664,5;685,5]	208 [194;221] [*]	358,5 [345;371] ^{*†}	282 [278; 287] ^{*§}	90 [88;93] ^{*†§}
LF/HF	1,0 [0,9; 1,0]	1,53 [1,51;1,61]	2,3 [2,2; 2,4] ^{*†}	2,16 [2,12; 2,2] ^{*†}	3,69 [3,53;3,76] ^{*†§}

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p<0,0085); при сравнении попарно: ^{*} — p<0,05 с группой контроля, [†] — p<0,05 с 1-й группой, [§] — p<0,05 со 2-й группой, ^{||} — p<0,05 с 3-й группой.

Сокращения: HF — мощность волн высокой частоты в диапазоне 0,15-0,40 Гц, LF — мощность волн низкой частоты в диапазоне 0,15-0,04 Гц, LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса, pNN50 — процент разницы между смежными NN интервалами, отличающимися более чем на 50 мс, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами, SDNN — стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN), TP — общая мощность спектра в диапазоне от 0 до 0,40 Гц, VLF — мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0,04-0,0033 Гц.

Таблица 3

Результаты ЭхоКГ исследования у пациентов исследуемых групп

Показатели	Группы сравнения			Основная группа
	1 группа	2 группа	3 группа	
ИКСО, мл/мин	43,65 [41,54;44,87]	20,42 [19,12;22,32] [†]	29,64 [27,25;32,96] ^{†§}	37,09 [35,21;40,47] ^{†§}
ИКДО, мл/мин	43,65 [41,54;44,87]	20,42 [19,12;22,32] [†]	29,64 [27,25;32,96] [†]	37,09 [35,21;40,47] ^{†§}
ИММЛЖ, г/м ²	171,01 [140,18;186,54]	104,81 [87,62;119,12] [†]	137,42 [122,87;151,38] ^{†§}	169,45 [154,87;188,82] [§]
ИОТС	0,45 [0,43;0,46]	0,41 [0,38;0,42] [†]	0,45 [0,42;0,45] [§]	0,47 [0,46;0,50] ^{†§}
НГЛЖ, %	-	46,7	3,8 [§]	-
КРЛЖ, %	-	30	11,5 [§]	-
КГЛЖ, %	70 [§]	13,3 [†]	73,1 [§]	84 ^{†§}
ЭГЛЖ, %	30 [§]	10 [†]	11,5 [†]	16 [†]
Е/А	0,72±0,02	1,21±0,01 [†]	0,98±0,01 ^{†§}	0,63±0,02 ^{†§}

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p<0,0085); при сравнении попарно: [†] — p<0,05 с 1-й группой, [§] — p<0,05 со 2-й группой, ^{||} — p<0,05 с 3-й группой.

Сокращения: ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, Е/А — отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТС — индекс относительной толщины стенки левого желудочка, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

(табл. 3). Так, у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом по сравнению с результатами пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы индекс конечного диастолического размера ЛЖ (ИКДР) был меньше на 10,9% (p=0,03), индексы конечного систолического (ИКСО) и диастолического (ИКДО) объемов ЛЖ — меньше на 15,03% (p=0,01) и 5,92% (p=0,03), соответственно. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп также представлены в таблице 3. Следует отметить, что у пациентов с ХСН (основной и 1 группы сравнения) выявлены два типа ремоделирования ЛЖ: концентрическая (КГЛЖ) и эксцентрическая (ЭГЛЖ) гипертрофия ЛЖ, причем

КГЛЖ достоверно чаще определялась в основной группе (84% vs 70%, p=0,03), а ЭГЛЖ — в 1 группе сравнения (16% vs 30%, p=0,01). Анализ показателей трансмитрального кровотока показал, что во 2 группе пациентов в 90% случаев определялась нормальная диастолическая функция ЛЖ, в 10% случаев — диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) I типа (замедление релаксации). У больных 3 группы ДДЛЖ I типа встречалась в 65,4% случаев. В основной группе в 100% случаев определялась ДДЛЖ I типа. В 1 группе ДДЛЖ I типа встречалась в 86,7% случаев, ДДЛЖ II типа (псевдонормализация) — в 10% случаев, ДДЛЖ III типа (рестриктивное расслабление) — в 3,3% случаев.

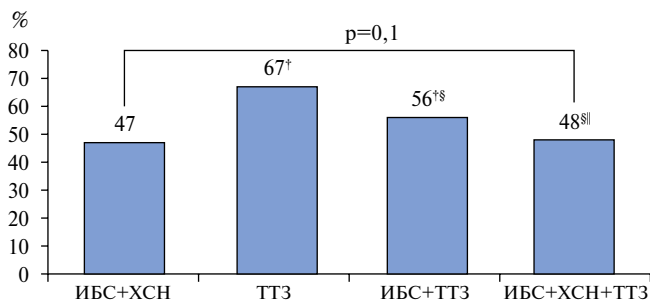


Рис. 1. Показатели фракции выброса ЛЖ у пациентов исследуемых групп.
Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p=0,001$); при сравнении попарно: [†] — $p<0,05$ с 1-й группой, [§] — $p<0,05$ со 2-й группой, ^{§§} — $p<0,05$ с 3-й группой.

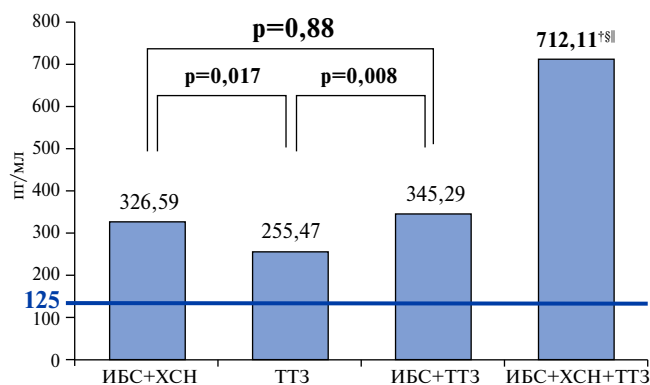


Рис. 2. Сравнительный анализ концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп.

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p=0,001$); при сравнении попарно: [†] — $p<0,05$ с 1-й группой, [§] — $p<0,05$ со 2-й группой, ^{§§} — $p<0,05$ с 3-й группой.

Наиболее высокий показатель ФВ ЛЖ определен у пациентов 2 группы сравнения (рис. 1). Важно отметить, что у больных основной и 1 группы значения ФВ ЛЖ достоверно не отличались ($p=0,1$) и соответствовали промежуточному типу ХСН, что свидетельствует о необходимости определения NT-proBNP для диагностики СН у полиморбидных больных с сопутствующей гиперфункцией щитовидной железы.

Сравнительный анализ концентрации NT-proBNP выявил повышенный уровень показателя (>125 пг/мл, согласно современным рекомендациям) во всех исследуемых группах пациентов, в том числе с тиреотоксикозом без ССЗ (рис. 2). Уровень NT-proBNP у больных с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН превышал пороговое значение в 2,8 раза ($p=0,001$), у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ — в 2,04 раза ($p=0,001$). Не выявлено достоверных различий между значениями NT-proBNP в 1 и 3 группах сравнения ($p=0,88$), а наиболее высокий уровень NT-proBNP определен у полиморбидных пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом — в 2,2 раза выше, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы ($p=0,0001$).

В ходе дальнейшего наблюдения, на фоне терапии с включением тиреостатиков и достижения стойкого эутиреоза, были выявлены достоверные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP ($r=-0,53$; $p=0,000$), св.Т4 и NT-proBNP ($r=0,43$; $p=0,001$), св.Т3 и NT-proBNP ($r=0,35$; $p=0,01$).

Полученные данные позволили судить о низкой диагностической значимости рекомендованного уровня НУП для выявления ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в условиях гиперфункции ЩЖ и побудили к пересмотру порогового значения для данной категории больных.

С помощью ROC-анализа, на основании определения максимальной суммы значений диагностической чувствительности и специфичности (ДЧ+ДС), определили порог отсечения (cut-off), который составил 556,4 пг/мл [14]. Таким образом, по нашим данным, у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС при уровне NT-proBNP $>556,4$ пг/мл принимается решение в пользу наличия ХСН с ДЧ 72%, ДС 100%, диагностической точностью 87,2% ($p<0,001$), тогда как значения NT-proBNP $<556,4$ пг/мл не позволяют подтвердить наличие ХСН с помощью данного критерия. Площадь под ROC-кривой составила $0,942\pm0,0298$ ($p<0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели, и полученный показатель можно рекомендовать к применению в клинической практике.

Обсуждение

Полученные результаты позволили выявить особенности клинической картины у пациентов с ХСН ишемического генеза при сочетании с гиперфункцией щитовидной железы. Более низкая толерантность к физической нагрузке и более частая встречаемость нарушений ритма сердца у этой категории больных обусловлены, очевидно, дополнительным влиянием тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему.

При оценке результатов спектрального и временного анализа показателей ВСР у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом выявлено более выраженное преобладание симпатического звена ВНС в регуляции ритма сердца по сравнению с показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы, что свидетельствует об усилении вегетативного дисбаланса при развитии сопутствующего тиреотоксикоза. О гиперактивации симпатического звена ВНС позволяют судить и особенности суточного профиля ЧСС у пациентов основной группы: более высокие значения максимальной дневной и максимальной суточной ЧСС, а также отсутствие значимого урежения ЧСС в ночные часы, что является признаком суточного десинхронизма.

В литературе достаточно подробно описано влияние тиреоидных гормонов на структурно-функциональные показатели сердца при гиперфункции

щитовидной железы, однако сохраняет актуальность изучение особенностей ремоделирования сердца у полиморбидных больных с тиреотоксикозом [15]. В настоящем исследовании определены особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца при наличии сопутствующего тиреотоксикоза у пациентов с ХСН ишемического генеза: достоверно более низкие значения индексированных линейных и объемных параметров ЛЖ, развитие ДДЛЖ I типа в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ по сравнению с показателями у пациентов с ХСН без патологии щитовидной железы, что обусловлено влиянием избытка тиреоидных гормонов и, прежде всего, гиперактивацией симпатического звена ВНС [16].

Повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл) выявлен как у пациентов с ХСН, так и у всех пациентов с тиреотоксикозом, независимо от наличия ССЗ, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на стимулирующий эффект избытка тиреоидных гормонов на секрецию НУП [6-10, 14, 17].

Сравнительный анализ результатов NT-proBNP показал отсутствие достоверной разницы между показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы и у больных с ИБС и тиреотоксикозом без клинических проявлений ХСН, что позволяет думать о сопоставимом вкладе в повышение уровня НУП как ремоделирования ЛЖ при ХСН, так и гиперсекреции тиреоидных гормонов. Выявленный наиболее высокий уровень NT-proBNP у полиморбидных пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом, по-видимому, отражает сочетанное влияние на секрецию НУП морфо-функциональных изменений ЛЖ и гиперфункции щитовидной железы.

Полученные достоверные корреляционные связи между динамикой ТТГ и тиреоидных гормонов и концентрацией NT-proBNP на фоне терапии с включением тиреостатиков у пациентов основной группы свидетельствуют о стимулирующем влиянии гиперфункции щитовидной железы на секрецию НУП.

Кроме того, выявленные корреляционные связи между значением NT-proBNP и показателями ШОКС и 6МТХ, а также отсутствие достоверных различий при сравнении клинических проявлений ХСН у больных основной группы и I группы сравнения позволяют утверждать, что более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом обусловлен именно влиянием повышенной концентрации тиреоидных гормонов.

Важно отметить, что для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у больных с ИБС и тиреотоксикозом необходимо использовать более высокий пороговый уровень NT-proBNP, по данным настоящего исследования — 556,4 пг/мл [14]. Определение у полиморбидных пациентов с сочетанием ССЗ и гиперфункции щитовидной железы значения NT-proBNP выше указанного позволит диагностировать СН (ДЧ 72%, ДС 100%). Вместе с тем результаты NT-proBNP ниже рассчитанного порогового уровня не позволяют подтвердить развитие ХСН с помощью данного критерия, но и не исключают ее наличие. По-видимому, в таких случаях необходима более тщательная оценка клинических симптомов и признаков, а также структурно-функциональных параметров ЛЖ с учетом особенностей ремоделирования в условиях полиморбидности.

Заключение

Таким образом, в работе выявлены особенности клинической картины, суточного профиля ЧСС, показателей ВСР, ремоделирования ЛЖ у пациентов с СН ишемического генеза и тиреотоксикозом, рассчитан и предложен новый пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у полиморбидных пациентов с гиперфункцией ЩЖ, что позволит оптимизировать ведение таких больных и улучшить прогноз.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, et al. Clinical recommendations. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):1-164. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОСЧН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):1-164. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
4. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: Independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21. doi:10.18565/cardio.2015.5.12-21.
5. Aliyeva AM, Nikitin IG, Starodubova AV, et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal)*. 2016;3:78-84. (In Russ.) Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В., и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело*. 2016;3:78-84.
6. Arutyunov GP, Arutyunov AG, Volkova AL. Study evaluating the impact of a combination of inotropic support and heart rate monitoring on prognosis and stabilization rate in patients with decompensated chronic heart failure (legion). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2010;82(3):47-52. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Волкова А.Л.

- Исследование по оценке влияния комбинации инотропной поддержки и контроля частоты сердечных сокращений на прогноз и скорость стабилизации больных с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации. *Терапевтический архив*. 2010;82(3):47-52.
7. Pakula D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011;62(6):523-8.
8. Kato K., Murakami H. et al. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocrine Journal*. 2009;56(1):17-27. doi:10.1507/endocrj.k08e-145.
9. Tarbeyeveva NS, Smirnova EN. An integrated approach in detecting cardiovascular dysfunction in patients with thyrotoxicosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;3. (In Russ.) Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851>.
10. Kishida C, Naito R, Kasuya H, et al. A Case of Heart Failure with Hyperthyroidism Demonstrating Discrepancy between the Clinical Course and B-type Natriuretic Peptide Levels. *Internal Medicine*. 2018;57(12):1747-9. doi:10.2169/internalmedicine.0118-17.
11. Hernando VU, Eliana MS. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4:166. doi:10.4172/2161-1017.1000166.
12. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
13. Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VEh, et al. Federal clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of toxic goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):8-19. (In Russ.) Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(3):8-19. doi:10.14341/ket201438-19.
14. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Kudinov VI, et al. Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):73-80. (In Russ.) Пашченко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., и др. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):73-80. doi:10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80.
15. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609-18. doi:10.1530/EJE-12-0627.
16. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Terentyev VP, et al. Structural and functional features of left ventricle in patients with heart failure, coronary heart disease and thyrotoxicosis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(4):68-74. (In Russ.) Пашченко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., и др. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(4):68-74. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-4-68-74.
17. Pashchenko EV, Chesnikova AI, Kudinov VI, et al. Clinical significance of determining the level of the brain natriuretic peptide for the diagnosis of heart failure of comorbid patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis. *Archive of internal medicine*. 2017;7(5):378-84. (In Russ.) Пашченко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., и др. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(5):378-84. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384.