ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пащенко Екатерина Владимировна

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор А.И. Чесникова

Ростов-на-Дону – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с высокой частотой госпитализаций и неблагоприятным прогнозом [76, 78, 158, 180, 185]. Распространенность ХСН в Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, составляет 7-10%, в США и странах Европы - от 0,4 до 2,5% [4, 75, 76, 180]. Одной из частых причин развития сердечной недостаточности является ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 69,7% случаев [75].

В последние годы отмечается рост числа больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что затрудняет диагностику и, следовательно, удлиняет период от момента появления симптомов до начала адекватной терапии [45, 132, 136].

Усугубляет проблему увеличение с возрастом числа заболеваний, оказывающих сочетанное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) [102, 120, 141, 194]. Нередко у пациентов средней и старшей возрастных групп встречается сочетание ИБС и гиперфункции щитовидной железы. По данным ряда исследований (Framingham Heart Study, Wickham survey, NHANES III), тиреотоксикоз встречается с частотой 0,2-3,9% случаев, у пациентов пожилого возраста - до 15% за счет функциональной автономии на фоне узлового зоба [40, 139, 181, 193]. Распространенность субклинического тиреотоксикоза составляет 0,6-16%, и его развитие ассоциируется с ростом сердечно-сосудистой смертности [71, 173]. Известно, что на фоне как манифестного, так и субклинического тиреотоксикоза, вследствие гиперактивации симпатического звена вегетативной нервной системы, происходит увеличение частоты сердечных сокращений, развиваются нарушения сердечного ритма, формируется ремоделирование левых отделов сердца [40, 71]. Сочетание тиреотоксикоза и ИБС может затруднять раннюю диагностику ХСН вследствие их взаимного влияния на клинические симптомы и структурно-функциональные параметры сердца.

Согласно современным рекомендациям, для диагностики сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, помимо оценки симптомов и признаков ХСН и результатов эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), необходимо определять уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника (NT-proBNP) [29, 91, 123, 124]. Вместе с тем, результаты ряда исследований указывают на то, что при повышенной секреции тиреоидных гормонов также отмечается увеличение концентрации натрийуретических пептидов (НУП) [107, 171]. 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 [70, 148, 172]. Очевидно, рекомендованный уровень NT-proBNP (менее 125 пг/мл) не может использоваться в качестве диагностического критерия ХСН у полиморбидных больных с тиреотоксикозом, в связи с этим необходим поиск нового порогового показателя NT-proBNP для данной категории больных.

В литературе подробно описано влияние тиреоидных гормонов на ССС, показана их роль в ремоделировании миокарда левых отделов сердца при гиперфункции щитовидной железы [23, 95, 184]. Однако структурно-функциональные особенности сердца у больных ХСН при сочетании ИБС и тиреотоксикоза недостаточно изучены. Таким образом, распространенность сердечной недостаточности и сложности ее диагностики у полиморбидных пациентов с тиреотоксикозом определяют актуальность выполнения данного исследования.

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

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических проявлений ХСН у больных ИБС и тиреотоксикозом.
2. Выявить особенности вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.
3. Определить концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с ХСН, ИБС и тиреотоксикозом и у пациентов групп сравнения, оценить его диагностическую значимость у полиморбидных больных с гиперфункцией щитовидной железы.
4. Рассчитать новый пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с сочетанием ИБС и тиреотоксикоза.
5. Изучить структурно-функциональные особенности левых отделов сердца у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.
6. Оценить динамику клинических симптомов, уровня NT-proBNP, показателей ВСР и структурно-функциональных параметров ЛЖ у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и в сочетании с ИБС и ХСН после достижения стойкого медикаментозного эутиреоза.

Научная новизна исследования

Впервые определены особенности ВСР у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом. Выявлено более выраженное преобладание симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС), что свидетельствует об усилении вегетативного дисбаланса в регуляции сердечного ритма у больных с ИБС и ХСН при наличии сопутствующего тиреотоксикоза.

Проведен сравнительный анализ концентрации NT-proBNP и дана оценка диагностической значимости показателя для выявления ХСН у полиморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом. Установлен наиболее высокий уровень NT-proBNP в группе пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом, что обусловлено сочетанным влиянием на концентрацию НУП как ремоделирования ЛЖ при ХСН, так и повышенного уровня тиреоидных гормонов.

Убедительно показано, что на фоне терапии, включающей тиреостатики, динамика уровня ТТГ и тиреоидных гормонов достоверно коррелирует с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом.

Впервые рассчитан новый, более высокий пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у полиморбидных больных с ИБС и гиперфункцией щитовидной железы.

Впервые выявлены структурно-функциональные особенности ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим манифестным тиреотоксикозом.

Впервые продемонстрировано, что включение тиреостатиков в состав комбинированной терапии и достижение эутиреоза способствовало достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, снижению активности симпатического звена ВНС и частоты развития нарушений ритма сердца (НРС), уменьшению уровня NT-proBNP, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ХСН, ИБС и тиреотоксикозом.

Практическая значимость

В работе изучены особенности ВСР у пациентов с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом, выявлена более выраженная активация симпатического звена ВНС и более частая встречаемость НРС по сравнению с показателями у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы.

Результаты исследования позволяют оптимизировать диагностику ХСН у полиморбидных больных с тиреотоксикозом. Проведена оценка диагностической значимости маркера сердечной недостаточности NT-proBNP у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом, рассчитан и предложен новый пороговый уровень показателя для выявления ХСН у полиморбидных больных с гиперфункцией щитовидной железы в реальной клинической практике.

Показано влияние гиперфункции щитовидной железы на структурно-функциональные параметры ЛЖ у пациентов с ХСН ишемического генеза.

В работе проведена оценка динамики клинических симптомов, концентрации NT-proBNP, показателей ВСР и структурно-функциональных параметров левых отделов сердца через 6 месяцев терапии, включающей тиреостатики, у больных с ХСН, ИБС и сопутствующим тиреотоксикозом. Доказано, что достижение стойкого эутиреоидного состояния способствует повышению эффективности проводимой терапии у полиморбидных пациентов с ХСН и гиперфункцией щитовидной железы.

Методология и методы исследования

При включении пациентов в исследование было получено их информированное согласие на участие и обработку полученных результатов. Для выполнения поставленных задач проводили: сбор анамнеза, объективный осмотр, заполняли анкету, использовали лабораторные (определение уровня гормонов щитовидной железы, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида) и инструментальные (электрокардиографическое исследование (ЭКГ), холтеровское ЭКГ-мониторирование, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), в том числе в режиме допплера) методы диагностики. Обработка полученных данных проводилась с помощью методов описательной статистики, корреляционного анализа, ROC-анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. 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.

2. Повышенный уровень NT-proBNP (более 125 пг/мл) выявлен как у пациентов с ХСН, так и у всех пациентов с тиреотоксикозом, независимо от

наличия ССЗ. Наиболее высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом обусловлен влиянием на его секрецию не только ремоделирования ЛЖ, но и гиперфункции щитовидной железы, о чем свидетельствуют достоверные корреляционные связи между динамикой уровня ТТГ и тиреоидных гормонов и динамикой концентрации NT-proBNP на фоне применения тиреостатиков. Рассчитано новое пороговое значение NT-proBNP (556,4 пг/мл) для диагностики ХСН у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом.

3. При сравнительном анализе структурно-функциональных показателей левых отделов сердца выделены особенности ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом: достоверно более низкие значения ИКДР, ИКДО, ИКСО, развитие диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) I типа в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ (84% случаев) по сравнению с показателями у пациентов с ХСН без патологии щитовидной железы.

4. Применение тиреостатиков в составе комбинированной терапии и достижение стойкого эутиреоза у пациентов с ХСН, ИБС и сопутствующим тиреотоксикозом способствует достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, снижению частоты развития НРС, уменьшению уровня NT-proBNP, положительной динамике показателей ВСР и структурно-функциональных параметров ЛЖ.

Степень достоверности результатов

Работа выполнена в соответствии с требованиями ЛНЭК, разработанным дизайном исследования, на достаточной по количеству выборке пациентов, с применением в работе современных лабораторных, инструментальных, стандартных статистических методов. Это позволяет считать полученные результаты обоснованными и достоверными.

Апробация результатов работы

Материалы диссертации были представлены на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2017), XII и XIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2017, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018), V Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2017), на конгрессе Южного федерального округа по сердечной недостаточности (Ростов-на-Дону, 2018), Съезде кардиологов Южного федерального округа (Краснодар, 2018), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Heart Failure, Vienna, 2018), XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018), Национальном конгрессе «Сердечная недостаточность 2018» (Москва, 2018).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании научно-координационного Совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний внутренних органов» и кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Публикации по материалам исследования

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования, в том числе рассчитанный новый пороговый уровень маркера ХСН - NT-proBNP, внедрены в работу кардиологических отделений Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ»). Полученные данные включены в материалы лекций и практических занятий на кафедре внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Личное участие соискателя в разработке проблемы

Автором лично осуществлен набор пациентов в соответствии с критериями включения и дизайном исследования, проведено их объективное обследование, назначение и коррекция тиреостатической терапии. Выполнены систематизация полученных данных, анализ и интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста. Включает: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, списки сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками, 30 таблицами. Библиография включает 201 литературный источник, из которых 83 отечественных и 118 иностранных авторов.

ГЛАВА 1
ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хроническая сердечная недостаточность продолжает привлекать внимание исследователей и практических врачей, поскольку является одним из наиболее распространенных и неблагоприятных осложнений, в первую очередь, заболеваний ССС [13, 14, 68, 154]. Так, в США и странах Западной Европы ХСН встречается в 1-3 % случаев. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что более 26 млн. человек в мире страдают ХСН [180]. К росту распространенности ХСН приводит и увеличение продолжительности жизни [4, 117, 197].

В последние годы отмечается рост числа больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ [132]. По данным ряда авторов, в настоящее время около 50% пациентов имеют ХСН с сохраненной ФВ [32, 38, 120, 160, 169].

Несмотря на значительные достижения науки в области диагностики и лечения ХСН, данная патология по-прежнему характеризуется высокой смертностью, а также высоким риском развития осложнений и госпитализаций [138].

По результатам исследований последних лет основными причинами развития и прогрессирования ХСН признаны артериальная гипертензия (АГ) – в 99,5% и ИБС – в 69,7% случаев [29, 75].

С возрастом существенно увеличивается число больных с коморбидными заболеваниями - от 69% у молодых до 98% у лиц старшей возрастной группы [26, 47, 80, 128].

Нередко у пациентов средней и старшей возрастных групп встречается сочетание ИБС и гиперфункции щитовидной железы. Как известно, распространенность тиреотоксикоза составляет от 0,2% (NHANES III) до 3,9% (Framingham Heart Study), чаще – у женщин (Whickham survey), у лиц пожилого возраста достигает 15% [23, 40, 47].

Гормоны щитовидной железы как при ее гипо-, так и при гиперфункции оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему, в частности, на частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическую и диастолическую функцию, системное сосудистое сопротивление, посредством геномных и негеномных эффектов [130]. В настоящее время уже доказано существенное влияние субклинических вариантов дисфункции щитовидной железы на показатели кардиогемодинамики и структурно-функциональные параметры сердца [162, 189]. Результаты проведенных мета-анализов выявили повышение риска развития ишемической болезни сердца, общей и сердечно-сосудистой смертности как при субклиническом гипотиреозе, так и при гипертиреозе [97, 170, 179, 184].

В современной литературе остается недостаточно изученной проблема сочетания ИБС и тиреотоксикоза [25]. Таким образом, сохраняет свою актуальность вопрос полиморбидной патологии, и требует дальнейшего изучения совместное влияние ИБС и тиреотоксикоза на течение сердечно-сосудистых осложнений, особенно ХСН.

1.1. Современные подходы к диагностике сердечной недостаточности

Согласно современным рекомендациям диагностика сердечной недостаточности (СН) базируется на выявлении типичных симптомов (одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, учащение сердцебиения, повышенная утомляемость, колебания веса и др.) и признаков (аускультативных, связанных с задержкой жидкости и др.), выполнении ЭхоКГ, в первую очередь, с оценкой фракции выброса ЛЖ [29]. С уверенностью судить о наличии у пациента СН возможно при выявлении ФВ ЛЖ ниже 40% в сочетании с симптомами и клиническими признаками. Однако, учитывая неспецифичность большинства симптомов и признаков ХСН, увеличение в последние годы числа больных с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, возникла необходимость в дополнительных диагностических критериях СН.

В связи с этим Европейское кардиологическое общество (ESC) и Российское кардиологическое общество (РКО), наряду с обязательным выполнением ЭхоКГ, рекомендуют определение концентрации натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP) для ранней диагностики ХСН у больных с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ [29, 123].

Семейство натрийуретических пептидов, по современным представлениям, включает: предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP), а также CNP и DNP. ANP преимущественно секретируется в предсердиях, BNP – в желудочках сердца, CNP - в эндотелии сосудов. Секреция НУП повышается в ответ на увеличение объемной нагрузки на миокард предсердий (ANP) и желудочков (BNP) [20, 54, 110].

В соответствии с современными рекомендациями в настоящее время используют определение BNP и N-концевого фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP) [29, 91, 123, 124]. Вырабатываются данные соединения в равных концентрациях. Однако более длительный период полувыведения (около 120 мин), устойчивость in vitro, влияющие на точность результата, объясняют, почему исследователи отдают предпочтение определению уровня NT-proBNP для ранней диагностики ХСН [20, 74].

В многочисленных исследованиях была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией НУП и ФВ ЛЖ [92, 115]. В исследовании, выполненном M. Cowie и соавт. (1996), обнаружено, что у больных с подозрением на ХСН определение повышенной концентрации НУП подтверждало диагноз в 29% случаев. Прогностическая ценность для BNP составила 70%, для ANP - 55%, NT-proANP - 54% [113].

Британское исследование UK Natriuretic Peptide Study (2005) продемонстрировало высокую прогностическую ценность уровня NT-proBNP 125 нг/мл для диагностики ХСН [200].

Однако, следует принимать во внимание зависимость концентрации НУП от пола, возраста: с возрастом уровень показателей, соответствующий физиологической норме, повышается; кроме того, для мужчин характерны более высокие значения [83, 177, 196]. При избыточном весе и ожирении, напротив, концентрация НУП снижается [111, 164]. Тем не менее, многие исследователи в своих работах активно используют BNP и NT-proBNP в качестве маркеров ранней диагностики ХСН [17, 31, 41, 103, 188]. Диагностическое и прогностическое значение НУП при оценке систолической и диастолической дисфункции показали в своих работах Яковлев А.А. и соавт. (2010), Алиева А.М. и соавт. (2016) [3, 83]. Важность определения уровня НУП для прогноза сердечно-сосудистой смертности подчеркивают многие ученые [27, 105, 131, 201].

Таким образом, диагностическая значимость НУП подтверждена в многочисленных исследованиях, эксперты рекомендуют определение натрийуретических пептидов в крови для ранней диагностики ХСН [29, 44, 87, 123, 124].

1.2. Особенности поражения сердца при тиреотоксикозе

Синдром тиреотоксикоза довольно распространен в популяции по данным многих эпидемиологических исследований (Framingham Heart Study, Wickham survey, NHANES III) [139, 181, 193]. Наиболее частыми причинами его развития являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), узловой и многоузловой зоб [101].

Частота выявления ДТЗ (болезни Грейвса) составляет от 30 до 200 новых случаев на 100 тысяч населения в год [70]. В районах йодного дефицита отмечается более высокая распространенность функциональной автономии щитовидной железы на фоне узлового и многоузлового зоба, частота ее составляет до 60% всех причин тиреотоксикоза [40, 50]. Интерес к тиреотоксикозу не ослабевает в связи с многообразием эффектов тиреоидных гормонов. Особенно выраженное влияние они оказывают на деятельность сердечно-сосудистой системы, определяя в подавляющем большинстве случаев тяжесть состояния пациентов, их трудоспособность и прогноз [73, 101, 135, 173, 176].

В исследовании, проведенном J.V. Parle et al. (2001), в группе пациентов 60 лет и старше (1191 человек) было обнаружено, что длительное понижение уровня ТТГ менее 0,5 мЕд/л ассоциировалось с повышенной смертностью, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний, что подтвердили и результаты других работ [23, 112, 125, 134, 170, 173].

Действие тиреоидных гормонов на ССС может быть либо прямым, вследствие связывания с рецепторами кардиомиоцитов, либо опосредованным, при активации симпатического звена вегетативной нервной системы и нарушении периферического кровотока, что, в свою очередь, может оказать влияние на пред- и постнагрузку на сердце [77, 104, 138].

Существует два механизма влияния гормонов щитовидной железы на кардиомиоциты [15]. Один из них, нуклеарный, заключается в стимулирующем влиянии трийодтиронина (Т3) на синтез контрактильных белков (на уровне генома), что приводит к повышению скорости сокращения – положительное инотропное действие [77, 138].

При другом, экстрануклеарном механизме, тиреоидные гормоны оказывают влияние на транспорт глюкозы, катионов и аминокислот через цитоплазматическую мембрану кардиомиоцитов, изменяя их энергообразующую функцию: увеличивается количество митохондрий и их активность [77]. При манифестации тиреотоксикоза этот механизм помогает обеспечивать повышенную потребность миокарда в кислороде. Однако, при тяжелом и/или длительно не компенсированном тиреотоксикозе нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, возникают дегенеративные изменения в митохондриях, синтез белка замедляется [81].

Непрямое действие гормонов щитовидной железы на миокард осуществляется через автономную нервную систему за счет увеличения количества β_1- и β_2-адренергических рецепторов на поверхности кардиомиоцитов, таким образом усиливая чувствительность сердца к β-адренергической стимуляции [108]. Некоторые авторы предполагают, что Т3 оказывает и косвенное действие, направленное на снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), в результате происходит рефлекторное увеличение ЧСС [104, 138, 175]. Доказано, что в предсердиях и желудочках сердца плотность β-адренорецепторов различна, что, возможно, объясняет более частые наджелудочковые аритмии.

Известно, что наиболее частыми проявлениями тиреотоксического поражения сердца являются: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), наджелудочковые НРС, в том числе фибрилляция предсердий (ФП), легочная гипертензия, диастолическая дисфункция (ДДЛЖ), развитие сердечной недостаточности [119, 129, 161, 186]. Так, по имеющимся в литературе данным ФП при тиреотоксикозе встречается с частотой от 4,8% до 15% случаев, ХСН – от 7 до 25% [51, 81].

Результаты выполненных ранее исследований свидетельствуют о наличии связи между уровнем тиреоидных гормонов и ЧСС, особенно в ночные часы, что, возможно, характеризует их непосредственное влияние на сино-атриальный узел, побуждая вначале к частой ритмичной пульсации [190, 191]. Вместе с тем, избыток тиреоидных гормонов может способствовать истощению функции синусового узла и, в последующем, формированию патологического ритма [34].

Среди нарушений ритма сердца при тиреотоксикозе наиболее часто встречается синусовая тахикардия - у 42-78% пациентов, реже отмечается суправентрикулярная экстрасистолия – 5-7%, трепетание предсердий - 1,4% и желудочковые нарушения [34, 81, 82].

Наибольшую клиническую значимость имеет фибрилляция предсердий [5, 24, 40, 95]. У лиц 60 лет и старше даже субклинический тиреотоксикоз повышает риск развития ФП в 3 раза по сравнению с той же возрастной группой, но в состоянии эутиреоза [178]. С возрастом у пациентов с тиреотоксикозом риск НРС увеличивается до 10-20%, а при сочетании с ИБС или патологией клапанов - до 20-35% [95-97, 99, 100].

Более частое выявление предсердных аритмий при гиперфункции щитовидной железы, по мнению ряда авторов, связано с более высокой плотностью β-адренорецепторов в предсердиях и, следовательно, с их повышенной возбудимостью в условиях тиреотоксикоза, и особенностями автономной иннервации [21, 81]. Этим же можно объяснить более редкие желудочковые нарушения ритма, выявляемые преимущественно у лиц с кардиальной патологией [21].

Рахматуллов Ф.К. и соавт. (2012), оценивая электрофизиологические показатели сердца у больных ИБС на фоне дисфункции щитовидной железы, в том числе субклинического тиреотоксикоза, также пришли к выводу, что пусковым механизмом возникновения ФП является не только изменение количества, плотности и чувствительности β-адренорецепторов, но и изменение тонуса и дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим звеньями вегетативной нервной системы [57].

Несмотря на многочисленные исследования влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, существуют неоднозначные данные о роли тиреотоксикоза в формировании нарушений ритма и особенностях вариабельности ритма при тиреотоксикозе на фоне сопутствующей ИБС.

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние и на внутрисердечную гемодинамику. Отмечена обратная корреляционная зависимость инотропных эффектов тиреоидных гормонов от уровня ТТГ [174]. Ускорение обменных процессов и повышение потребления кислорода улучшает производительность левого желудочка [95, 96, 166]. В дебюте тиреотоксикоза влияние избытка гормонов щитовидной железы на ССС приводит к усилению фракции выброса с высокой ЧСС, ударного объема (УО) и сердечного индекса (СИ), увеличению преднагрузки, снижению ОПСС [21, 108, 126, 146].

В то же время, на фоне увеличения СИ постепенно снижается сократительная способность левого и правого желудочков. У больных средней и старшей возрастной категории, несмотря на увеличение артериального давления (АД), преимущественно систолического (САД), и ЧСС, не отмечено повышение сердечного индекса, что исследователи расценивают как «неадекватную реакцию сердечно-сосудистой системы на возросшую потребность миокарда в кислороде» [21].

Вышеуказанные патологические процессы в миокарде, возникающие в условиях гиперпродукции тиреоидных гормонов, могут привести к формированию тиреотоксической кардиомиопатии. Выделяют 3 стадии: I стадия – гиперкинетическая – характеризуется повышением сократительной функции миокарда с развитием умеренной гипертрофии. II стадия – нормокинетическая – вследствие постепенного развития миокардиодистрофии и дилатации полостей сердца сократительная способность миокарда начинает снижаться, но еще в пределах сохраненной ФВ. Нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий, могут быть как пароксизмальными, так и постоянной формы. Изменения обратимы частично. III стадия - гипокинетическая. Нарастает дистрофия миокарда, дилатация полостей сердца, фибрилляция предсердий приобретает постоянную форму, что приводит к развитию ХСН со снижением сократительной способности миокарда ЛЖ. Указанные изменения формируются при длительном и тяжелом течении заболеваний щитовидной железы, протекающих с ее гиперфункцией, и, по данным литературы, являются необратимыми [25, 34, 138].

Известно, что и субклинический, и манифестный тиреотоксикоз может оказывать негативное влияние на структурно-функциональные параметры сердца [8, 15, 69, 93, 94, 98-100, 133]. Так, например, длительный манифестный тиреотоксикоз приводит к гипертрофии с увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 30-50% [81, 82, 152], жесткости артериальной стенки, расширению левого предсердия (ЛП), что может привести к развитию ДДЛЖ [96, 97, 145]. Причинами гипертрофии левого желудочка могут послужить как повышенный синтез протеинов, так и стимуляция миокарда нагрузкой под действием избытка тиреоидных гормонов. Эхокардиографическими признаками формирования гипертрофии ЛЖ при тиреотоксикозе, по данным Шульгиной В.Ю., Фадеева В.В. (2006) могут быть: утолщение задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), увеличение конечного диастолического объема (КДО) и ММЛЖ [81].

Anakwue Raphael C. et al. (2015) отметили появление ДДЛЖ, ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса, изменение толщины стенок ЛЖ у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы [86]. Развитие тиреотоксикоза на фоне уже имеющихся заболеваний ССС может усиливать проявления сердечной недостаточности или изменять привычную картину заболевания [114, 118].

В исследовании Макар А.Р. и соавт. (2013) в группе пациентов с ИБС и тиреотоксикозом в сравнении с группой пациентов без гиперфункции щитовидной железы значительно чаще выявлялись нарушения ритма (экстрасистолия, ФП), течение ССЗ было более тяжелым, а декомпенсация сердечной деятельности наблюдалась достоверно в 3 раза чаще [36].

Следует отметить, что особенности кардиогемодинамики при тиреотоксикозе к настоящему времени изучены довольно подробно, однако в доступной литературе не найдено работ, в которых бы оценивалось совместное влияние ИБС и гиперфункции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему. Вместе с тем, частота встречаемости тиреотоксикоза и ССЗ у больных пожилого возраста определяет необходимость дальнейшего изучения клинических особенностей, структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у полиморбидных больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.

1.3. Анализ уровня натрийуретических пептидов у больных с гиперфункцией щитовидной железы

В последнее время большой интерес для исследователей и клиницистов представляет диагностика и лечение ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, особенно в случаях, когда отсутствуют выраженные клинические проявления заболевания. Работы в данном направлении позволят улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с ХСН.

В соответствии с современными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [29, 39, 123] определение уровня натрийуретических пептидов представляется необходимым в ранней диагностике ХСН для исключения иных причин таких клинических симптомов как одышка, отеки. Особенно важно измерение концентрации НУП при наличии ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ.

В литературе встречаются работы, где выявлен повышенный уровень НУП при тиреотоксикозе и пониженный при гипотиреозе, однако, мнения исследователей неоднозначны – свидетельствуют ли полученные результаты о стимуляции секреции НУП на фоне избытка тиреоидных гормонов, или сказывается влияние начальных проявлений тиреотоксической кардиомиопатии на уровень НУП [109].

Ряд исследователей отмечают, что при повышении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови происходит усиление продукции натрийуретических пептидов, в частности ANP, BNP и NT-proBNP [47, 153, 155, 171]. Это, в свою очередь, может привести к ошибочной гипердиагностике ХСН [121]. Schultz et al. (2004) указывают на то, что тиреоидные гормоны могут оказывать прямое стимулирующее действие на секрецию NT-proBNP, независимо от наличия у пациента сердечной недостаточности [182]. В противоположность этому существует мнение, что повышение уровня НУП может быть следствием морфо-функциональных изменений миокарда при тиреотоксикозе [47, 49, 88, 138].

Однако, Xiaoping Li., Xinwei Yang и соавт. (2014), наблюдая за пациентами с кардиомиопатией на фоне нарушений функции щитовидной железы, определяли концентрацию NT-proBNP для диагностики ХСН [199]. Chen X. et al. (2009) предлагают исследовать уровень NT-proBNP даже с целью определения выраженности тиреотоксикоза и для контроля за адекватностью проводимой терапии [106].

В отечественной литературе совсем мало данных о применении натрийуретических пептидов для ранней диагностики ХСН у пациентов с тиреотоксикозом. Андрюков Б.Г. и соавт. (2008) называют повышение в сыворотке крови ANP «предиктором формирования сердечной недостаточности» [7]. Тогда как по данным зарубежных авторов, получены противоречивые данные. В проведенном Wei T., Zeng C. исследовании (2005 г.) увеличение сывороточного уровня BNP было в основном у пациентов с тиреотоксикозом с клиническими и ЭхоКГ признаками дисфункции левого желудочка, в то время как у пациентов с гипертиреозом, но с нормальной функцией левого желудочка концентрация BNP была аналогична контрольной группе. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что определение уровня BNP в плазме может помочь для обнаружения сердечной недостаточности у пациентов с клиническими проявлениями гипертиреоза [198].

Таким образом, продолжают изучаться механизмы повышения уровня НУП в сыворотке крови больных гипертиреозом, сохраняются спорные суждения о возможности использования маркера NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с сочетанием ССЗ и гиперфункции щитовидной железы. Очевидно, рекомендованное пороговое значение NT-proBNP - 125 пг/мл не может быть использовано у полиморбидных больных, в условиях уже повышенной исходно концентрации НУП вследствие других причин. Актуальным является вопрос, на какой уровень NT-proBNP следует ориентироваться в таких случаях, что диктует необходимость расчета нового порогового значения маркера ХСН у полиморбидных пациентов с гиперфункцией щитовидной железы.

1.4. Динамика клинических симптомов и структурно-функциональных изменений сердца у больных с тиреотоксикозом при достижении эутиреоза

Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день методы лечения тиреотоксикоза (тиреостатические препараты, радиойодтерапия, возможности хирургического лечения), не всегда удается добиться эутиреоидного состояния. Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что даже при достижении стойкого эутиреоза далеко не всегда отмечался регресс проявлений тиреотоксической кардиомиопатии [66].

Nakazawa et al., в своей работе отметили восстановление синусового ритма без применения антиаритмиков у 62% пациентов через 2-2,5 месяца после достижения эутиреоидного состояния [165]. Тем не менее, чаще результаты ранее опубликованных исследований указывают на то, что у пожилых пациентов с наличием сопутствующей патологии ССС, особенно ИБС, или длительно существующей фибрилляции предсердий (более 4-х месяцев), значительно уменьшается вероятность восстановления ритма сердца [151].

В литературе встречаются данные, указывающие на то, что сохранение наджелудочковой экстрасистолии на фоне стойкого эутиреоидного состояния может привести к развитию фибрилляции предсердий и формированию ремоделирования миокарда предсердий и желудочков [81, 191].

Фактором, способствующим сохранению нарушений сердечного ритма, в том числе фибрилляции предсердий, по данным литературы считается длительность тиреотоксикоза, приводящего к стойкому нарушению функции синусового узла [81].

Встречаются работы, где отмечалась положительная динамика на фоне лечения субклинического тиреотоксикоза при своевременном старте терапии: уменьшение частоты сердечных сокращений, количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, ММЛЖ, толщины МЖП ЛЖ и ЗСЛЖ [147, 183]. Однако, существуют исследования, в которых демонстрируется отсутствие динамики структурно-функциональных параметров левого желудочка у пациентов с тиреотоксикозом после восстановления эутиреоза. Так, в одной из работ было показано, что достижение эутиреоидного состояния не привело к восстановлению нормальной систолической и диастолической функции миокарда в течение 6 месяцев наблюдения [187]. В другой работе определили, что у трети больных с тиреотоксикозом и развившейся сердечной недостаточностью, она сохраняется и после нормализации функции щитовидной железы [186]. Однако, Kiriyama H. И соав. (2017) отмечают достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ на фоне интенсивной терапии тиреостатиками [149].

Иванов В.С. и соав. (2014) при обследовании женщин пожилого возраста с диффузным токсическим зобом и ИБС выявили, что в группе с синусовым ритмом отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров полостей, нормализации сердечного ритма. Тогда как в группе с фибрилляцией предсердий сохранялись структурно-функциональные изменения миокарда и ВСР [25].

По данным исследования Бабенко А.Ю. (2014), у больных со стойким эутиреозом на фоне терапии тиреостатиками обнаружено достоверное уменьшение ТМЖП, относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ и диаметр ЛП не изменились. Однако, у пациентов, перенесших эпизоды тиреотоксикоза в течение периода наблюдения, достоверно увеличились показатели ИММЛЖ, диаметр ЛП [11].

По данным зарубежных авторов, отмечалось улучшение показателей диастолической функции, ИММЛЖ и размеры ЛП у пациентов с недавно диагностированной болезнью Грейвса на фоне терапии тиреостатиками через 6 месяцев наблюдения [90]. Аналогичные данные получили и ученые из Мексики, отметившие зависимость регресса массы миокарда ЛЖ от длительности гипертиреоза до начала терапии, положительную динамику в виде уменьшения ремоделирования при стаже тиреотоксикоза менее 10 месяцев [168].

По данным Тарбеевой Н.С. (2014) при достижении эутиреоза (стойкий эутиреоз не менее 1 года после оперативного лечения) сохранялись высокие показатели МЖП ЛЖ, ЗСЛЖ, ИММЛЖ. В данной работе также отмечалось увеличение уровня NT-proBNP, однако не было выявлено зависимости показателя от параметров, характеризующих ремоделирование ЛЖ, что может являться результатом непосредственного влияния тиреоидных гормонов на секрецию НУП [70]. Muthukumar S. et al. (2018) отметили, наоборот, более выраженную положительную динамику в виде уменьшения ДДЛЖ после тиреоидэктомии по сравнению с динамикой в группе тиреостатической (консервативной) терапии, при этом параметры, характеризующие систолическую функцию, достоверно не отличались в обеих группах [163].

Однако в доступной литературе не найдено работ, в которых исследовали динамику структурно-функциональных изменений сердца при тиреотоксикозе и ИБС при включении в схему лечения тиреостатиков. Остается неизученным вопрос возможности регресса ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с сочетанной патологией – ИБС, ХСН и тиреотоксикозом в условиях стойкого эутиреоза.

Таким образом, учитывая изложенные литературные данные, представляется интересным и актуальным изучение особенностей клинических проявлений и структурно-функциональных изменений левых отделов сердца, а также оценка диагностической значимости маркера СН – натрийуретического пептида у полиморбидных пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом, что позволит оптимизировать тактику ведения таких больных.

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Проведено открытое клиническое сравнительное исследование на базе кардиологического диспансерного отделения и кардиологического отделения № 2 ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница».

В соответствии с дизайном исследования провели обследование 196 пациентов. Учитывая критерии включения в исследование и критерии исключения, отобрали 131 пациента (средний возраст 58,3±5,6 лет). В зависимости от наличия синдрома манифестного тиреотоксикоза, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), всех больных распределили в 4 группы: основную группу составили 30 пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом (средний возраст 59,23±3,81 лет), 1-ю группу сравнения - 35 больных с ИБС и ХСН, без патологии щитовидной железы (средний возраст 57,6±2,73 лет), 2-ю группу сравнения - 35 пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (средний возраст 45,4±3,51 лет), 3-ю группу сравнения - 31 больной с ИБС и тиреотоксикозом без клинических признаков и симптомов ХСН (средний возраст 59,12±3,14 лет). В группу контроля вошли 15 человек без признаков ССЗ и патологии щитовидной железы, средний возраст – 57,87±4,57 лет.

Синдром тиреотоксикоза у исследуемых пациентов был проявлением диффузного токсического зоба (ДТЗ) или функциональной автономии щитовидной железы на фоне узлового/многоузлового зоба. Под термином «тиреотоксикоз» имели в виду манифестный тиреотоксикоз - клинический синдром, включающий характерные клинические симптомы, а также снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) менее 0,1 мМЕ/л, повышение уровня тиреоидных гормонов (свободного тироксина (св.Т4), свободного трийодтиронина (св.Т3)) выше референсных значений [72]. У лиц с тиреотоксикозом на фоне ДТЗ определялся повышенный уровень антител к рецептору ТТГ (Ат-рТТГ).

Критериями исключения из исследования явились: гемодинамически значимые пороки сердца; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев; ИБС, нестабильная стенокардия; тяжелая патология печени, почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<30 мл/мин/1,73м^2), наличие электрокардиостимулятора, воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, другие заболевания щитовидной железы, в том числе ятрогенный тиреотоксикоз.

Дизайн исследования:

1 этап – клиническое обследование больных, выполнение лабораторно-инструментальных исследований, включение тиреостатиков в схему лечения пациентов с тиреотоксикозом.

2 этап – динамическое наблюдение за пациентами основной группы и 2-й группы сравнения (титрация дозы тиреостатиков до достижения эутиреоза, титрация дозы β-адреноблокаторов с учетом ЧСС), которым выполнялись повторные лабораторно-инструментальные исследования через 6 месяцев терапии.

Диагностика и лечение ИБС и ХСН проводились в соответствии с современными рекомендациями [29, 33, 39, 122, 123]. У всех исследуемых пациентов с ИБС диагностировали стенокардию напряжения II-III функционального класса (ФК). В основную и 1-ю группу сравнения включали больных с ХСН IIА-IIБ стадии, II-III ФК.

Пациенты в основной, 1-й и 3-й группах сравнения были сопоставимы по полу и возрасту, достоверно моложе были только больные 2-й группы сравнения. Не выявлено достоверных различий концентрации тиреоидных гормонов у всех пациентов с тиреотоксикозом. Обращают на себя внимание достоверно более высокие значения ЧСС в основной группе, 2-й и 3-й группах сравнения по сравнению с показателем у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (1-я группа сравнения). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1 [47].

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=131)

Группы / Показатели	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения, n=35)	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения, n=35)	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения, n=31)	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа, n=30)
Возраст, лет	57,6±2,73	45,4±3,51 p_1=0,01	59,12±3,14 p_1=0,2 p_2=0,0001	59,23±3,81 p_1=0,36 p_2=0,0001 p_3=0,63
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) p_1=0,01	27,0 (26,0;28,9) p_1=0,6 p_2=0,01	26,8 (26,4;29,2) p_1=0,48 p_2=0,12 p_3=0,3
ЧСС, уд/мин	74,5 (71; 76)	95 (90;104) p_1=0,001	96 (91;106) p_1=0,001 p_2=0,4	94 (89;102) p_1=0,001 p_2=0,4 p_3=0,11
АГ, %	65,7	71,4	80,6	93,3
1 степень АГ, % 2 степень АГ, % 3 степень АГ, %	30,4 56,5 13,0	80,0 20,0 -	52,0 36,0 12,0	28,6 50,0 21,4
Длительность АГ, лет	4,1±0,32	Впервые выявлена (симптоматичес-кая)	3,16±0,64	4,28±0,53
ИБС, стабильная стенокардия, % II ФК III ФК	 31,4 68,6	-	 35,5 64,5	 30 70
Длительность ИБС, лет	5,6±0,68	-	4,28±0,92	5,4±1,1
Перенесенный инфаркт миокарда, %	80	-	32,3	70
ХСН, % II ФК III ФК	 62,9 37,1	-	-	 53,3 46,7
ТТГ, мМЕ/л	2,13 (1,64;2,57)	0,01 (0,00;0,02) p_1=0,0001	0,02 (0,01;0,02) p_1=0,001 p_2=0,56	0,01 (0,00;0,04) p_1=0,001 p_2=0,72 p_3=0,4

св.Т4, пмоль/л	12,8 (11,6;13,8)	35,8 (29,4;44,2) p_1=0,001	42,5 (37,3;56,7) p_1=0,001 p_2=0,06	41,2 (35,5;48,6) p_1=0,001 p_2=0,07 p_3=0,43
св.Т3, пмоль/л	3,85 (3,4;4,5)	12,45 (9,8;27,3) p_1=0,0001	11,2 (9,8;13,6) p_1=0,001 p_2=0,22	15,2 (11,6;18,6) p_1=0,0001 p_2=0,86 p_3=0,05
Длительность тиреотоксикоза, мес.	-	2,62±0,36	2,69±0,25 p_2=0,4	6,8±0,47 p_2=0,002 p_3=0,001

Примечание: p_1 – сравнение с 1-й группой; p_2 – сравнение со 2-й группой; p_3 – сравнение с 3-й группой. При $p<0,05$ – различия достоверны при сравнении попарно.

Следует отметить, что индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) был достоверно ниже ($p<0,05$) соответствующих показателей в основной группе, 1-й и 3-й группах сравнения, что, по-видимому, обусловлено стимулирующим влиянием тиреоидных гормонов на скорость основного обмена, процессы липолиза, гликогенолиза и протеолиза, а также отсутствием сопутствующих факторов риска и ИБС.

Необходимо подчеркнуть, что уровень НУП (в частности, NT-proBNP) зависит от возраста (повышен у лиц старше 65 лет, вероятно, вследствие формирования фиброзных изменений миокарда), от пола (нормальный физиологический уровень НУП у женщин выше, чем у мужчин), от ИМТ (по данным литературы, доказана обратная корреляционная связь между ИМТ и уровнем НУП), что учитывалось при включении пациентов в группы сравнения [4, 18].

Сравнительный анализ гормонального профиля не выявил достоверных различий уровня тиреоидных гормонов у больных основной группы, 2-й и 3-й групп сравнения ($p>0,05$).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с тиреотоксикозом (в основной группе, во 2-й и 3-й группах сравнения) была достоверно выше ($p=0,001$), чем в 1-й группе сравнения.

Важно отметить, что у больных основной группы, 1-й и 3-й групп сравнения преобладал III ФК стенокардии напряжения (70%; 68,6%; 64,5% соответственно), причем длительность ИБС была сопоставима во всех сравниваемых группах.

Всем больным с тиреотоксикозом была назначена стандартная терапия тиреостатиком – тиамазол (Тирозол®, Merck KGaA (Германия)) в начальной дозе 30-40 мг/сутки, с последующим снижением до поддерживающей в среднем 10 мг/сутки. При необходимости к тиреостатику добавляли левотироксин натрия (Эутирокс®, Merck KGaA (Германия)) [72].

Кроме того, пациенты с ИБС и/или ХСН получали препараты в соответствии с современными рекомендациями: статины, антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), при необходимости - диуретики [29, 122, 123]. Дозы β-адреноблокаторов титровали с учетом ЧСС, достигая целевого уровня для пациентов с ХСН (менее 70 уд/мин).

На проведение исследования получено одобрение Локального Независимого Этического Комитета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (протокол № 14/15 от 24.09.2015 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. Методы исследования

Для реализации поставленных задач в работе использованы следующие методы исследования:

- клинические методы исследования;

- лабораторные методы исследования (определение показателей NT-proBNP, липидного спектра, креатинина, мочевины, глюкозы, билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ); ТТГ, св.Т4, св.Т3, антител к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО), Ат-рТТГ;

- электрокардиографическое исследование (ЭКГ);
- холтеровское мониторирование ЭКГ;
- эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и допплер-ЭхоКГ;
- статистический метод обработки материала: описательная статистика, анализ качественных признаков, корреляционный анализ, ROC-анализ.

2.2.1. Клинические методы исследования

На этапе включения в исследование на каждого больного заполняли анкету, где указывали жалобы, данные анамнеза, результаты физикального обследования (антропометрические показатели: рост (см), масса тела (кг), ИМТ (кг/м^2), значения АД, ЧСС), сведения о ранее установленном диагнозе ИБС, перенесенном инфаркте миокарда.

ИМТ определяли по формуле Кетле: масса тела(кг)/рост(м^2). Нормальной массе тела соответствует показатель ИМТ 18,5-24,99 кг/м^2; избыточной массе тела - ИМТ 25,0-29,99 кг/м^2 [84].

Оценку состояния исследуемых пациентов с ХСН проводили с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000) [29].

Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы (6МТХ) [29].

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Биохимический анализ крови включал: определение уровня глюкозы, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, мочевины, показателей липидного спектра.

Показатели ТТГ, св.T_3 и св.T_4, Ат-ТПО и Ат-рТТГ определяли радиоиммунологическим методом.

Концентрацию NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) в сыворотке крови определяли с помощью реагентов производства Biomedica (Австрия), на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» («Дайнекс Технолоджис», США).

При определении концентрации NT-proBNP выполнен контроль качества. Рассчитано уравнение для оценки контроля качества: $68<C_1<126$, где control $(C_1)=113{,}08$ фмоль/л. Для перевода в единицы СИ (пг/мл) применили коэффициент 8,457 [58].

В настоящее время ESC и РКО рекомендуют для ранней диагностики СН ориентироваться на пороговое значение NT-proBNP 125 пг/мл [29, 123]. Таким образом, выявление уровня НУП выше порогового дает основание предположить наличие у пациента сердечной недостаточности.

2.2.3. Электрокардиографическое исследование и суточное ЭКГ-мониторирование

ЭКГ выполняли с помощью 12-ти канального электрокардиографа ЭК12Т-01-«Р-Д» (ООО НПП «Монитор», Ростов-на-Дону) при скорости 50 мм/сек. Выявляли и анализировали нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженность ишемических изменений, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Для выполнения суточного ЭКГ-мониторирования использовали носимый восьмиканальный кардиомонитор «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», г. С.-Петербург).

В соответствии с Национальными рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике (2013 г.) оценивали следующие показатели: среднюю, максимальную, минимальную и доминирующую частоту сердечных сокращений (ЧСС) в сутки, показатели ВСР, а также значение циркадного индекса (ЦИ); частоту встречаемости различных НРС и проводимости [43].

На этапе включения в исследование пациентам всех групп и через 6 месяцев терапии больным основной и 2-й группы сравнения проводили оценку ВСР. Анализу подвергали следующие временные показатели ВСР: SDNN (стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R (N-N)), $SDNN_i$ (средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R всех 5-минутных интервалов за все время наблюдения), SDANN (стандартное отклонение средних значений R-R интервалов, вычисленным по 5-минутным промежуткам в течение всей записи), rMSSD (квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами), pNN50 (процент соседних интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс), показатели ЦИ [12, 43]. Низкие значения временных параметров ВСР - rMSSD и pNN50 – интерпретировали как ослабление влияния парасимпатического звена ВНС и преобладание над ним симпатического в регуляции сердечного ритма, уровень показателя SDNN позволил судить о ВСР в целом [12, 63, 64].

При спектральном анализе оценивали показатели: общую мощность волн спектра (TP) в диапазоне от 0 до 0,40 Гц; мощность волн высокой частоты (HF) – 0,15-0,40 Гц, характеризующую активность парасимпатического звена ВНС; мощность волн низкой частоты (LF) – 0,15-0,04 Гц, отражающую активность симпатического звена ВНС; мощность волн очень низкой частоты (VLF) – 0,04-0,0033 Гц, коэффициент вагосимпатического баланса LF/HF [12, 43].

2.2.4. Эхокардиографическое исследование

ЭхоКГ исследование было выполнено на ультразвуковом аппарате Sonos-7500 (Philips, США) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, B и M режимов, импульсно-волнового допплеровского режима.

В работе определяли следующие показатели [55, 56, 59, 60]:

1) линейные и объемные параметры ЛЖ (конечный систолический размер ЛЖ (КСР, мм), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, мм), конечный систолический объем ЛЖ (КСО, мл), конечный диастолический объем ЛЖ (КДО, мл) и их индексированные показатели (ИКСР ЛЖ=КСР ЛЖ/$S_{тела}$ мм/м^2; ИКДР ЛЖ=КДР ЛЖ/$S_{тела}$ см/м^2; ИКСО ЛЖ=КСО ЛЖ/$S_{тела}$ мл/м^2; ИКДО ЛЖ=КДО ЛЖ/$S_{тела}$ мл/м^2); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм);

2) переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм);

3) По формуле DuBois рассчитывали площадь поверхности тела:

$S_{тела} = 0{,}0071841$ вес^{0,425} рост^{0,725}.

4) Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле R. Devereux, S. Alonso et al.: ММЛЖ = 0,8 • 1,04 • [(КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 – КДР ^{3})] + 0,6 [155, 156].

5) Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2) рассчитывали по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. В соответствии с клиническими рекомендациями ОССН-РКО-РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2017 г.) о наличии гипертрофии ЛЖ судили, если ИММЛЖ более 95 г/м^2 у женщин и 115 г/м^2 у мужчин [29].

6) Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле: ИОТС=(ТМЖП ЛЖ+ТЗС ЛЖ)/КДР. Увеличение ИОТС до 0,42 и более указывает на преобладание гипертрофических процессов ЛЖ, а уменьшение – дилатации полости ЛЖ [60].

7) Определяли типы ремоделирования ЛЖ на основании рассчитанных значений ИОТС и ИММЛЖ. Показатели ИММЛЖ $\leq$ N, ИОТС<0,42 свидетельствовали о нормальной геометрии ЛЖ; значения ИММЛЖ$\leq$N, ИОТС$\geq$0,42 позволяли судить о концентрическом ремоделировании; ИММЛЖ>N, ИОТС$\geq$0,42 - о концентрической гипертрофии; ИММЛЖ >N, ИОТС< 0,42 – об эксцентрической гипертрофии ЛЖ [59].

8) Для расчета миокардиального стресса (МС, г/см^2) применили формулу: МС = 0,334·АД$_Д$·КДР/ТЗСЛЖд·(1+ТЗСЛЖд/КДР). Данный показатель позволяет оценить силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, т.е. отражает величину преднагрузки на ЛЖ. Известно, что повышенное значение МС является предиктором гипертрофии ЛЖ и важным прогностическим фактором развития и прогрессирования ХСН [59, 60, 89].

9) Ударный объем ЛЖ (УО, мл) определяли, как разницу КДО и КСО.

10) фракцию выброса (ФВ, %) ЛЖ определяли по модифицированному методу Simpson;

11) ударный индекс (УИ, мл/м^2) рассчитывали, как отношение ударного объема к площади поверхности тела: УИ =УО/ $S_{тела}$.

12) показатель ударного выброса (ПУВ, мл/г/м^2), на основании которого судили об «экономичности работы» миокарда ЛЖ, рассчитывали по формуле: ПУВ=УО/ММЛЖ [156, 157, 159].

13) Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по характеристикам трансмитрального диастолического потока, определяли максимальную скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, см/с), максимальную скорость предсердной систолы (А, см/с) и их отношение (Е/А). Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс) определяли в постоянно-волновом режиме как «интервал между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом трансмитрального потока при их одновременной регистрации» [1, 46, 60].

2.2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистических программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Определяли: при нормальном распределении количественных признаков среднее (M) и стандартное отклонение (SD) (представляли в виде M±SD), при ненормальном распределении - в виде медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (процентами). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова проводили проверку на нормальность распределения признаков. Достоверность различий независимых величин между несколькими группами определяли с помощью критерия Краскелла-Уоллиса, учитывая количество сравниваемых групп, достоверным считали $p<0{,}0085$. Сравнение групп попарно выполняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, а различия зависимых показателей (до и после лечения) - с помощью парного критерия Вилкоксона. При сравнении выраженных в процентах величин использовали критерий согласия хи-квадрат (χ^2). Корреляционный анализ осуществляли с применением непараметрического метода по Спирмену. Для определения порогового значения, соответствующего высокому риску развития патологии, исходя из рассчитанных значений чувствительности и специфичности, использовали построение Receiver Operator Characteristic curve (ROC-кривой). С помощью ROC-анализа рассчитывали порог отсечения (cut-off). Достоверными признавались корреляционные связи и различия величин при попарном сравнении при уровне значимости $p<0{,}05$.

ГЛАВА 3
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Изучение сочетания кардиоваскулярной патологии с другими заболеваниями сохраняет свою актуальность для практического здравоохранения. Известно, что с возрастом число пациентов с полиморбидными заболеваниями существенно возрастает [128]. Нередко у пациентов средней и старшей возрастных групп встречается сочетание ИБС и гиперфункции щитовидной железы [139, 181, 193]. Особенности клинических проявлений ХСН часто связаны с наличием полиморбидной патологии [140]. Это диктует необходимость оценки взаимного влияния ИБС и гиперфункции щитовидной железы на течение ХСН.

В последнее время уделяется большое внимание изучению вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с СН разного генеза. Учитывая имеющиеся данные об изменениях ВСР как у больных с ИБС, так и у больных с тиреотоксикозом, представляет интерес оценка параметров ВСР у полиморбидных пациентов с сочетанием этих заболеваний в условиях развития сердечной недостаточности.

3.1. Оценка клинического состояния и толерантности к физической нагрузке у полиморбидных пациентов с сердечной недостаточностью

Согласно современным Российским (2017) и Европейским (2016) рекомендациям, одним из критериев сердечной недостаточности является выраженность клинических проявлений (симптомы и признаки СН) [29, 123].

В соответствии с целью настоящего исследования оценивали выраженность клинических симптомов ХСН и переносимость физической нагрузки у пациентов основной группы и 1-й группы сравнения. Клиническое состояние пациентов исследуемых групп оценивали в баллах по ШОКС. Толерантность больных к физической нагрузке определяли с помощью 6-минутного теста ходьбы (6МТХ).

При сравнительном анализе показателей ШОКС не выявлено достоверной разницы в выраженности клинических симптомов сердечной недостаточности у пациентов основной (с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) и 1-й группы сравнения (с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы). Однако, следует отметить, что пациенты с ХСН ишемического генеза и манифестным тиреотоксикозом (основной группы) чаще предъявляли жалобы на одышку в покое, учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца, чем больные с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы (1-я группа сравнения). Кроме того, у больных основной группы чаще определялись отеки, хрипы в легких при аускультации, увеличение размеров печени (рисунок 1).

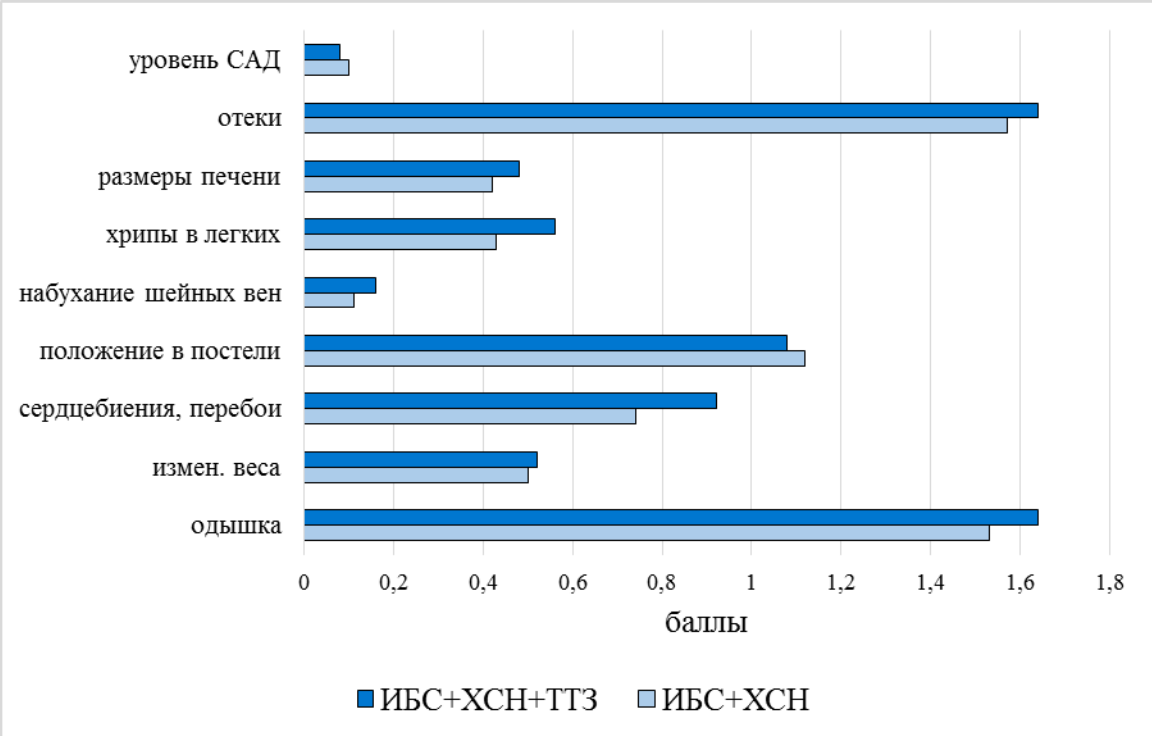


Рисунок 1. Результаты оценки клинических симптомов и признаков ХСН у пациентов основной и 1-й группы сравнения

Важно отметить, что результаты 6-минутного теста ходьбы указывают на достоверно более низкую толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (таблица 2).

Таблица 2

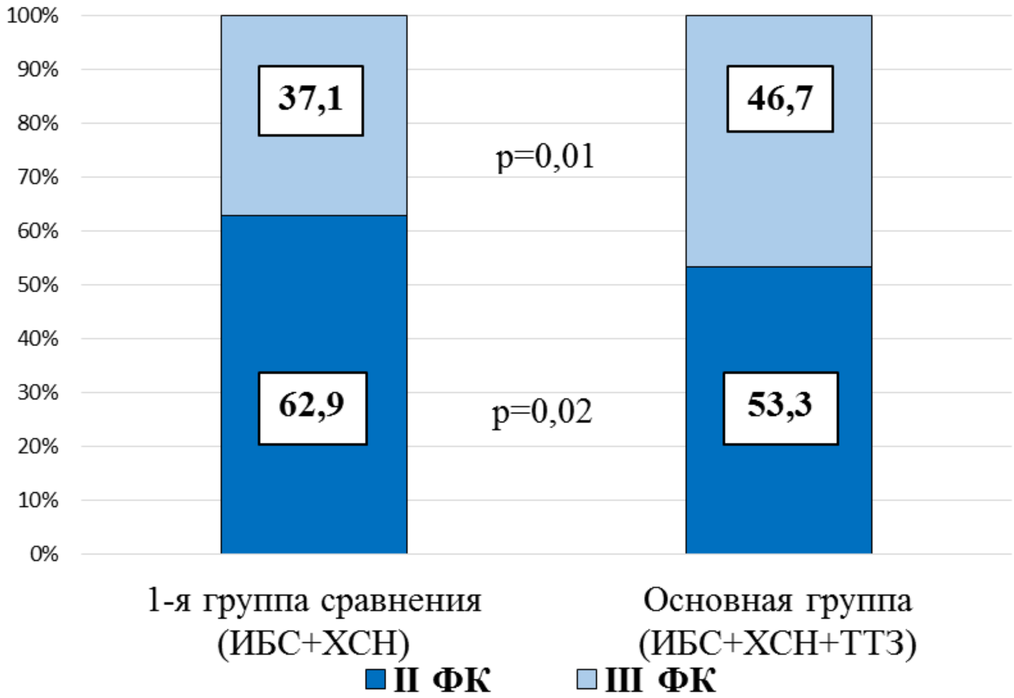
Результаты 6-минутного теста ходьбы и оценки клинических симптомов у пациентов с ХСН

Группы / Показатели	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30	p
ШОКС, средний балл	6,61±0,36	7,08±0,33	p=0,3
Дистанция 6-мин ходьбы, м	300,32±19,12	253,96±16,88*	p=0,01

Примечание: * - p<0,05 при сравнении с 1-й группой.

Среднее расстояние, пройденное пациентами основной группы во время выполнения 6МТХ, было на 15,4% меньше, чем в 1-й группе сравнения (p=0,01), что, по-видимому, обусловлено наличием сопутствующего синдрома тиреотоксикоза у больных основной группы.

По результатам ШОКС и 6МТХ определяли ФК ХСН у пациентов исследуемых групп. Обнаружено, что в обеих исследуемых группах преобладали пациенты с II ФК ХСН – 53,3% и 62,9% соответственно. При этом в основной группе было достоверно меньше пациентов с II ФК ХСН (p=0,02) и достоверно больше пациентов с III ФК ХСН (46,7% против 37,1%, p=0,01), чем в группе больных с ИБС и ХСН без сопутствующей патологии щитовидной железы (рисунок2).



Примечание: p - сравнение показателей основной и 1-й группы сравнения. При p<0,05 – различия достоверны.

Рисунок 2. Характеристика ФК ХСН у больных исследуемых групп

Отмечено, что и в основной группе, и в 1-й группе сравнения преобладали пациенты с IIА стадией ХСН. Однако, следует подчеркнуть, что в основной группе отмечалось достоверно меньшее количество больных с ХСН IIА стадии (63,3% и 74,3% соответственно, p=0,01) и большее число больных с II Б стадией (36,7% и 25,7% соответственно, p=0,001), чем в 1-й группе сравнения.

Выявленные отличия в группах пациентов с ХСН, очевидно, обусловлены влиянием гиперфункции щитовидной железы как на клиническое состояние больных, так и на толерантность к физической нагрузке.

3.2. Динамика клинических симптомов и переносимости физической нагрузки через 6 месяцев лечения у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза и тиреотоксикозом

В настоящей работе выполнено динамическое наблюдение за пациентами исходно и через 6 месяцев терапии ИБС и сердечной недостаточности в соответствии с современными рекомендациями [29, 122, 123]. Все пациенты с ХСН ишемического генеза и гиперфункцией щитовидной железы (основная группа) за указанный период времени достигли стойкого эутиреидного состояния на фоне терапии тиреостатиками (тиамазол, начальная суточная доза 30-40 мг/сутки, с последующим титрованием до поддерживающей 10 мг/сутки). Динамика уровня ТТГ и тиреоидных гормонов через 6 месяцев терапии представлена в таблице 3.

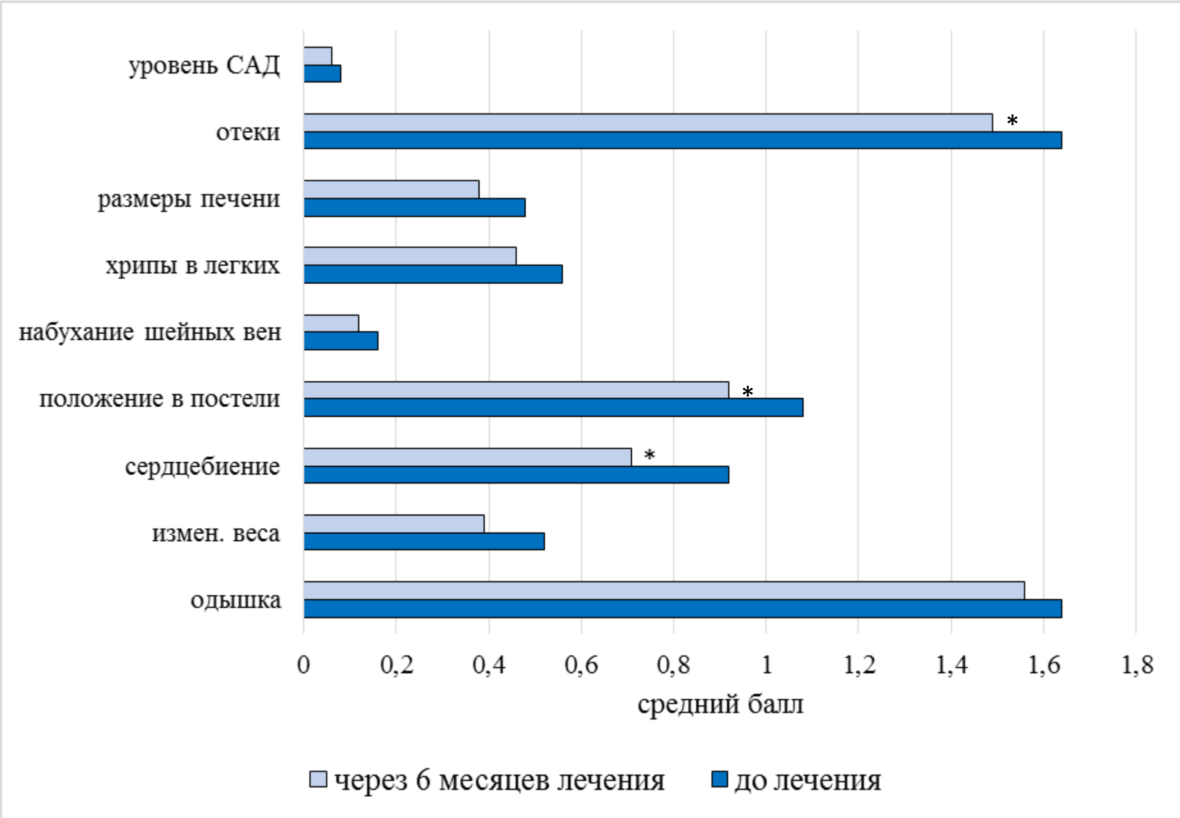
Таблица 3

Динамика концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ через 6 месяцев терапии тиреостатиками

показатели \ группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35		Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30		p_3
		значения	p_1	значения	p_2	
ТТГ, мМЕ/л	исходно через 6 мес.	0,01 (0,00;0,02) 2,31 (1,86;2,61)	**0,000**	0,01 (0,00;0,04) 2,24 (1,92;2,56)	**0,000**	0,8
св.Т4, пмоль/л	исходно через 6 мес.	35,8 (29,4;44,2) 13,2(11,6;15,08)	**0,000**	41,2 (35,5;48,6) 12,86 (11,9;14,8)	**0,000**	0,08
св.Т3, пмоль/л	исходно через 6 мес.	12,45 (9,8;27,3) 3,25 (2,18;4,7)	**0,000**	15,2 (11,6;18,6) 3,03 (2,4;4,5)	**0,000**	0,75

Примечание: p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение динамики показателей основной группы и 2-й группы; при $p<0,05$ различия достоверны.

При оценке клинического состояния пациентов основной группы через 6 месяцев терапии выявлена достоверная положительная динамика, которая проявлялась уменьшением среднего балла по ШОКС на 14,12% ($p<0,001$), и увеличением пройденной дистанции по результатам 6МТХ на 17% ($p<0,001$). Динамика клинических симптомов и признаков ХСН представлена на рисунке 3.



Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении до и через 6 месяцев лечения.

Рисунок 3. Динамика клинических симптомов и признаков ХСН у пациентов основной группы через 6 месяцев лечения

Следует подчеркнуть, что средний балл по ШОКС после лечения соответствовал II ФК ХСН, тогда как показатель среднего расстояния, пройденного за 6 минут, по-прежнему оставался в пределах III ФК ХСН, несмотря на достоверную положительную динамику – увеличение числа пациентов, способных пройти дистанцию 301-424 м ($p=0,01$). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика показателей ШОКС и 6-минутного теста ходьбы через 6 месяцев лечения пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом

Показатели	Основная группа (больные с ИБС, ХСН и ТТЗ, n=30)		
	Начало исследования	Через 6 месяцев	p
Среднее значение по ШОКС, балл	7,08±0,33	6,06±0,32*	0,000
6МТХ ≥551 м, %	0	0	-
6МТХ 425-550 м, %	0	0	-
6МТХ 301-424 м, %	56	64*	0,01
6МТХ 150-300 м, %	44	36*	0,01
6МТХ ≤150 м, %	0	0	-
Среднее расстояние за 6 мин ходьбы, м	253,96±16,88	297,08±17,1*	0,001

Примечание: * - $p<0,05$ – при сравнении показателей до и через 6 месяцев терапии.

3.3. Оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ у больных исследуемых групп

Как известно, в основе патогенеза ХСН лежит нарушение нейрогуморальной регуляции кровообращения. Повышение активности симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем приводит к задержке ионов натрия и воды, к вазоконстрикции, снижению сократительной функции ЛЖ [42].

Анализ вариабельности сердечного ритма позволяет изучить роль вегетативной нервной системы, участвующей в регуляторных механизмах, оценить вклад симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в регуляцию сердечной деятельности у больных ХСН разной этиологии [2, 6, 12, 61, 137].

У больных с начальными стадиями ХСН, как правило, выявляются признаки вегетативного дисбаланса с преобладанием активности симпатического звена ВНС — повышенное соотношение мощности низко- и высокочастотных колебаний (LF/HF). Согласно данным литературы, по мере прогрессирования заболевания уменьшаются как временные, так и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, отмечается снижение общей мощности спектра, что свидетельствует о снижении адаптационных возможностей сердца [42]. Результаты исследования UK-HEART продемонстрировали, что показатель среднего квадратичного отклонения (SDNN) является независимым предиктором общей смертности и наиболее значимым предиктором смертности от прогрессирующей ХСН [167].

Известно, что гиперфункция щитовидной железы оказывает выраженное влияние на ССС. Избыток тиреоидных гормонов способствует увеличению количества бета-адренорецепторов и повышению их чувствительности к влиянию катехоламинов, что клинически проявляется нарушениями ритма сердца, увеличением ЧСС, изменениями показателей ВСР [35].

В связи с этим представляется интересным изучить нейрогуморальные влияния на ССС у полиморбидных пациентов с ХСН ишемического генеза и заболеваниями щитовидной железы, приводящими к ее гиперфункции.

В соответствии с поставленными задачами пациентам исследуемых групп выполняли ЭКГ-мониторирование по Холтеру с определением ЧСС, частоты развития НРС и проводимости, показателей ВСР [43, 143]. Полученные результаты представлены в таблицах 5-13.

Следует отметить, что максимальные суточные показатели ЧСС у пациентов с тиреотоксикозом (основной и 2-й, 3-й групп сравнения) оказались достоверно выше, чем в группе пациентов ИБС и ХСН без тиреотоксикоза ($p=0{,}03$; $p=0{,}0001$; $p=0{,}0000$ соответственно) (таблица 5). Причем наиболее высокая ЧСС за сутки отмечена в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ, на 43,2% выше, чем у пациентов основной группы (с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) ($p=0{,}0002$) и на 60,7%, чем в группе без сопутствующей гиперфункции щитовидной железы (1-я

Таблица 5

Анализ показателей ЧСС и циркадного индекса у больных исследуемых групп (за сутки)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
сред ЧСС сутки, (уд/мин)	72,5 [70; 79,5]	75 [68; 82] p_1=0,97	105,5 [90; 120] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	89 [77; 108] p_1=0,16 p_2=0,18 p_3=0,06	88 [75; 96] p_1=0,11 p_2=0,12 p_3=0,1 p_4=0,97
макс ЧСС сутки, (уд/мин)	102,5 [97,5; 109]	98 [93; 108] p_1=0,88	157,5 [134; 172] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	134 [118; 156] p_1=**0,003** p_2=**0,0001** p_3=0,81	110 [92; 142] p_1=0,92 **p_2=0,03** p_3=**0,0002** p_4=0,18
мин ЧСС сутки, (уд/мин)	51,5 [48,5; 56]	52 [48; 55] p_1=0,98	63 [50; 82] **p_1=0,01** p_2=**0,03**	59 [44; 68] p_1=0,75 p_2=0,84 p_3=0,96	54 [50; 62] p_1=0,84 p_2=0,93 p_3=0,88 p_4=0,91
ЦИ	1,3 [1,3; 1,3]	1,15 [1,1; 1,18] p_1=**0,003**	1,2 [1,1; 1,3] p_1=0,13 p_2=0,91	1,18 [1,07; 1,35] p_1=**0,03** p_2=0,86 p_3=0,98	1,08 [1,03; 1,16] p_1=**0,0000** p_2=0,96 p_3=**0,04** p_4=0,37

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой; $p<0,05$ – различия достоверны при сравнении попарно.

группа сравнения, $p<0,0001$). У пациентов 3-й группы сравнения максимальная суточная ЧСС достоверно не отличалась от показателей в основной группе и 2-й группе сравнения ($p_4=0,18$ и $p_3=0,8$ соответственно).

Важно подчеркнуть, что в группе пациентов с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ выявлены достоверно более высокие значения показателей минимальной и среднесуточной ЧСС по сравнению с показателями у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы ($p<0,05$).

В основной группе пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом значение средненочной ЧСС оказалось достоверно выше, чем в группе больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза ($p_2=0,04$), тогда как среднесуточные и среднедневные показатели ЧСС в этих двух группах не различались ($p_2=0,12$; $p_2=0,2$) (таблица 6, 7). Вместе с тем, обращают на себя внимание достоверно более высокие значения среднедневной ЧСС, а также максимальных показателей ЧСС за все временные промежутки в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ по сравнению с результатами пациентов основной группы (ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) ($p<0,05$). В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2017 г.) пациенты основной группы на момент включения в исследование уже получали β-адреноблокаторы, что, вероятно, и повлияло на полученные результаты [29].

Как известно, циркадный индекс (ЦИ), рассчитываемый как отношение среднедневной к средненочной ЧСС, диапазон нормальных значений которого составляет 1,22-1,44, является признаком стабильной вегетативной организации сердечного ритма [12]. Снижение циркадного индекса менее 1,2 отмечается при заболеваниях, связанных с вегетативной «денервацией» сердца, и сопряжено с плохим прогнозом и высоким риском внезапной смерти у больных группы риска, в том числе при СН [37].

Согласно данным литературы при активации САС, как на фоне гиперфункции щитовидной железы, так и при развитии и прогрессировании ХСН, не происходит физиологического урежения ЧСС в ночные часы, что позволяет предположить снижение циркадного индекса у таких пациентов. В связи с этим

Таблица 6

Показатели ЧСС у больных исследуемых групп (дневные)

Группы / Показатели (уд/мин)	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
сред ЧСС день	78,5 [74; 81]	78 [73; 86] p_1=0,98	107,5 [95; 127] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	92 [78; 112] p_1=0,2 p_2=0,16 p_3=0,05	88 [76; 93] p_1=0,3 p_2=0,2 p_3=**0,04** p_4=0,88
макс ЧСС день	102,5 [97,5; 109]	98 [93; 108] p_1=0,95	147,5 [130; 172] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	134 [118; 156] p_1=**0,02** p_2=**0,0004** p_3=0,5	110 [92; 142] p_1=0,12 **p_2=0,03** p_3=**0,001** p_4=0,55
мин ЧСС день	59 [57,5; 61,5]	60 [53; 66] p_1=0,87	67,5 [58; 90] p_1=0,08 p_2=0,05	61 [55; 72] p_1=0,98 p_2=0,96 p_3=0,46	62 [54; 76] p_1=0,57 p_2=0,89 p_3=0,5 p_4=0,98
домин ЧСС день	72,5 [69,5; 76]	80 [75; 84] p_1=0,98	94 [88; 108] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	90 [86; 100] p_1=**0,0003** p_2=**0,04** p_3=0,76	84 [72; 96] p_1=**0,03** p_2=0,75 p_3=**0,04** p_4=0,81

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

Таблица 7

Показатели ЧСС у больных исследуемых групп (ночные)

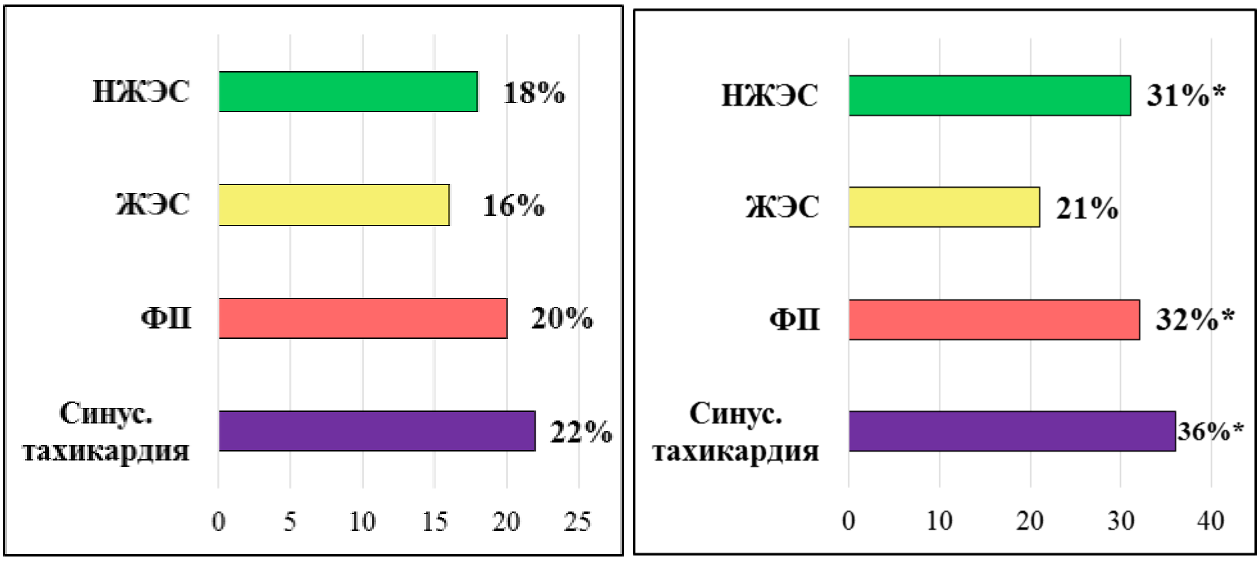
Группы / Показатели (уд/мин)	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
сред ЧСС ночь	60,5 [58; 64]	68 [63; 72] p_1=0,5	93,5 [76; 106] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	79 [65; 88] p_1=**0,002** p_2=0,47 p_3=0,08	83 [71; 87] p_1=**0,0000** p_2=**0,04** p_3=0,87 p_4=0,86
макс ЧСС ночь	71 [68; 74,5]	88 [82; 94] p_1=0,12	125 [106; 132] p_1=**0,0000** p_2=**0,0000**	108 [100; 113] p_1=**0,0000** p_2=**0,008** p_3=0,4	100 [86; 115] p_1=**0,0000** p_2=0,09 p_3=**0,04** p_4=0,98
мин ЧСС ночь	51,5 [48,5; 56]	52 [48; 55] p_1=0,91	65,5 [52; 86] p_1=**0,03** p_2=**0,006**	59 [44; 68] p_1=0,65 p_2=0,78 p_3=0,44	54 [50; 62] p_1=0,72 p_2=0,86 p_3=0,5 p_4=0,89
доминЧССночь	61,5 [56; 64]	70 [67; 73] p_1=0,13	84,5 [75; 97] p_1=**0,0000** p_2=**0,001**	78 [64; 84] p_1=**0,004** p_2=0,76 p_3=0,08	79 [68; 82] p_1=**0,0003** p_2=0,53 p_3=0,6 p_4=0,98

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

представляется важным оценить уровень ЦИ для определения рисков и дальнейшего прогноза у больных с ХСН при наличии ИБС и тиреотоксикоза.

Необходимо отметить, что медиана значений ЦИ в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) находилась на нижней границе нормы, тогда как показатели у больных основной, 1-й и 3-й групп сравнения были ниже, чем 1,2, что свидетельствует о ригидности сердечного ритма в условиях повышенной активации симпатического и угнетении парасимпатического звена ВНС как при воздействии ИБС и ХСН, так и тиреотоксикоза на деятельность ССС.

К особенностям пациентов основной группы с полиморбидной патологией (ИБС, ХСН и тиреотоксикоз) следует отнести более частое выявление НРС. Так, ФП определялась достоверно чаще (в 32% случаев) по сравнению с частотой у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (в 20% случаев, р=0,01) и у больных с тиреотоксикозом без ССЗ (в 13,33 %, р=0,001). Кроме того, в основной группе по сравнению с результатом у пациентов 1-й группы сравнения достоверно чаще выявлялась синусовая тахикардия – в 36% случаев (р=0,01) и наджелудочковая экстрасистолия – в 31% случаев (р=0,01) (рисунок 4).



ИБС и ХСН **ИБС, ХСН и ТТЗ**

Примечание: * - р<0,05 при сравнении с 1-й группой (пациенты с ИБС и ХСН без ТТЗ)

Рисунок 4. Структура нарушений ритма сердца у пациентов основной группы и 1-й группы сравнения

В настоящее время широко применяют спектральные методы анализа вариабельности сердечного ритма. Количественная оценка мощностей различных частотных составляющих колебаний ритма сердца и их соотношения позволяет судить о сравнительном вкладе симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в его регуляцию [2, 12]. Так, известно, что низкая ВСР с минимальными суточными колебаниями свидетельствует о резком преобладании влияния симпатического отдела ВНС над парасимпатическим [2].

Установлено, что значение показателя общей мощности спектра - TP (мс^2), который характеризует функциональное состояние сердца в целом, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ не отличалось от такового у лиц контрольной группы (p=1,00), мощности волн очень низкой (VLF) и низкой частоты (LF) оказались достоверно выше (p=0,001; p=0,000), тогда как показатель волн высокой частоты (HF) - в 1,9 раза ниже (p=0,03) (таблица 8). Полученные данные свидетельствуют об активации симпатического звена ВНС и угнетении парасимпатических влияний на фоне избытка тиреоидных гормонов. Подтверждением этому служит и повышение коэффициента вагосимпатического баланса: отношение LF/HF в 2,3 раза выше у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения), чем у лиц в группе контроля (p=0,01).

Интересные данные получены в группе пациентов с тиреотоксикозом и ИБС без клинических проявлений ХСН (3-я группа сравнения). Повышенное значение LF/HF также свидетельствует о преобладающем влиянии СНС на ССС, однако обращает на себя внимание достоверно более низкий, в сравнении с группой контроля, показатель общей мощности спектра (TP) (p=0,02) и отчетливое снижение уровня HF в сравнении как с показателем в группе контроля ($p<0{,}001$), так и у больных 2-й группы (пациенты с тиреотоксикозом без ССЗ) (p=0,04). Представленные результаты свидетельствуют о еще более выраженном преобладании симпатической ВНС над парасимпатической у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС без ХСН, чем у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ, о снижении адаптационных возможностей ССС.

Таблица 8

Показатели спектрального анализа ВСР у больных исследуемых групп (за сутки)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
TP (mc^2)	2119,5 [2111,5;2126]	1656 [1637; 1666] **p_1=0,0001**	2150 [2129; 2182] p_1=0,85 **p_2=0,0000**	1783 [1773; 1797] **p_1=0,02** p_2=0,12 **p_3=0,0002**	1311 [1296; 1352] **p_1=0,0000** **p_2=0,01** **p_3=0,0000** **p_4=0,0001**
VLF (mc^2)	795,5 [790; 804]	1120 [1098; 1139] **p_1=0,0000**	958 [932; 998] **p_1=0,000** **p_2=0,011**	893 [880; 903] **p_1=0,026** **p_2=0,000** **p_3=0,002**	893 [872; 921] **p_1=0,012** **p_2=0,000** **p_3=0,005** p_4=0,99
LF (mc^2)	644 [635; 651]	320 [304; 342] **p_1=0,0000**	832,5 [815; 848] **p_1=0,0001** **p_2=0,0000**	609 [597; 617] p_1=0,7 **p_2=0,0004** **p_3=0,0000**	332 [328; 341] **p_1=0,0000** p_2=0,5 **p_3=0,0000** **p_4=0,006**
HF (mc^2)	676,5 [664,5; 685,5]	208 [194; 221] **p_1=0,0000**	358,5 [345; 371] **p_1=0,0001** **p_2=0,001**	282 [278; 287] **p_1=0,0000** p_2=0,12 **p_3=0,04**	90 [88; 93] **p_1=0,0000** **p_2=0,001** **p_3=0,0000** **p_4=0,0000**
nLF (у.е.)	48,7 [48,3; 49,2]	60,42 [60,14; 61,66] **p_1=0,01**	70,0 [69,1; 70,8] **p_1=0,001** **p_2=0,03**	68,32 [67,73; 68,78] **p_1=0,001** **p_2=0,04** p_3=0,8	78,71 [77,94; 79,13] **p_1=0,0001** **p_2=0,001** **p_3=0,02**

					p_4=0,01
nHF (у.е.)	51,3 [50,8; 51,7]	39,58 [38,34; 39,86] **p_1=0,001**	30,0 [29,2; 30,9] **p_1=0,0000** **p_2=0,00002**	31,66 [31,10;32,03] **p_1=0,0000** **p_2=0,023** p_3=0,4	21,29 [20,87; 22,07] **p_1=0,000** **p_2=0,000** **p_3=0,028** **p_4=0,001**
LF/ HF	1,0 [0,9; 1,0]	1,53 [1,51; 1,61] p_1=0,08	2,3 [2,2; 2,4] **p_1=0,01** **p_2=0,02**	2,16 [2,12; 2,2] **p_1=0,02** **p_2=0,04** p_3=0,86	3,69 [3,53; 3,76] **p_1=0,0001** **p_2=0,0001** **p_3=0,004** **p_4=0,001**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0{,}0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0{,}05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

При сравнении спектральных показателей ВСР у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и в группе больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы не выявлено достоверных различий значений ТР и LF, однако у больных основной группы определялись наиболее низкий уровень HF и наиболее высокий показатель соотношения LF/HF по сравнению с результатами всех групп сравнения ($p<0{,}05$). Полученные результаты подтверждают мнение о том, что сопутствующий тиреотоксикоз усугубляет имеющийся дисбаланс ВНС в регуляции сердечного ритма с преобладанием симпатического звена у пациентов с ХСН ишемического генеза, о чем свидетельствует и выявленная корреляционная зависимость ($r= -0{,}41$; $p=0{,}045$) (рисунок 5).

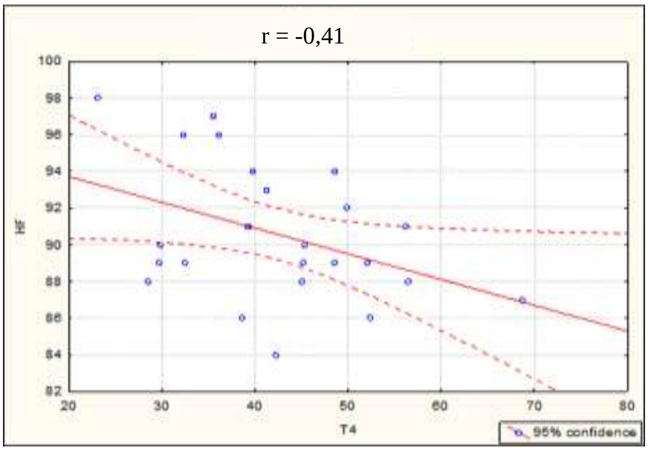


Рисунок 5. Взаимосвязь показателей HF и T4 свободного у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом

Анализ данных спектральных характеристик отдельно за дневной период и за ночь выявил десинхроноз в регуляции сердечного ритма у пациентов всех групп с тиреотоксикозом: отсутствие снижения симпатической активности и повышения вагусного влияния в ночные часы (таблица 9, 10).

Необходимо отметить, что у пациентов с сочетанием ИБС, клинически выраженной ХСН и тиреотоксикоза (основной группы) не отмечалось относительного прироста мощности волн высокочастотного диапазона (HF) в ночные часы, т.е. парасимпатический отдел ВНС оставался подавленным на фоне повышенной активности симпатического отдела. Соответственно, значение коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF) сохранялось наиболее высоким в ночное время ($p=0{,}001$), что свидетельствует о вегетативной

Таблица 9

Показатели спектрального анализа ВСР у больных исследуемых групп (дневные)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
TP (мс^2)	2108 [1929; 2340,5]	1401 [1324; 1429] **p_1=0,0000**	2027,5 [1988; 2079] p_1=0,8 **p_2=0,0000**	1732 [1697; 1801] **p_1=0,014** **p_2=0,028** **p_3=0,011**	1251 [1229; 1300] **p_1=0,0000** **p_1=0,04** **p_3=0,0000** **p_4=0,0000**
VLF (мс^2)	756 [635,5; 995,5]	889 [852; 928] **p_1=0,0000**	835,7 [818; 867] p_1=0,07 **p_2=0,005**	865 [848; 900] p_1=0,14 p_2=0,91 p_3=0,52	864 [816; 901] p_1=0,07 p_2=0,4 p_3=0,7 p_4=0,98
LF (мс^2)	672,5 [631,5; 678,5]	314 [286; 336] **p_1=0,0000**	812 [789; 852] **p_1=0,01** **p_2=0,0000**	600 [588; 624] **p_1=0,01** **p_2=0,0004** **p_3=0,0001**	309 [296; 342] **p_1=0,0000** p_2=0,8 **p_3=0,0000** **p_4=0,002**
HF (мс^2)	660,5 [640,5; 685,5]	186 [174; 197] **p_1=0,0000**	358,5 [345; 371] **p_1=0,0001** **p_1=0,0000**	274 [269; 280] **p_1=0,000** **p_2=0,001** **p_3=0,04**	88 [83; 91] **p_1=0,0000** **p_2=0,01** **p_3=0,0000** **p_4=0,0000**
nLF (у.е.)	49,4 [49.2; 50,7]	62,88 [61,31; 64,04] **p_1=0,001**	69,2 [68,3; 70,8] **p_1=0,001** p_2=0,3	68,83 [67,86; 69,29] **p_1=0,0000** **p_2=0,03**	78,13 [76,05; 80,56] **p_1=0,0000** **p_2=0,0001**

				p_3=0,95	**p_3=0,001** **p_4=0,003**
nHF (у.е.)	50,6 [49,3; 50,8]	37,12 [35,96; 38,69] **p_1=0,001**	30,8 [29,2; 31,7] **p_1=0,0000** **p_2=0,007**	31,17 [30,71; 32,14] **p_1=0,0000** **p_2=0,02** p_3=0,9	21,88 [19,44; 23,95] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,001** **p_4=0,0001**
LF/ HF	1,0 [1,0; 1,0]	1,69 [1,58; 1,78] **p_1=0,04**	2,2 [2,2; 2,4] **p_1=0,0000** **p_2=0,02**	2,21 [2,11; 2,26] **p_1=0,0000** **p_2=0,01** p_3=0,89	3,57 [3,18; 4,14] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,001** **p_4=0,001**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

Таблица 10

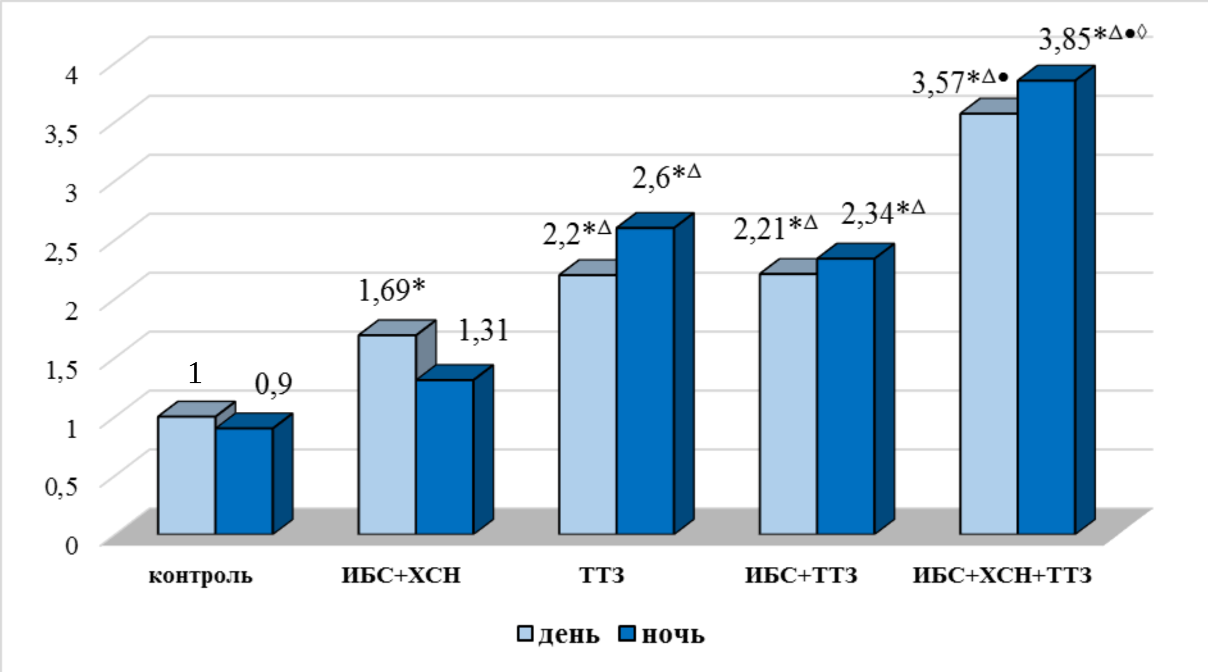
Показатели спектрального анализа ВСР у больных исследуемых групп (ночные)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
TP (мс^2)	2282 [1890,5; 2388,5]	2019 [1957;2092] p_1=0,63	2350,5 [2286; 2428] p_1=0,21 **p_2=0,006**	1908 [1783; 1962] **p_1=0,0000** p_2=0,07 **p_3=0,0000**	1361 [1319; 1414] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,0000** **p_4=0,0083**
VLF (мс^2)	926 [598,5; 1009,0]	1389 [1329;1439] **p_1=0,0000**	1117 [1086; 1217] **p_1=0,0005** **p_2=0,0001**	960 [877; 1003] p_1=0,52 **p_2=0,0000** **p_3=0,0002**	899 [868; 967] p_1=0,6 **p_2=0,0000** **p_3=0,00001** p_4=0,08
LF (мс^2)	667,5 [629; 681]	351 [329; 380] **p_1=0,0006**	878 [856; 896] **p_1=0,009** **p_2=0,0000**	664 [632; 680] p_1=0,98 **p_2=0,0000** **p_3=0,0025**	367 [328; 389] **p_1=0,001** p_2=0,83 **p_3=0,0000** **p_4=0,0001**
HF (мс^2)	679 [661; 721,5]	275 [246; 320] **p_1=0,0000**	343,5 [329; 362] **p_1=0,0001** **p_2=0,013**	284 [274; 290] **p_1=0,0000** p_2=0,94 **p_3=0,004**	93 [90; 98] **p_1=0,0000** **p_2=0,0002** **p_3=0,0000** **p_4=0,0008**
nLF (у.е.)	48,8 [46,9; 50,1]	56,80 [54,70; 59,93] p_1=0,08	71,9 [70,2; 73,2] **p_1=0,0000**	70,04 [69,47; 71,28] **p_1=0,0000**	79,39 [77,72; 81,01] **p_1=0,0000**

			p_2=0,001	**p_2=0,002** p_3=0,87	**p_2=0,0002** **p_3=0,01** **p_4=0,01**
nHF (у.е.)	51,2 [49,9; 53,1]	43,20 [40,07; 45,30] p_1=0,07	28,1 [26,8; 29,8] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000**	29,96 [28,72; 30,53] **p_1=0,0001** **p_2=0,011** p_3=0,78	20,61 [18,99; 22,28] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,0039** **p_4=0,0000**
LF/ HF	0,9 [0,8; 1,0]	1,31 [1,21; 1,50] p_1=0,3	2,6 [2,4; 2,7] **p_1=0,0000** **p_2=0,02**	2,34 [2,28; 2,48] **p_1=0,0001** **p_2=0,01** p_3=0,08	3,85 [3,49; 4,27] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,001** **p_4=0,001**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

дисфункции (рисунок 6).



Примечание: * - p<0,05 при сравнении с группой контроля; ∆ - p<0,05 при сравнении с больными с ИБС и ХСН без ТТЗ; ● - p<0,05 при сравнении с больными ТТЗ без ССЗ; ◊ - p<0,05 при сравнении с больными с ИБС и ТТЗ без ХСН.

Рисунок 6. Сравнительная оценка показателей вегетативного баланса (LF/HF) в дневное и ночное время у пациентов исследуемых групп

В настоящем исследовании особое внимание уделено изучению временных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных анализируемых групп. В основе временного анализа лежит оценка длительности соседних интервалов RR. Оценивались основные характеристики ритмограмм: SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD, pNN50 [2, 12, 16].

Особое внимание следует обратить на анализ SDNN, отражающий общую ВСР. По имеющимся в литературе данным, значение этого показателя ниже 100 мс свидетельствует об умеренном снижении ВСР, а уровень ниже 50 мс – о выраженном снижении ВСР. Кроме того, значение SDNN менее 90 – 110 мс является независимым предиктором смерти от всех причин [2].

У пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом отмечалось выраженное снижение общего вегетативного тонуса (SDNN до 105 мс за сутки), достоверное по сравнению с результатами всех групп ($p_1<0{,}001$; $p_2=0{,}04$; $p_3<0{,}001$; $p_4<0{,}001$) (таблица 11). Показатели rMSSD и pNN50, характеризующие парасимпатическую активность, у пациентов данной группы во все временные промежутки также оказались достоверно наиболее низкими (таблица 12, 13). Так, статистический анализ выявил снижение суточного уровня rMSSD на 36,4% ($p<0{,}001$), а pNN50 на 100% ($p<0{,}001$) в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с ИБС и ХСН, но без тиреотоксикоза, что свидетельствует о более выраженном влиянии симпатического отдела ВНС в регуляции сердечного ритма в условиях полиморбидности. Достоверных различий между значениями SDNN, rMSSD и pNN50 за сутки у пациентов с ИБС и ХСН (1-я группа сравнения) и у лиц с ИБС и тиреотоксикозом (3-я группа сравнения) не выявлено.

Таким образом, наиболее выраженные изменения показателей ВСР получены у пациентов основной группы, что, по-видимому, обусловлено как влиянием тиреоидных гормонов на ССС, так и наличием ИБС и сердечной недостаточности. Как известно, избыток гормонов щитовидной железы стимулирует активность СНС и повышает концентрацию катехоламинов в крови, что приводит к увеличению ЧСС, а при атеросклеротических изменениях коронарных сосудов и повышенной потребности миокарда в кислороде прогрессированию ИБС и ХСН.

Таблица 11

Временные показатели ВСР у больных исследуемых групп (за сутки)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
SDNN (мс)	150,5 [149; 157]	124 [102; 141] p_1=**0,0000**	139,5 [132; 149] p_1=**0,0000** p_2=**0,0027**	132 [128; 138] p_1=**0,0009** p_2=0,7 p_3=0,8	105 [99; 109] p_1=**0,0000** p_2=**0,04** p_3=**0,0000** p_4=**0,00013**
SDANN (мс)	120,0 [115,5; 123,5]	102 [89; 118] p_1=**0,000032**	105 [103; 109] p_1=**0,011** p_2=0,6	101 [99; 103] p_1=**0,0001** p_2=0,85 p_3=0,54	95 [91; 99] p_1=**0,0000** p_2=**0,038** p_3=**0,0000** p_4=0,96
SDNNi	57 [53; 60]	48 [36 ; 51] p_1=**0,00023**	50,5 [47; 53] **p_1=0,04** p_2=0,88	44 [42; 46] p_1=**0,0000** p_2=0,08 p_3=**0,04**	37 [35; 39] p_1=**0,0000** p_2=**0,0019** p_3=**0,0000** p_4=**0,011**
rMSSD (мс)	48,5 [46,5; 54,0]	33 [26; 38] **p_1=0,0026**	32 [30; 34] **p_1=0,009** p_2=0,81	26 [24; 28] **p_1=0,0000** p_2=0,21 **p_3=0,0083**	21 [19; 23] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,0000** p_4=0,08
pNN50 (%)	6,0 [4,0;9,0]	4,0 [3,0; 5,0] **p_1=0,02**	8,0 [6,0; 10,0] p_1=0,8 **p_2=0,0000**	7,0 [4,0; 9,0] p_1=0,98 **p_2=0,012** p_3=0,7	2,0 [1,0; 2,0] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,0000** **p_4=0,027**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

Таблица 12

Временные показатели ВСР у больных исследуемых групп (дневные)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
SDNN (мс)	121 [112; 128]	100 [88; 115] **p_1=0,004**	121 [114; 135] p_1=0,97 **p_2=0,0000**	102 [96; 112] **p_1=0,004** p_2=0,89 **p_3=0,0004**	94 [89; 99] **p_1=0,0000** p_2=0,5 **p_3=0,0000** p_4=0,3
SDANN (мс)	90,5 [86; 99,5]	103 [87; 112] **p_1=0,04**	83 [78; 86] **p_1=0,011** **p_2=0,0000**	94 [91; 98] p_1=0,2 **p_2=0,0001** **p_3=0,001**	87 [85; 92] p_1=0,7 **p_2=0,02** p_1=0,8 p_2=0,09
SDNNi	60 [55,5; 61]	40 [36; 48] **p_1=0,0000**	50,5 [47; 53] **p_1=0,0015** **p_2=0,01**	39 [38; 42] **p_1=0,0000** p_2=0,8 **p_3=0,0002**	36 [32; 37] **p_1=0,0000** p_2=0,2 **p_3=0,0000** p_4=0,6
rMSSD (мс)	47 [46; 49]	25 [23; 27] **p_1=0,0001**	32 [30; 34] **p_1=0,0015** **p_2=0,02**	27 [25; 33] **p_1=0,0001** p_2=0,5 **p_3=0,0006**	21 [19; 23] **p_1=0,0000** p_2=0,17 **p_3=0,0000** **p_4=0,01**
pNN50 (%)	5,0 [2,5; 7,5]	5,0 [3,0; 6,0] p_1=0,98	8,0 [6,0; 10,0] **p_1=0,019** **p_2=0,01**	3,0 [2,0; 4,0] p_1=0,7 p_2=0,2 **p_3=0,0000**	1,0 [1,0; 2,0] **p_1=0,0003** **p_2=0,0000** **p_3=0,0000** p_3=0,08

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0{,}0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0{,}05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

Таблица 13

Временные показатели ВСР у больных исследуемых групп (ночные)

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
SDNN (мс)	119,5 [112; 123]	93 [80; 115] **p_1=0,0004**	76 [72; 81] **p_1=0,0000** **p_2=0,0014**	103 [96; 108] **p_1=0,006** p_2=0,8 **p_3=0,0000**	101 [95; 107] **p_1=0,017** **p_2=0,04** **p_3=0,0000** **p_4=1,00**
SDANN (мс)	43,5 [29,5; 50,0]	73 [66; 78] **p_1=0,0000**	48 [42; 51] p_1=0,14 **p_2=0,0000**	67 [61; 72] **p_1=0,0000** p_2=0,2 **p_3=0,0000**	67 [56; 90] **p_1=0,0000** **p_2=0,02** **p_3=0,0000** p_4=0,99
SDNNi	55,5 [50,0; 59,5]	50 [38; 58] p_1=0,5	50,5 [47; 53] p_1=0,6 p_2=0,98	49 [47; 51] p_1=0,07 p_2=0,95 p_3=0,98	38 [36; 40] **p_1=0,0000** **p_2=0,0001** **p_3=0,0000** **p_4=0,0000**
rMSSD (мс)	50,0 [46,0; 56,5]	39 [27; 46] **p_1=0,01**	36 [34; 39] **p_1=0,001** p_2=0,7	27 [26; 29] **p_1=0,0000** **p_2=0,04** **p_3=0,003**	19 [18; 21] **p_1=0,0000** **p_2=0,0000** **p_3=0,0000** **p_4=0,022**
pNN50 (%)	5,5 [4,0; 9,5]	6,9 [4,0; 5,5] p_1=0,9	9,0 [7,0; 11,0] **p_1=0,01** **p_2=0,001**	7,0 [5,0; 9,0] **p_1=0,04** p_2=0,06 p_3=0,1	2,0 [2,0; 4,0] **p_1=0,006** **p_2=0,0000** **p_3=0,0000** **p_4=0,0001**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

3.4. Оценка динамики показателей суточного мониторирования ЭКГ через 6 месяцев терапии

Важным этапом настоящей работы явилась оценка динамики результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ (в частности, ЧСС, НРС и ВСР) у полиморбидных пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом, а также у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ через 6 месяцев лечения в условиях достижения медикаментозного эутиреоза.

Включение β-адреноблокаторов в состав терапии способствует устранению проявлений симпатикотонии и уменьшению влияния нейрогуморальных систем, что замедляет прогрессирование ХСН. Препараты данной группы уменьшают ЧСС, снижают потребление миокардом кислорода, повышают толерантность к физической нагрузке [29, 39].

С другой стороны, известно, что достижение эутиреоидного состояния на фоне приема тиреостатиков также способствует урежению ЧСС, уменьшению частоты и выраженности нарушений ритма сердца (НСР), снижению ВСР [25, 81].

При оценке ЧСС во все временные промежутки наблюдалась достоверная положительная динамика на фоне комплексной терапии у пациентов обеих групп (таблица 14). Следует отметить, что у пациентов 2-й группы сравнения (с тиреотоксикозом без ССЗ) динамика показателей была более выраженной, чем в основной группе. Так, среднесуточная ЧСС у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ уменьшилась на 27,5% против 15,9% в основной группе (p_3=0,01), среднедневная ЧСС – на 29,3% против 11,4% (p_3=0,001), средненочная ЧСС – на 32,6% против 10,8% (p_3=0,001). Больший процент снижения в группе сравнения связан с более высокими исходными значениями ЧСС на момент включения в исследование. Необходимо учитывать, что пациенты основной группы исходно уже получали β-АБ в составе комплексной терапии ИБС и сердечной недостаточности, чем, по-видимому, и обусловлены более низкие исходно значения ЧСС.

Таблица 14

Динамика показателей ЧСС и циркадного индекса у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии, на фоне эутиреоза

Группы / Показатели		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
сред ЧСС сутки, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	105,5 [90; 120] 76,5 (73; 79)	**0,0000**	-28 [-16; -42]	88 [75; 96] 74(70;78)	**0,0024**	-15 [-4; -19]	**0,01**
сред ЧСС день, (уд/мин)	исходно через 124 нед.	107,5 [95; 127] 76 (74; 79)	**0,0000**	-30 [-22; -47]	88 [76; 93] 78 (75; 82)	**0,0068**	-12 [-3; -14]	**0,001**
сред ЧСС ночь, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	93,5 [76; 106] 63 [60; 66]	**0,0000**	-31 [-15; -41]	83 [71; 87] 74 [69; 76]	**0,0058**	-10 [-2; -12]	**0,001**
мах ЧСС сутки, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	157,5 [134; 172] 102,5 [98; 109]	**0,0000**	-56 [-34; -62]	110 [92; 142] 96 [92; 102]	**0,0038**	-16 [1; -39]	**0,001**
мах ЧСС день, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	147,5 [130; 172] 102,5 [98; 109]	**0,0000**	-45 [-32; -63]	110 [92; 142] 95 [90; 98]	**0,0025**	-17 [-3; -45]	**0,001**
мах ЧСС ночь, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	125 [106; 132] 74,5 [72; 78]	**0,0000**	-52 [-32; -55]	100 [86; 115] 94 [86; 97]	**0,0181**	-8 [2; -21]	**0,0000**
мин ЧСС сутки, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	63 [50; 82] 54,5 [52; 58]	**0,0035**	-10 [4; -25]	54 [50; 62] 52 [50; 55]	**0,0379**	-3 [1; -6]	**0,014**
мин ЧСС день, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	67,5 [58; 90] 60 [56; 65]	**0,0005**	-9 [-3; -23]	62 [54; 76] 64 [60; 67]	0,9752	4 [5; -10]	**0,001**

мин ЧСС ночь, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	65,5 [52; 86] 54,5 [52; 58]	**0,0005**	-12 [3; -27]	54 [50; 62] 52 [50; 55]	**0,0283**	-4 [2; -6]	**0,001**
домин ЧСС день, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	94 [88; 108] 71 (68; 76)	**0,0000**	-22 [-19; -33]	84 [72; 96] 78 [74; 81]	**0,0214**	-5 [2; -14]	**0,001**
домин ЧСС ночь, (уд/мин)	исходно через 24 нед.	84,5 [75; 97] 64 [59; 67]	**0,0000**	-21 [-15; -31]	79 [68; 82] 68 [64; 71]	**0,0014**	-12 [-3; -13]	**0,01**
ЦИ	исходно через 24 нед.	1,2 [1,1; 1,3] 1,2 [1,2; 1,3]	0,2463	0,2 [0,1; 0,3]	1,08 [1,03;1,16] 1,08 [1,05;1,10]	0,1146	0,02 [0,01; 0,07]	**0,02**

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 – динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

Необходимо отметить достоверную положительную динамику частоты встречаемости НРС у пациентов основной и 2-й группы сравнения. У пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ через 6 месяцев терапии тиреостатиком (тиамазол) и приема β-адреноблокаторов в течение первого месяца лечения (65% больных) достоверно уменьшилась частота выявления НЖЭС, ФП не регистрировалась. У пациентов основной группы на фоне комбинированной терапии с включением тиреостатика частота НЖЭС уменьшилась с 31% до 16%, ЖЭС – с 21% до 4%, а частота ФП через 6 месяцев лечения снизилась с 32% до 23%.

Поскольку результаты ВСР отражают вклад симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в регуляцию сердечного ритма, определенный интерес представляет оценка динамики временных и частотных показателей ВСР через 6 месяцев терапии в анализируемых группах пациентов. Исходно, на момент включения в исследование, у больных всех групп отмечалось преобладание симпатикотонии, достоверно наиболее выраженное в основной группе пациентов.

Следует подчеркнуть, что на фоне терапии наблюдалась положительная динамика временных показателей в обеих группах больных (таблицы 15-17). Так, показатель SDNN увеличился на 10,8% (p_1=0,000) в группе с тиреотоксикозом и на 13,3% (p_2=0,000) в группе с ИБС, ХСН в сочетании с тиреотоксикозом. Вместе с тем статистически достоверных различий в динамике показателей между группами не выявлено (p_3=0,1). Полученные результаты свидетельствует о повышении общего вегетативного тонуса у пациентов с тиреотоксикозом обеих групп на фоне достижения медикаментозного эутиреоза.

Кроме того, отмечалось увеличение среднесуточного уровня pNN50 – на 100% (p_2=0,0000), rMSSD - на 42,9% (p_2=0,0000) у полиморбидных пациентов (основная группа) против 37,5% (p_1=0,0000) и 9,4% (p_1=0,002) у лиц с гиперфункцией щитовидной железы без ССЗ. Выявленные статистически достоверные различия в динамике показателей этих двух групп (p_3=0,001; p_3=0,001) свидетельствуют о более выраженном подавлении активности симпатической и повышении активности парасимпатической ВНС на фоне оптимизации терапии ХСН и компенсации тиреотоксикоза.

Таблица 15

Динамика временных показателей ВСР у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза (за сутки)

Показатели / Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
SDNN (mc)	исходно через 24 нед.	139,5 [132;149] 154,5 [147; 158]	**0,0000**	14 [9; 16]	105 [99; 109] 119 [111; 124]	**0,0000**	13 [12; 15]	0,1
SDANN (mc)	исходно через 24 нед.	105 [103; 109] 117 [113; 122]	**0,0000**	13 [9; 14]	95 [91; 99] 103 [(99; 108]	**0,0000**	9 [7; 10]	0,1
SDNNi	исходно через 24 нед.	50,5 [47; 53] 56 [54; 59]	**0,0000**	5 [4; 7]	37 [35; 39] 45 [37; 48]	**0,0085**	9 [6; 10]	**0,01**
rMSSD (mc)	исходно через 24 нед.	32 [30; 34] 35 (33; 37)	**0,002**	3 [2,5; 3,2]	21 [19; 23] 30 [27; 32]	**0,0000**	8 [7; 9]	**0,001**
pNN50 (%)	исходно через 24 нед.	8 [6; 10] 11 [10; 12]	**0,0000**	4 [2; 5]	2 [1; 2] 4 [3; 5]	**0,0000**	3 [2; 4]	0,3

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 – динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

Таблица 16

Динамика временных показателей ВСР у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза (за день)

Показатели / Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
SDNN (mc)	исходно через 24 нед.	121 [114; 135] 120 [116; 124]	0,2100	-3 [1; -11]	94 [89; 99] 102 [97; 106]	**0,0002**	7 [6; 8]	**0,001**
SDANN (mc)	исходно через 24 нед.	83 [78; 86] 99 [97; 104]	**0,0000**	18 [16; 18]	87 [85; 92] 93 [87; 98]	**0,0125**	5 [2; 7]	**0,001**
SDNNi	исходно через 24 нед.	50,5 [47; 53] 56,5 [55; 60]	**0,0000**	7 [6; 8]	36 [32; 37] 39 [33; 42]	0,0793	3 [1; 4]	**0,01**
rMSSD (mc)	исходно через 24 нед.	32 [30; 34] 33 [31; 36]	0,1522	2 [1; 3]	21 [19; 23] 26 [25; 27]	**0,0000**	5 [4; 8]	**0,001**
pNN50 (%)	исходно через 24 нед.	8 [6; 10] 9 [7; 10]	0,9117	2 [1; 3]	1 [1; 2] 3 [2; 4]	**0,0000**	2 [1; 2,5]	0,1

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 - динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

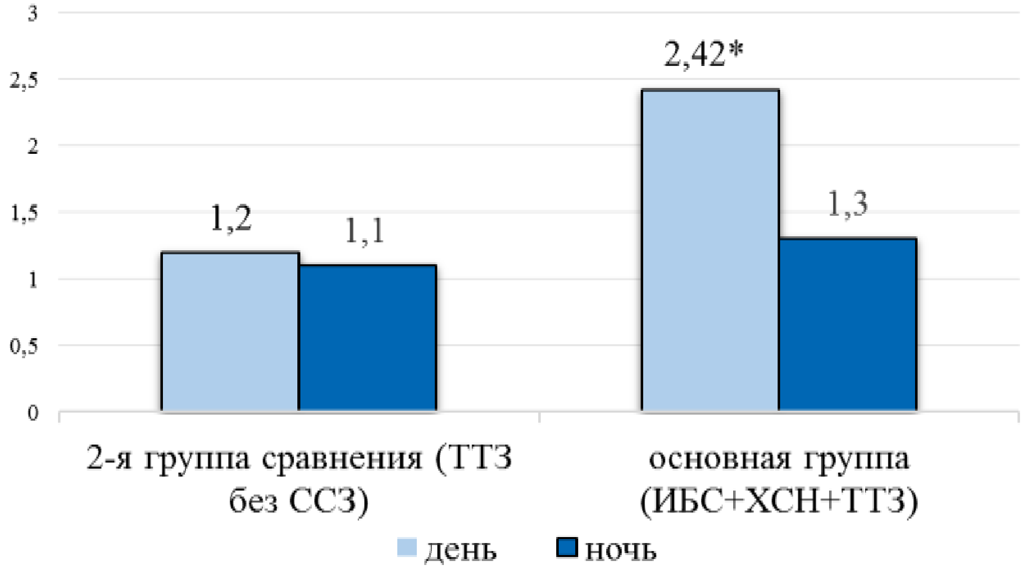
Таблица 17

Динамика временных показателей ВСР у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза (за ночь)

Показатели \ Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
SDNN (mc)	исходно через 24 нед.	76 [72; 81] 121 [118; 126]	**0,0000**	45 [43; 47]	101 [95; 107] 100 [(97; 102]	0,4947	-1 [2,0; -5,0]	**0,0000**
SDANN (mc)	исходно через 24 нед.	48 [42; 51] 47 (41; 53)	0,9146	2 [1; 3]	67 [56; 90] 70 [64; 74]	0,9596	4 [3; 8]	**0,01**
SDNNi	исходно через 24 нед.	50,5 [47; 53] 54 [51; 56]	**0,0035**	4 [3; 5]	38 [36; 40] 48 [40; 51]	**0,0004**	10 [4; 9]	**0,01**
rMSSD (mc)	исходно через 24 нед.	36 [34; 39] 37,5 [34; 40]	0,4552	1,5 [1; 2]	19 [18; 21] 33 [30; 37]	**0,0000**	14 [12; 16]	**0,001**
pNN50 (%)	исходно через 24 нед.	9 [7; 11] 12 [10;14]	**0,0008**	3 [2,5; 4,0]	2 [2; 4] 6 [5; 7]	**0,0000**	4 [3; 5]	0,4

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 - динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

При оценке спектральных показателей ВСР необходимо отметить положительную достоверную динамику на фоне терапии в обеих группах пациентов (таблицы 18-20, рисунок 7).



Примечание: * - р<0,05 – при сравнении показателей основной группы и 2-й группы сравнения

Рисунок 7. Сравнительная оценка динамики показателя вагосимпатического баланса (LF/HF) через 6 месяцев терапии у пациентов основной группы и 2-й группы сравнения

Увеличение активности парасимпатической ВНС на фоне достижения эутиреоза у пациентов с тиреотоксикозом подтверждают выявленные достоверные корреляционные связи между динамикой показателей HF и ТТГ (r=0,95, p=0,001); HF и Т4 своб (r= -0,79, p=0,001) (рисунок 8).

Особенно привлекают внимание данные, полученные у пациентов основной группы: повышение общей мощности спектра (TP) на 22,2% от исходного уровня (p_2=0,0000), волн очень низкой частоты (VLF) на 21,1% (p_2=0,0000), волн высокой частоты (HF) на 117,8% (в 2,2 раза) (p_2=0,0000), снижение коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF) на 54,7% (p_2=0,0000). Представленные результаты таких спектральных показателей ВСР, как TP, VLF и HF, достоверно в большей степени увеличились на фоне терапии у полиморбидных пациентов (с

ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) по сравнению с динамикой анализируемых показателей у больных с тиреотоксикозом без ССЗ (p_3<0,05).

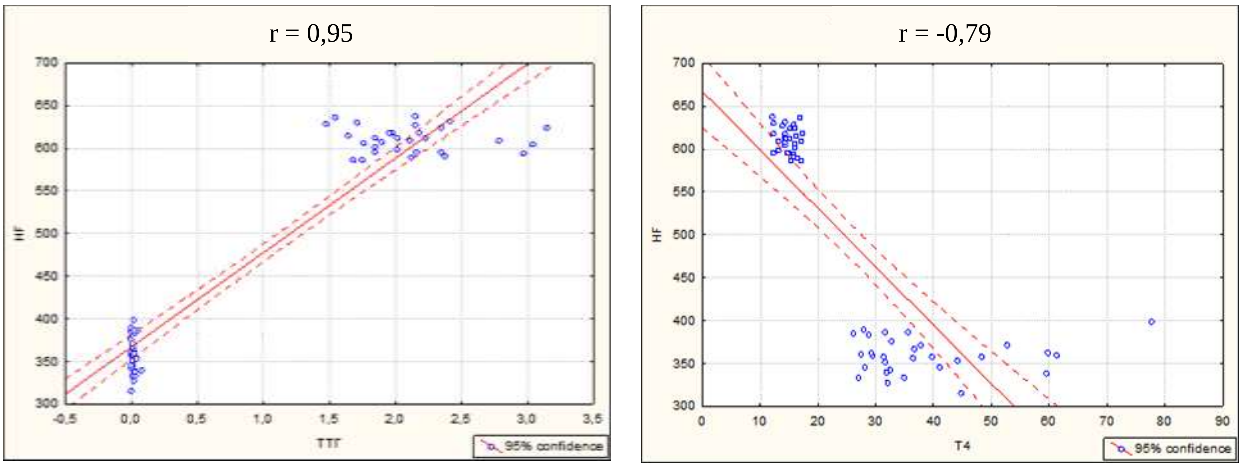


Рисунок 8. Взаимосвязь динамики показателей HF и ТТГ, HF и свТ4 у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более высокой активности СНС у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и гиперфункции щитовидной железы. Выявленный вегетативный дисбаланс в условиях полиморбидности, по-видимому, определяет выраженность клинических симптомов и признаков ХСН, способствует ее прогрессированию и ухудшению прогноза. Оптимизация терапии ИБС и ХСН в соответствии с современными рекомендациями в сочетании с компенсацией тиреотоксикоза сопровождается значительным улучшением клинического состояния пациентов, повышением толерантности к физической нагрузке и положительной динамикой показателей ВСР.

Таблица 18

Динамика спектральных показателей ВСР у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза (за сутки)

Показатели \ Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
TP (мс^2)	исходно через 24 нед.	2150 [2129; 2182] 2191,5 [2178; 2207]	**0,0004**	41 [26; 49]	1311 [1296; 1352] 1602 (1575; 1622)	**0,0000**	279 [269; 293]	**0,001**
VLF (мс^2)	исходно через 24 нед.	958 [932; 998] 882,5 [869; 892]	**0,0000**	-74 [-62; -107]	893 [872; 921] 1081 [1042; 1092]	**0,0000**	171 [169; 180]	**0,001**
LF (мс^2)	исходно через 24 нед.	832,5 [815; 848] 698,5 [691; 704]	**0,0000**	-137 [-124; -146]	332 [328; 341] 326 [320; 341]	0,3521	-6 [-1; -9]	**0,001**
HF (мс^2)	исходно через 24 нед.	358,5 [345; 371] 610,5 [596; 624]	**0,0000**	251 [248; 255]	90 [88; 93] 196 [184; 208]	**0,0000**	107 [96; 116]	**0,03**
nLF (у.е.)	исходно через 24 нед.	70,0 [69,1; 70,8] 53,6 [52,9; 53,9]	**0,0000**	-16,5 [-16,3; -17,1]	78,71 [77,94; 79,13] 62,55 [60,83; 64,95]	**0,0000**	-16,17 [-14,38; -17,98]	0,91
nHF (у.е.)	исходно через 24 нед.	30,0 [29,2; 30,9] 46,5 [46,1; 47,1]	**0,0000**	16,2 [15,9; 16,6]	21,29 [20,87; 22,07] 37,45 [35,05; 39,17]	**0,0000**	16,21 [14,18; 17,2]	0,65
LF/ HF	исходно через 24 нед.	2,3 [2,2; 2,4] 1,2 [1,1; 1,2]	**0,0000**	-1,1 [-1,0; -1,2]	3,69 [3,53; 3,76] 1,67 [1,55; 1,85]	**0,0000**	-1,98 [-1,92; -2,04]	0,2

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 - динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

Таблица 19

Динамика спектральных показателей ВСР у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза (за день)

Показатели \ Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
TP (мс^2)	исходно через 24 нед.	2027,5 [1988;2079] 2158 [2126;2172]	**0,0000**	131 [94; 139]	1251 [1229; 1300] 1477 [1433; 1506]	**0,0000**	206 [199; 226]	**0,0000**
VLF (мс^2)	исходно через 24 нед.	835,7 [818; 867] 830 [816; 851]	0,2443	-5,5 [-3; -15]	864 [816; 901] 1028 [992; 1064]	**0,0000**	164 [160; 177]	**0,0001**
LF (мс^2)	исходно через 24 нед.	812 [789; 852] 719 [709; 726]	**0,0000**	-96 [-81; -124]	309 [296; 342] 317 [310; 321]	0,5563	12 [7; 14]	**0,001**
HF (мс^2)	исходно через 24 нед.	358,5 [345; 371] 600 [585; 618]	**0,0000**	243 [239; 248]	88 [83; 91] 132 [124; 139]	**0,0000**	43 [39; 47]	**0,001**
nLF (у.е.)	исходно через 24 нед.	69,2 [68,3; 70,8] 54,2 [53,6; 55,1]	**0,0000**	-15,2 [-14,4; -16,1]	78,13 [76,05;80,56] 70,72 [69,42;71,75]	**0,0000**	-7,32 [-6,60; -8,84]	**0,001**
nHF (у.е.)	исходно через 24 нед.	30,8 [29,2; 31,7] 45,8 [44,9; 46,4]	**0,0000**	15,1 [14,7; 15,8]	21,88 [19,44; 23,95] 29,28 [28,25;30,58]	**0,0000**	7,2 [6,64; 8,85]	**0,02**
LF/ HF	исходно через 24 нед.	2,2 [2,2; 2,4] 1,2 [1,2; 1,2]	**0,0000**	-1,1 [-1,0; -1,2]	3,57 [3,18; 4,14] 2,42 [2,27; 2,54]	**0,0000**	-1,25 [-0,93; -1,6]	**0,01**

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 - динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

Таблица 20

Динамика спектральных показателей ВСР у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза (за ночь)

Показатели / Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1, абс.	значение	p_2	Δ_2, абс.	
TP ($мс^2$)	исходно через 24 нед.	2350,5 [2286; 2428] 2260 [2214; 2305]	**0,0000**	-91 [-73; -122]	1361 [1319; 1414] 1709 [1646; 1736]	**0,0000**	328 [322; 346]	**0,000**
VLF ($мс^2$)	исходно через 24 нед.	1117 [1086; 1217] 940,5 [915; 971]	**0,0000**	-176 [-169; -246]	899 [868; 967] 1109 [1052; 1137]	**0,0010**	184 [176; 212]	**0,001**
LF ($мс^2$)	исходно через 24 нед.	878 [856; 896] 679,5 [659; 703]	**0,0000**	-197 [-190; -199]	367 [328; 389] 347 [326; 362]	0,1453	-16 [-2; -27]	**0,0000**
HF ($мс^2$)	исходно через 24 нед.	343,5 [329; 362] 630,5 [620; 641]	**0,0000**	286 [278; 293]	93 [90; 98] 260 [234; 269]	**0,0000**	165 [143; 172]	**0,02**
nLF (у.е.)	исходно через 24 нед.	71,9 [70,2; 73,2] 52,2 [51,1; 53,1]	**0,0000**	-20,4 [-19,1; -21,5]	79,39 [77,72; 81,01] 56,61 [56,02;60,10]	**0,0000**	-22,6 [-20,8; -23,5]	0,1
nHF (у.е.)	исходно через 24 нед.	28,1 [26,8; 29,8] 47,8 [46,9; 48,9]	**0,0000**	19,1 [18,5; 21,0]	20,61 [18,99; 22,28] 43,39 [39,90;43,98]	**0,0000**	21,6 [20,81; 22,4]	0,12
LF/ HF	исходно через 24 нед.	2,6 [2,4; 2,7] 1,1 [1,0; 1,1]	**0,0000**	-1,4 [-1,3; -1,6]	3,85 [3,49; 4,27] 1,30 [1,27; 1,51]	**0,0000**	-2,25 [-2,04; -2,76]	0,09

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 - динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе сравнения; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 – достоверность различий Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

ГЛАВА 4
ОЦЕНКА УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И/ИЛИ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Согласно современным рекомендациям, определение концентрации натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP) необходимо для ранней диагностики ХСН в группах с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [29, 123].

Однако установлено, что у больных с гиперфункцией щитовидной железы без ССЗ определяется повышенный уровень натрийуретических пептидов, в частности BNP и NT-proBNP, что может привести к гипердиагностике ХСН [20]. Так, в ряде работ показано, что тиреоидные гормоны могут оказывать прямое стимулирующее действие на секрецию НУП, независимо от наличия у пациента сердечной недостаточности [116, 121, 171]. С другой стороны, тиреотоксикоз может привести к структурно-функциональным изменениям сердца, которые могут быть ответственны за повышение уровня натрийуретических пептидов [148]. Третья группа исследователей рассматривает повышение концентрации НУП у пациентов с синдромом тиреотоксикоза, как предиктор формирования начальной ХСН [7].

С учетом вышеизложенного представляется интересным изучить уровень натрийуретических пептидов у больных с тиреотоксикозом без ССЗ и при наличии ИБС и ХСН в данном исследовании.

4.1. Анализ концентрации натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и тиреотоксикозом

Учитывая ведущую роль определения уровня НУП в диагностике ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса ЛЖ, с одной стороны, и сложность интерпретации показателей в условиях полиморбидности, с другой, важным этапом в работе явился сравнительный анализ концентрации NT-proBNP у пациентов всех исследуемых групп.

Важно отметить, что повышенный уровень NT-proBNP - более 125 пг/мл, согласно современным Российским и Европейским рекомендациям [29, 123], выявлен как у пациентов с ХСН, так и у всех пациентов с тиреотоксикозом, независимо от наличия ССЗ (таблица 21).

Таблица 21

Уровень NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

Группы / Показатели	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
NT-proBNP, пг/мл	326,59 [253,71; 456,68]	255,47 [180,13; 376,12] **p_1=0,017**	345,29 [263,77; 420,63] p_1=0,88 **p_2=0,008**	712,11 [434,27; 893,91] **p_1=0,0001** **p_2=0,0001** **p_3=0,0001**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,000); p_1 – сравнение показателей с 1-й группой; p_2 – сравнение показателей со 2-й группой; p_3 – сравнение показателей с 3-й группой. При $p<0,05$ – различия достоверны при сравнении попарно.

Так, у пациентов с тиреотоксикозом без ИБС и ХСН уровень NT-proBNP более чем в 2 раза превышал пороговое значение (p=0,001). Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, в которых у лиц с гиперфункцией щитовидной железы определялась повышенная концентрация НУП [70, 171, 172].

Заслуживает внимания выявленная достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и показателем максимальной дневной ЧСС у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (r=0,67; p=0,000) (рисунок 9). Учитывая, что у больных этой группы наиболее высокие показатели ЧСС за сутки, а также в дневные и ночные часы по сравнению с результатами во всех исследуемых группах обусловлены активацией симпатического звена ВНС в условиях гиперфункции щитовидной железы, то установленная корреляционная связь позволяет судить о влиянии тиреоидных гормонов на уровень NT-proBNP.

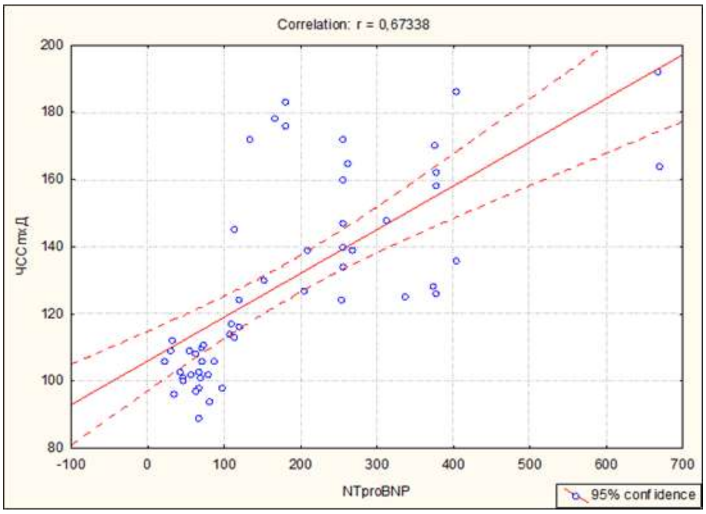


Рисунок 9. Взаимосвязь уровня NT-proBNP и показателя максимальной дневной ЧСС у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ

Концентрация NT-proBNP у больных с ИБС и тиреотоксикозом без клинических проявлений ХСН была выше порогового значения в 2,8 раза и в 1,35 раза по сравнению с результатом у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (p=0,001; p=0,008). При этом не отмечено достоверной разницы между значениями показателя в 1-й (больные с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза) и 3-й (больные с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН) группах сравнения (p=0,88), что позволяет думать о сопоставимом вкладе в повышение уровня НУП как ремоделирования ЛЖ при ХСН, так и гиперсекреции тиреоидных гормонов [49].

Следует подчеркнуть, что при сравнительном анализе полученных результатов наиболее высокий уровень NT-proBNP выявлен у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом, который был в 2,2 раза выше значения у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (p=0,0001) и в 2,06 раза выше результата у больных с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН (p=0,0001), что, по-видимому, отражает сочетанное влияние морфо-функциональных изменений ЛЖ при СН и гиперфункции щитовидной железы на секрецию НУП.

Полученные данные позволили судить о низкой диагностической значимости рекомендованного уровня НУП для выявления ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в условиях гиперфункции щитовидной железы и побудили к пересмотру порогового значения для данной категории больных [49].

4.2. Расчет нового порогового уровня NT-proBNP для диагностики сердечной недостаточности у полиморбидных больных с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом

В соответствии с поставленной задачей, важным этапом работы явилось определение порогового значения NT-proBNP, для ранней диагностики ХСН у полиморбидных пациентов с гиперфункцией щитовидной железы.

С целью определения порогового значения применили ROC-анализ. На основании значений диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) была построена характеристическая кривая (Receiver Operator Characteristic curve, или ROC-кривая). График зависимости (ROC-кривая) строится следующим образом: по оси Y откладываются значения ДЧ, по оси X – значения ДС, рассчитанные предварительно для каждого порога отсечения, который меняется от 0 до 1 с шагом 0,01. Анализируют полученную ROC-кривую: если кривая приближена к диагональной прямой – модель считается бесполезной, если кривая стремится к верхнему правому углу графика, диагностическая способность метода достаточно высока [30].

Важным моментом ROC-анализа является нахождение точки разделения, или порога отсечения (cut-off). С практической точки зрения порог отсечения нужен для того, чтобы полученные новые значения тех или иных параметров относить к одному из двух классов, сравнивая с точкой cut-off. Критерием выбора порога отсечения в данном исследовании явилось определение максимальной суммы значений чувствительности и специфичности модели:

Cut off = max (ДЧ + ДС), где

ДЧ – диагностическая чувствительность;

ДС – диагностическая специфичность.

Кроме визуальной оценки расположения ROC-кривой на графике, для объективного определения диагностической эффективности метода выполнили расчет площади под ROC-кривой - Area Under Curve (AUC). Чем ближе к единице значение AUC, тем качественнее способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие того или иного заболевания [192].

Результаты исследования, по которым проводили оценку диагностической информативности определения NT-proBNP у больных с тиреотоксикозом для выявления ХСН, представлены в таблице 22. При анализе значений чувствительности и специфичности, рассчитанных для группы пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ, определено значение cut-off 402,83 пг/мл, которое можно расценить как тот пороговый уровень NT-proBNP, выше которого у пациента с тиреотоксикозом можно диагностировать ХСН. Согласно полученным данным, если NT-proBNP более 402,83 пг/мл, то принимается решение в пользу наличия у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы СН с диагностической чувствительностью 100%, специфичностью 93,3%, диагностической точностью 95,6% ($p<0,001$).

Другими словами, у 100% пациентов с тиреотоксикозом значения NT-proBNP более 402,83 пг/мл позволяют судить о наличии ХСН, а у 93,3% больных уровень NT-proBNP ниже указанного порогового значения не может использоваться для подтверждения ХСН.

У пациентов 2-й группы сравнения (с тиреотоксикозом без ССЗ) все полученные значения NT-proBNP оказались ниже порогового (cut-off), что подтверждает отсутствие ХСН у больных данной группы.

Таблица 22

Оценка диагностической информативности определения NT-proBNP в сыворотке крови у больных тиреотоксикозом для выявления ХСН

Концентрация NT-proBNP, пг/мл	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС
>119,497	100	86,3 - 100,0	10	2,1 - 26,5
>132,775	100	86,3 - 100,0	13,33	3,8 - 30,7
>151,46	100	86,3 - 100,0	16,67	5,6 - 34,7
>166,81	100	86,3 - 100,0	20	7,7 - 38,6
>180,134	100	86,3 - 100,0	30	14,7 - 49,4
>205,167	100	86,3 - 100,0	33,33	17,3 - 52,8
>208,588	100	86,3 - 100,0	36,67	19,9 - 56,1
>254,22	100	86,3 - 100,0	40	22,7 - 59,4
>255,213	100	86,3 - 100,0	43,33	25,5 - 62,6
>255,47	100	86,3 - 100,0	53,33	34,3 - 71,7
>255,804	100	86,3 - 100,0	56,67	37,4 - 74,5
>261,068	100	86,3 - 100,0	60	40,6 - 77,3
>266,903	100	86,3 - 100,0	63,33	43,9 - 80,1
>311,472	100	86,3 - 100,0	66,67	47,2 - 82,7
>337,434	100	86,3 - 100,0	70	50,6 - 85,3
>372,882	100	86,3 - 100,0	73,33	54,1 - 87,7
>376,118	100	86,3 - 100,0	76,67	57,7 - 90,1
>376,337	100	86,3 - 100,0	83,33	65,3 - 94,4
>376,523	100	86,3 - 100,0	86,67	69,3 - 96,2
>402,679	100	86,3 - 100,0	90	73,5 - 97,9

>402,83 *	**100**	**86,3 - 100,0**	**93,33**	**77,9 - 99,2**
>415,112	96	79,6 - 99,9	93,33	77,9 - 99,2
>415,239	92	74,0 - 99,0	93,33	77,9 - 99,2
>421,159	88	68,8 - 97,5	93,33	77,9 - 99,2
>429,616	84	63,9 - 95,5	93,33	77,9 - 99,2
>430,837	80	59,3 - 93,2	93,33	77,9 - 99,2
>434,162	76	54,9 - 90,6	93,33	77,9 - 99,2
>434,267	72	50,6 - 87,9	93,33	77,9 - 99,2
>563,651	68	46,5 - 85,1	93,33	77,9 - 99,2
>631,521	64	42,5 - 82,0	93,33	77,9 - 99,2
>634,903	60	38,7 - 78,9	93,33	77,9 - 99,2
>643,119	56	34,9 - 75,6	93,33	77,9 - 99,2
>667,257	56	34,9 - 75,6	96,67	82,8 - 99,9
>670,415	56	34,9 - 75,6	100	88,4 - 100,0
>694,119	52	31,3 - 72,2	100	88,4 - 100,0
>712,111	48	27,8 - 68,7	100	88,4 - 100,0
>771,955	44	24,4 - 65,1	100	88,4 - 100,0

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал.

AUC для NT-proBNP у больных ТТЗ при скрининге ХСН составил 0,971±0,0216 (p<0,001), что свидетельствует об отличном качестве модели (рисунок 10).

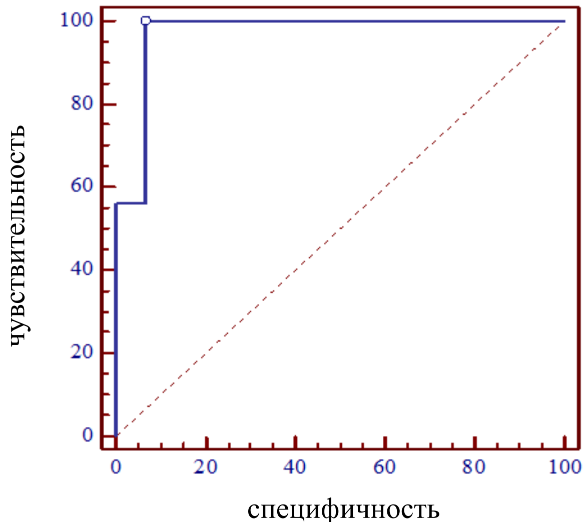


Рисунок 10. ROC-кривая уровня NT-proBNP для диагностики ХСН у больных с тиреотоксикозом

Особое внимание в работе уделено сравнительной оценке результатов концентрации NT-proBNP у пациентов основной группы (с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) и 3-й группы сравнения (с ИБС и тиреотоксикозом, без клинических признаков и симптомов ХСН). Определен диагностический уровень NT-proBNP для выявления ХСН у полиморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом - 556,4 пг/мл, с диагностической чувствительностью 72% (доля истинно положительных, правильно классифицированных случаев), специфичностью 100%, диагностической точностью 87,2% ($p<0{,}001$) (таблица 23). Таким образом, у 72% пациентов с тиреотоксикозом и ИБС при уровне NT-proBNP более 556,4 пг/мл принимается решение в пользу наличия ХСН. Учитывая, что специфичность – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно классифицированы моделью, то в нашей работе у 100% пациентов с ИБС и тиреотоксикозом значения NT-proBNP менее 556,4 пг/мл не позволяют судить о наличии ХСН. По-видимому, в таких случаях необходима более тщательная оценка клинических симптомов и признаков, а также структурно-функциональных параметров левых отделов сердца с учетом особенностей ремоделирования в условиях полиморбидности [49].

Таблица 23

Оценка диагностической информативности определения NT-proBNP в сыворотке крови у больных с ИБС и тиреотоксикозом для выявления ХСН

Концентрация NT-proBNP, пг/мл	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС
>201,277	100,00	86,3 - 100,0	4,17	0,1 - 21,1
>204,452	100,00	86,3 - 100,0	8,33	1,0 - 27,0
>228,162	100,00	86,3 - 100,0	12,50	2,7 - 32,4
>233,536	100,00	86,3 - 100,0	16,67	4,7 - 37,4
>238,057	100,00	86,3 - 100,0	20,83	7,1 - 42,2
>263,774	100,00	86,3 - 100,0	29,17	12,6 - 51,1
>304,452	100,00	86,3 - 100,0	33,33	15,6 - 55,3
>304,673	100,00	86,3 - 100,0	37,50	18,8 - 59,4
>321,65	100,00	86,3 - 100,0	41,67	22,1 - 63,4
>341,121	100,00	86,3 - 100,0	45,83	25,6 - 67,2
>343,536	100,00	86,3 - 100,0	50,00	29,1 - 70,9
>345,291	100,00	86,3 - 100,0	54,17	32,8 - 74,4
>360,231	100,00	86,3 - 100,0	58,33	36,6 - 77,9
>383,102	100,00	86,3 - 100,0	62,50	40,6 - 81,2
>383,654	100,00	86,3 - 100,0	66,67	44,7 - 84,4
>389,435	100,00	86,3 - 100,0	70,83	48,9 - 87,4
>415,112	96,00	79,6 - 99,9	70,83	48,9 - 87,4
>415,239	92,00	74,0 - 99,0	70,83	48,9 - 87,4
>419,123	92,00	74,0 - 99,0	75,00	53,3 - 90,2
>420,629	92,00	74,0 - 99,0	79,17	57,8 - 92,9
>421,159	88,00	68,8 - 97,5	79,17	57,8 - 92,9
>421,216	88,00	68,8 - 97,5	83,33	62,6 - 95,3
>429,616	84,00	63,9 - 95,5	83,33	62,6 - 95,3
>430,837	80,00	59,3 - 93,2	83,33	62,6 - 95,3
>434,162	76,00	54,9 - 90,6	83,33	62,6 - 95,3

>434,267	72,00	50,6 - 87,9	83,33	62,6 - 95,3
>544,631	72,00	50,6 - 87,9	87,50	67,6 - 97,3
>554,779	72,00	50,6 - 87,9	91,67	73,0 - 99,0
>555,371	72,00	50,6 - 87,9	95,83	78,9 - 99,9
>556,371 *	**72,00**	**50,6 - 87,9**	**100,00**	**85,8 - 100,0**
>563,651	68,00	46,5 - 85,1	100,00	85,8 - 100,0
>631,521	64,00	42,5 - 82,0	100,00	85,8 - 100,0
>634,903	60,00	38,7 - 78,9	100,00	85,8 - 100,0
>643,119	56,00	34,9 - 75,6	100,00	85,8 - 100,0
>694,119	52,00	31,3 - 72,2	100,00	85,8 - 100,0
>712,111	48,00	27,8 - 68,7	100,00	85,8 - 100,0
>771,955	44,00	24,4 - 65,1	100,00	85,8 - 100,0

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NT-proBNP у больных с тиреотоксикозом и ИБС для диагностики ХСН составила 0,942±0,0298 ($p<0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели (рисунок 11).

Учитывая полученные данные, можно оценить правильность отбора пациентов в 3-ю группу сравнения - с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН. Следует обратить внимание, что уровень NT-proBNP в данной группе оказался ниже порогового значения - 556,4 пг/мл, что не подтверждает наличие ХСН и указывает на обоснованность включения пациентов в 3-ю группу сравнения.

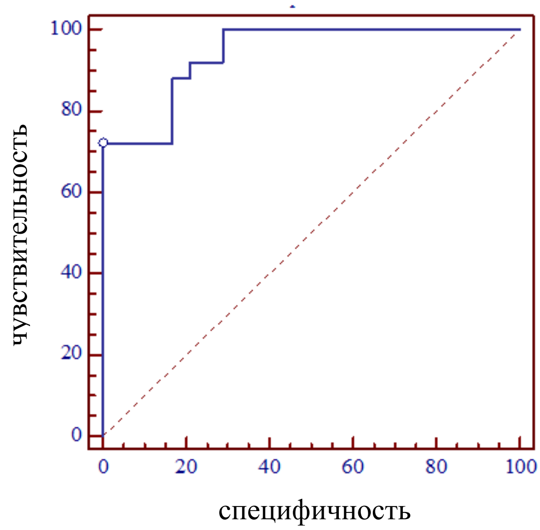


Рисунок 11. ROC-кривая уровня NT-proBNP для диагностики ХСН у больных с ИБС и тиреотоксикозом

4.3. Оценка динамики уровня NT-proBNP в группах пациентов с тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии, включавшей тиреостатики

По данным Скворцова А.А. и соавт. (2015), мониторирование уровня NT-proBNP применяется и для оценки эффективности терапии у пациентов с ХСН [67]. Тарбеева и соавт. (2015) определяли уровень НУП при тиреотоксической кардиомиопатии до и после оперативного лечения [70]. Но в доступной литературе не найдено работ, где изучалась бы динамика уровня данного маркера у полиморбидных пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом.

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии тиреостатиками (тиамазол) достигнут стойкий эутиреоз, о чем судили по уровню ТТГ, св.Т3, св.Т4 (изменение до референсных значений).

Проведен сравнительный анализ уровня NT-proBNP в группах пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) и с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом (основная группа) после 6 месяцев терапии (таблица 24).

Таблица 24

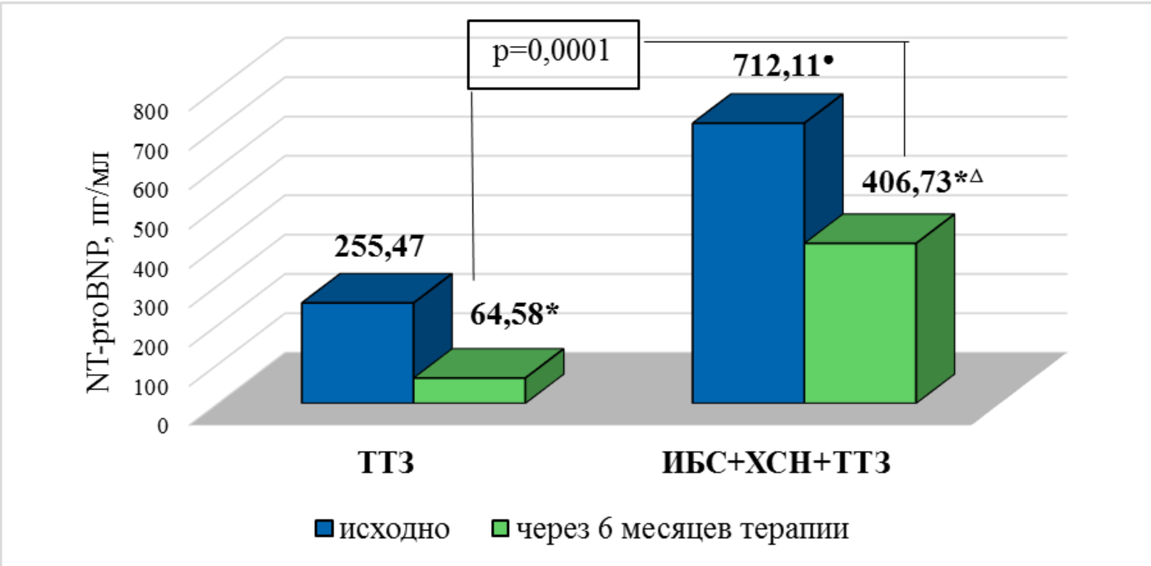
Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у полиморбидных больных с ХСН ишемического генеза и гиперфункцией щитовидной железы через 6 месяцев терапии

Группы / Показатели		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35			Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30			p_3
		значение	p_1	Δ_1	значение	p_2	Δ_2	
NT-proBNP, пг/мл	исходно	255,47 [180,13; 376,12]	**0,0001**	-191,56 [142,12; 284,35] (-74,7%)	712,11 [434,27; 893,91]	**0,0001**	-303,35 [131,46; 389,25] (-42,9%)	**0,0001**
	через 24 недели	64,58 [42,21; 76,3]			406,73 [309,11; 498,61]			

Примечание: Δ_1 – динамика показателей через 6 месяцев лечения во 2-й группе сравнения; Δ_2 - динамика показателей через 6 месяцев лечения в основной группе; p_1 – сравнение показателей до и после лечения во 2-й группе; p_2 – сравнение показателей до и после лечения в основной группе; p_3 - сравнение Δ_2 и Δ_1. При $p<0,05$ – различия достоверны.

Следует отметить положительную динамику в виде достоверного снижения данного показателя в обеих группах (p=0,000). При этом у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ уровень NT-proBNP уменьшился в 3,96 раза от исходного уровня, и достиг референсного значения (<125 пг/мл в соответствии с рекомендациями ESC, 2016) [123].

Вместе с тем, снижение данного показателя в группе пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом составило 42,9%. т.е. в 1,75 раза меньше, чем динамика в группе пациентов с тиреотоксикозом без ИБС и ХСН (p<0,0001), что наглядно представлено на рисунке 12.



Примечание: * - p<0,05 при сравнении с исходными показателями; ● – p<0,05 при сравнении исходных показателей основной группы и 2-й группы сравнения;
∆ - p<0,05 при сравнении показателей основной группы и 2-й группы сравнения через 6 месяцев терапии.

Рисунок 12. Динамика концентрации NT-proBNP через 6 месяцев терапии

Следует отметить, что, несмотря на значительное уменьшение концентрации NT-proBNP в основной группе пациентов на фоне терапии, уровень данного показателя по-прежнему превышал пороговый (125 пг/мл) и оставался наиболее высоким в сравнении с исходными результатами у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп сравнения (p_1=0,02; p_2=0,001; p_3=0,04 соответственно), что обусловлено более выраженными структурно-функциональными изменениями ЛЖ при СН и тиреотоксикозе [49]. Вместе с тем, важно подчеркнуть, что концентрация NT-proBNP через 6 месяцев лечения была существенно ниже по сравнению с рассчитанным новым пороговым значением показателя для полиморбидных больных с тиреотоксикозом (556,4 пг/мл), что позволяет судить об эффективности проводимой комбинированной терапии.

Взаимосвязь между NT-proBNP и тиреоидными гормонами анализировали с помощью корреляционно-регрессионного анализа в динамическом ряду показателей до и после лечения. Изменение изучаемых показателей после лечения тиреостатиками позволило выявить достоверные корреляционные связи между динамикой уровня ТТГ и концентрации NT-proBNP (r= -0,67; p=0,000), между динамикой уровня св.Т4 и NT-proBNP (r=0,42; p=0,001), а также между динамикой уровня св.Т3 и NT-proBNP (r=0,30; p=0,022) на фоне достигнутого эутиреоза в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) (рисунок 13).

Полученные результаты подтверждают данные других исследователей, выявивших зависимость уровня НУП от функциональной активности щитовидной железы [121, 182].

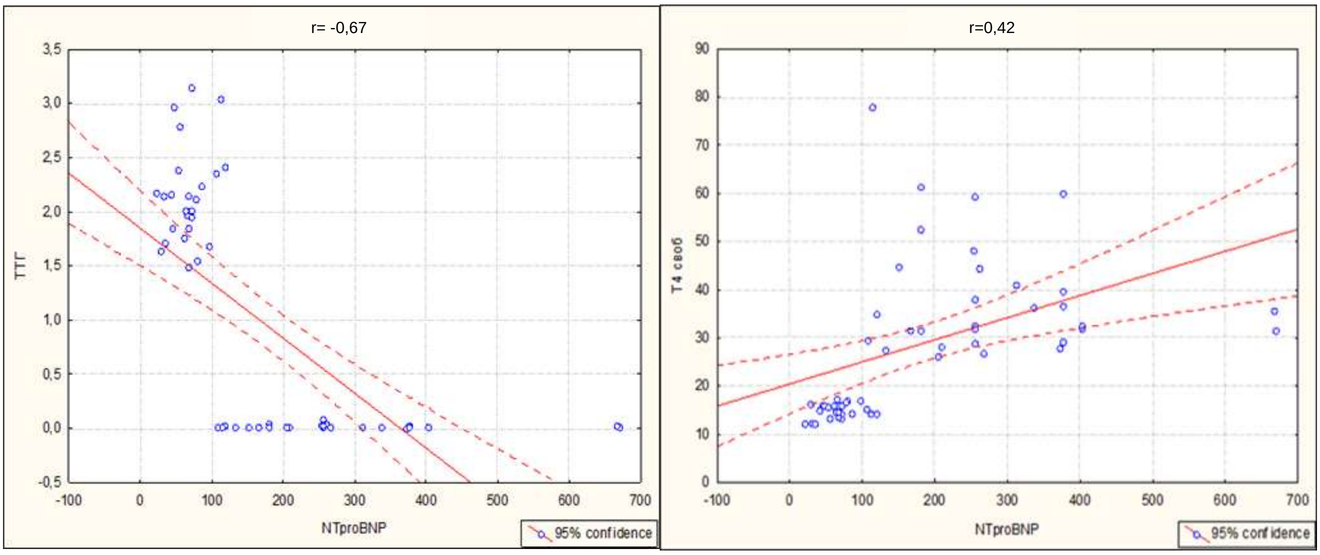


Рисунок 13. Взаимосвязь динамики уровня ТТГ и свободного Т4 с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ

В группе пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (основная группа) при проведении комбинированной терапии с включением тиреостатика также были выявлены достоверные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP (r= -0,53; p=0,000), свободного Т4 и NT-proBNP (r=0,43; p=0,001), свободного Т3 и NT-proBNP (r=0,35; p=0,01), что свидетельствует о влиянии функциональной активности щитовидной железы на уровень НУП у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (рисунок 14, 15). Полученные данные подтверждают необходимость достижения стойкого эутиреоидного состояния у полиморбидных пациентов с сопутствующим тиреотоксикозом.

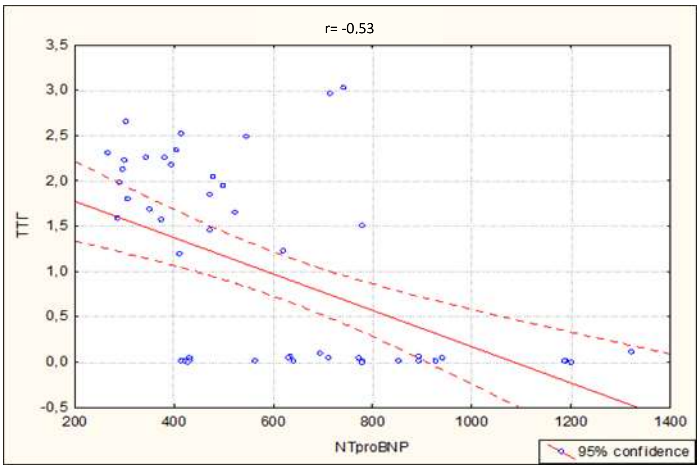


Рисунок 14. Взаимосвязь динамики уровня ТТГ с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом

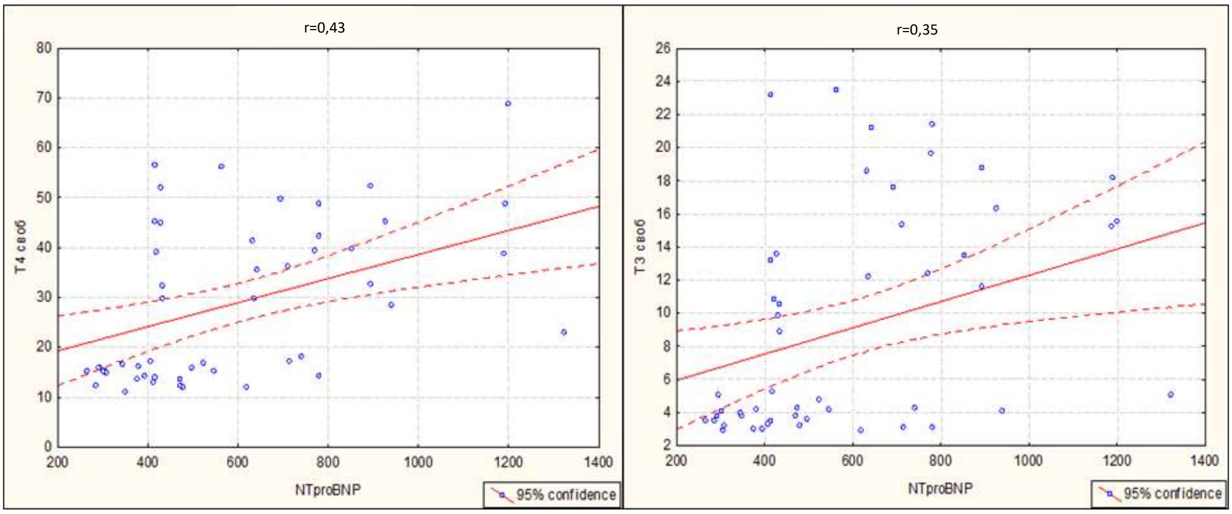


Рисунок 15. Взаимосвязь динамики уровня Т4 свободного и Т3 свободного с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, следует подчеркнуть, что при сравнении концентрации NT-proBNP у пациентов с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы и у больных с ИБС и тиреотоксикозом статистически достоверной разницы не обнаружено. Наиболее высокий уровень NT-proBNP выявлен у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС при наличии клинически выраженной ХСН, что, вероятно, обусловлено сочетанным влиянием объемной нагрузки на сердце и гиперфункции щитовидной железы.

На фоне терапии, включавшей тиреостатики, в условиях достигнутого эутиреоза у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ отмечалось снижение уровня NT-proBNP ниже порогового значения 125 пг/мл. При этом у больных с ИБС, ХСН и гиперфункцией щитовидной железы концентрация NT-proBNP, несмотря на достоверное снижение на фоне оптимальной терапии, по-прежнему превышала пороговое значение.

ГЛАВА 5

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Известно, что при заболеваниях, протекающих с гиперфункцией щитовидной железы, одной из основных мишеней для тиреоидных гормонов становится сердечно-сосудистая система. Гипертрофия ЛЖ на фоне тиреотоксикоза, с последующей дилатацией его полости и дисфункцией миокарда является довольно частой причиной развития ХСН [11]. Не вызывает сомнения и тот факт, что развитие сердечной недостаточности при ИБС и риск декомпенсации также связаны с прогрессирующим ремоделированием камер сердца [150]. Тем не менее, в настоящее время в литературе не найдено работ, где были бы определены особенности структурно-функциональных изменений сердца при ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозе. Многообразие параметров, определяемых при выполнении ЭхоКГ, и предложенные в последние годы различные индексированные показатели позволяют с большой точностью оценить характер ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН при сочетании ИБС и тиреотоксикоза.

5.1. Оценка структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом

Анализ результатов ЭхоКГ исследования выявил достоверно более высокие значения линейных и объемных показателей ЛЖ у больных с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза по сравнению с аналогичными результатами у пациентов других групп с гиперфункцией щитовидной железы (таблица 25) [48].

Таблица 25

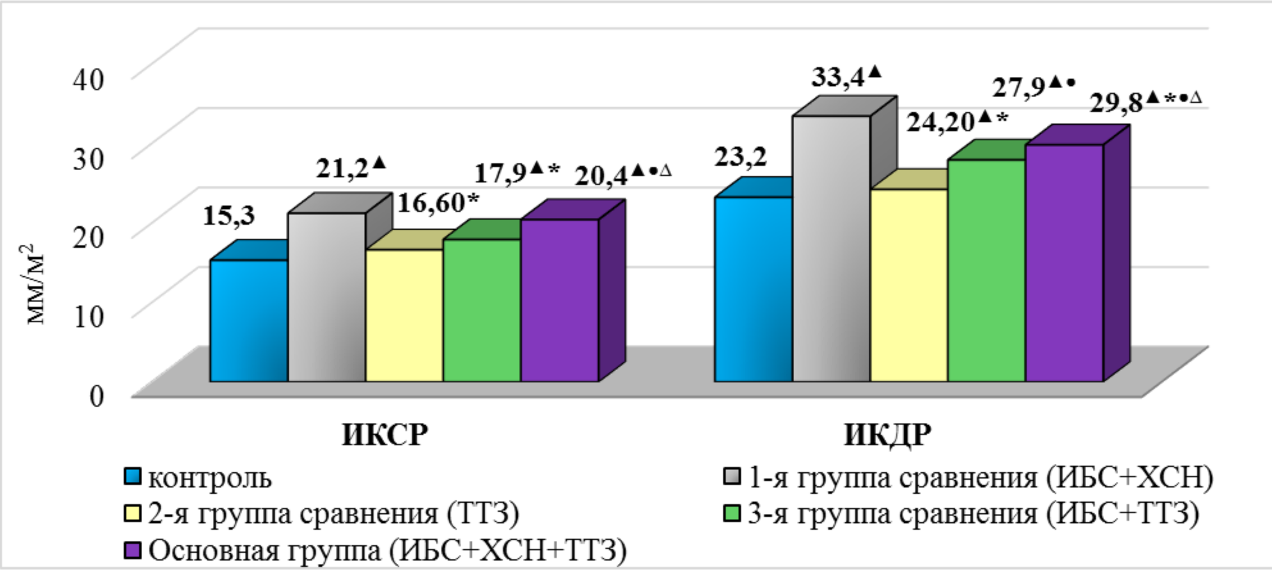
Результаты ЭхоКГ исследования у пациентов сравниваемых групп

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
ИЛП, мм/м^2	18,09 [17,38; 18,54]	20,05 [19,35; 20,77] p_1=0,01	19,58 [18,44; 20,48] p_1=0,09 p_2=0,06	20,87 [19,64; 21,29] p_1=0,001 p_2=0,12 p_3=0,08	21,35 [20,94; 22,28] p_1=0,001 p_2=0,51 p_3=0,06 p_4=0,12
КСР ЛЖ, мм	29,35 [29,18; 29,76]	43,14 [42,86; 43,59] **p_1=0,0001**	31,21 [30,96; 31,87] p_1=0,07 **p_2=0,001**	34,08 [33,87; 35,02] **p_1=0,0001** **p_2=0,001** **p_3=0,03**	40,52 [39,85; 41,67] **p_1=0,0001** p_2=0,06 **p_3=0,001** **p_4=0,002**
ИКСР ЛЖ, мм/м^2	15,33 [15,24; 15,76]	21,16 [20,25; 21,96] **p_1=0,0001**	16,56 [15,11; 17,68] p_1=0,51 **p_2=0,01**	17,90 [16,25; 19,08] **p_1=0,02** **p_2=0,01** p_3=0,07	20,43 [18,88; 22,92] **p_1=0,001** p_2=0,08 **p_3=0,001** **p_4=0,01**
КДР ЛЖ, мм	44,41 [44,03; 44,67]	58,12 [54,85; 55,42] **p_1=0,001**	50,51 [49,92; 50,95] **p_1=0,001** **p_2=0,001**	52,96 [52,01; 54,45] **p_1=0,001** **p_2=0,01** p_3=0,06	56,40 [53,21; 58,01] **p_1=0,0001** p_2=0,06 **p_3=0,01** **p_4=0,04**
ИКДР ЛЖ, мм/м^2	23,15 [23,02; 23,30]	33,42 [28,12; 35,68] **p_1=0,001**	24,21 [23,85; 29,32] **p_1=0,01**	27,96 [24,15; 29,73] **p_1=0,001** **p_2=0,01**	29,79 [25,72; 31,63] **p_1=0,001** **p_2=0,03**

			p_2=0,001	**p_3=0,02**	**p_3=0,02** **p_4=0,04**
КДО ЛЖ, мл	102,11[100,85; 103,7]	160,23 [146,16; 171,24] **p_1=0,0001**	113,75 [111,42; 115,64] **p_1=0,001** **p_2=0,001**	120,43 [115,25; 128,53] **p_1=0,001** **p_2=0,001** **p_3=0,02**	151,08 [142,02; 157,38] **p_1=0,0001** **p_2=0,02** **p_3=0,001** **p_4=0,01**
ИКДО ЛЖ, мл/мин	54,23 [53,94; 54,86]	81,02 [78,16; 87,26] **p_1=0,0001**	61,51 [56,01; 64,75] **p_1=0,01** **p_2=0,001**	63,37 [60,29; 68,96] **p_1=0,001** **p_2=0,001** p_3=0,07	76,22 [72,15; 80,86] **p_1=0,001** **p_2=0,03** **p_3=0,001** **p_4=0,01**
КСО ЛЖ, мл	40,80 [39,68; 41,45]	84,17 [82,48; 87,30] **p_1=0,0001**	38,03 [37,43; 38,79] p_1=0,07 **p_2=0,0001**	59,92 [57,75; 63;19] **p_1=0,001** **p_2=0,001** **p_3=0,001**	77,64 [72,05; 80,68] **p_1=0,0001** **p_2=0,01** **p_3=0,0001** **p_4=0,002**
ИКСО ЛЖ, мл/мин	20,48 [19,11; 21,69]	43,65 [41,54; 44,87] **p_1=0,0001**	20,42 [19,12; 22,32] p_1=0,64 **p_2=0,0001**	29,64 [27,25; 32,96] **p_1=0,001** **p_2=0,001** **p_3=0,015**	37,09 [35,21; 40,47] **p_1=0,001** **p_2=0,01** **p_3=0,001** **p_4=0,005**
ИОТС ЛЖ	0,39 [0,38; 0,40]	0,45 [0,43; 0,46] **p_1=0,01**	0,41 [0,38; 0,42] p_1=0,22 **p_2=0,01**	0,45 [0,42; 0,45] **p_1=0,01** p_2=0,97 **p_3=0,01**	0,47 [0,46; 0,51] **p_1=0,001** **p_2=0,03** **p_3=0,01** **p_4=0,04**

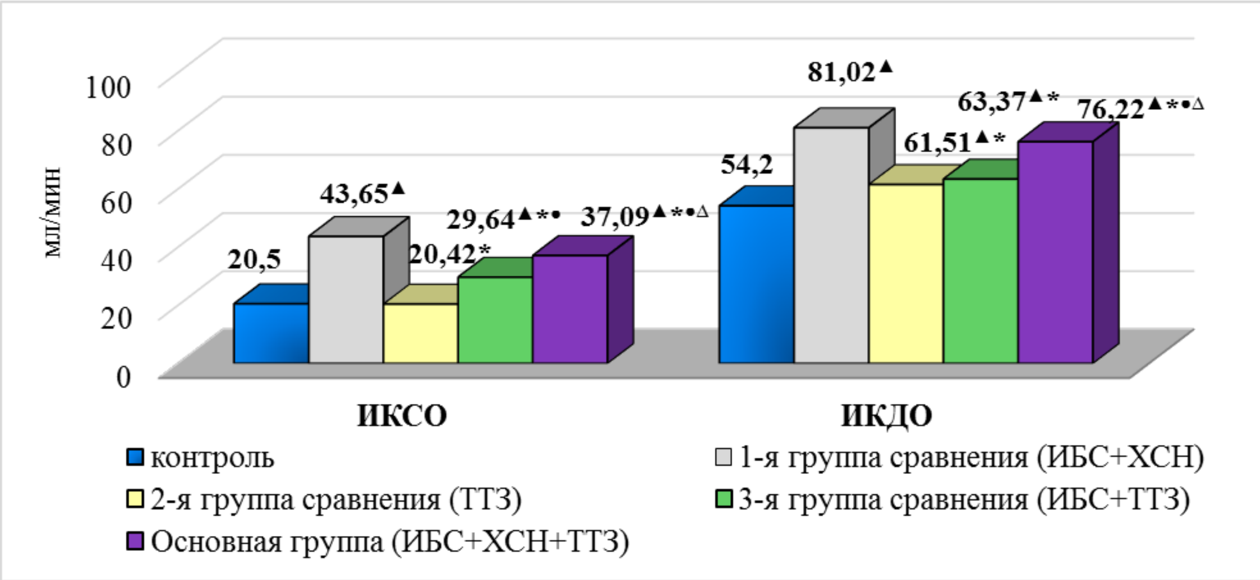
Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0{,}0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0{,}05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

Так, у пациентов основной группы ИКСР на 23,37% и 14,13% (p_3=0,001; p_4=0,01), ИКДР на 23,05% и 10,50% (p_3=0,02; p_4=0,04), ИКДО на 23,91% и 20,28% (p_3=0,001; p_4=0,01), ИКСО на 81,64% и 25,13% (p_3=0,001; p_4=0,005) оказались больше, чем у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) и с тиреотоксикозом и ИБС без клинических признаков ХСН (3-я группа сравнения) соответственно (рисунки 16, 17).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,000); при сравнении попарно различия достоверны (p<0,05): ▲ – p<0,05 при сравнении с группой контроля; * - p<0,05 при сравнении с 1-й группой; • - p<0,05 при сравнении со 2-й группой; ∆ - p<0,05 при сравнении с 3-й группой.

Рисунок 16. Сравнительная оценка ИКСР и ИКДР у пациентов исследуемых групп



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,000); при сравнении попарно различия достоверны (p<0,05): ▲ – p<0,05 при сравнении с группой контроля; * - p<0,05 при сравнении с 1-й группой; • - p<0,05 при сравнении со 2-й группой; ∆ - p<0,05 при сравнении с 3-й группой.

Рисунок 17. Объемные параметры левого желудочка у пациентов исследуемых групп

Известно, что в формировании ремоделирования ЛЖ важную роль играет повышение активности САС и РААС. Логично было бы предположить, что структурно-геометрические изменения ЛЖ у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с тиреотоксикозом будут наиболее выраженные. Однако при сравнении линейных и объемных показателей ЛЖ у больных с ИБС и ХСН на фоне тиреотоксикоза и у пациентов с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы установлено, что в основной группе ИКДР, ИКСО, ИКДО были достоверно меньшими (p_2=0,03; p_2=0,01; p_2=0,03), что, вероятно, обусловлено усилением сердечного выброса на фоне гиперактивации симпатической ВНС при тиреотоксикозе.

Процесс ремоделирования ЛЖ включает в себя также и формирование гипертрофии миокарда, как компенсаторного процесса адаптации к гемодинамической нагрузке [60]. Однако, при длительных, постоянных перегрузках объемом и/или давлением, данный процесс приобретает характер патологического и повышает риск ССЗ и смертности у пациентов с ИБС и АГ [60]. Представляет научный интерес изучение геометрической адаптации миокарда к изменениям гемодинамики на фоне активации САС и РААС у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы при сочетании с ИБС и ХСН.

Показатели, характеризующие развитие гипертрофии ЛЖ, представлены в таблице 26 [48].

Следует отметить, что у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) параметры ИММЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП превышали аналогичные у лиц контрольной группы (p_1=0,01; p_1=0,03; p_1=0,01), что свидетельствует о начальных признаках гипертрофии ЛЖ и подтверждает данные литературы о развитии ремоделирования миокарда при тиреотоксикозе на фоне преобладания активности симпатической вегетативной НС.

Необходимо отметить, что на формирование гипертрофии ЛЖ оказало влияние и наличие артериальной гипертензии у больных всех сравниваемых групп. Так, у пациентов 2-й группы сравнения (с тиреотоксикозом без ССЗ) симптоматическая АГ (впервые выявленная на фоне тиреотоксикоза) отмечалась в 71,4% случаев. У пациентов других групп АГ сочеталась с ИБС: у больных 3-й группы сравнения (с ИБС и тиреотоксикозом) - в 80,6% случаев, у больных 1-й группы сравнения (ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы) – в 65,7% случаев, у пациентов основной группы - в 93,3% случаев. Показатели ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ, полученные у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом (3-я группа сравнения), оказались на 31,11%, 15,58% и 15,88% выше, чем в группе с тиреотоксикозом без ИБС (p_3=0,01; p_3=0,02; p_3=0,01). Межгрупповой анализ полученных результатов выявил достоверно более выраженные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с уже имеющейся ХСН на фоне ИБС (1-я группа), в сравнении с показателями у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН (3-я группа).

Особого внимания заслуживают результаты, выявленные у пациентов с ХСН на фоне сочетания ИБС и тиреотоксикоза (основная группа). Необходимо

Таблица 26

Эхокардиографические показатели левого желудочка у пациентов сравниваемых групп

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
ММЛЖ, г	135,21 [131,19; 142,38]	326,76 [304,21; 343,37] **p_1=0,0001**	194,07 [173,46; 211,14] **p_1=0,01** **p_2=0,0001**	262,03 [234,54; 313,21] **p_1=0,001** **p_2=0,001** **p_3=0,001**	322,35 [292,26; 332,53] **p_1=0,0001** p_2=0,41 **p_3=0,001** **p_4=0,01**
ИММЛЖ, г/м^2	74,18 [72,57; 77,23]	171,01 [140,18; 186,54] **p_1=0,0001**	104,81 [87,62; 119,12] **p_1=0,01** **p_2=0,001**	137,42 [122,87; 151,38] **p_1=0,001** **p_2=0,02** **p_3=0,01**	169,45 [154,87; 188,82] **p_1=0,001** p_2=0,62 **p_3=0,0001** **p_4=0,01**
ТМЖП ЛЖ, мм	9,03 [8,87; 9,69]	13,03 [12,84; 14,06] **p_1=0,0001**	10,72 [10,03; 11,12] **p_1=0,01** **p_2=0,001**	12,39 [11,96; 12,64] **p_1=0,0001** **p_2=0,02** **p_3=0,01**	13,24 [13,06; 13,72] **p_1=0,0001** p_2=0,61 **p_3=0,001** **p_4=0,02**
ТЗС ЛЖ, мм	9,38 [9,01; 9,94]	12,63 [12,22; 13,35] **p_1=0,001**	10,01 [9,82; 10,39] **p_1=0,03** **p_2=0,001**	11,60 [11,31; 12,09] **p_1=0,001** **p_2=0,01** **p_3=0,02**	12,68 [12,44; 13,25] **p_1=0,001** p_2=0,98 **p_3=0,001** **p_4=0,01**

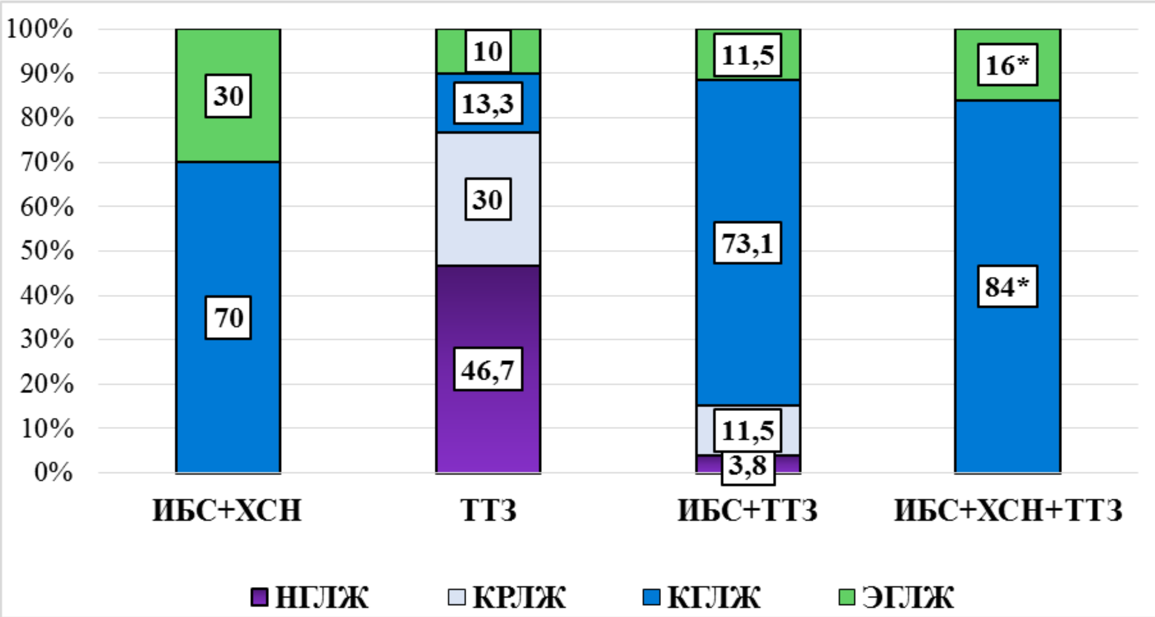
Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

отметить, что получены достоверно более высокие показатели у пациентов этой группы при сравнении с данными у пациентов с тиреотоксикозом других групп. Так, ИММЛЖ на 61,67% и 23,31% (p_3=0,0001; p_4=0,01), ТМЖП на 23,51% и 6,86% (p_3=0,001; p_4=0,04) и ТЗСЛЖ на 26,67% и 9,31% (p_3=0,001; p_4=0,03) оказались выше, чем результаты у больных 2-й и 3-й групп [48]. Однако, сравнивая данные, полученные в основной группе больных, с результатами пациентов 1-й группы (с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза), следует подчеркнуть, что не выявлено достоверной разницы между показателями. Пациенты обеих групп имели ИБС, а также признаки и симптомы ХСН II-III ФК.

Как известно, развитию гипертрофии миокарда ЛЖ способствует АГ, которая выявлена у 93,3% пациентов основной группы и у 65,7% больных 1-й группы сравнения. Развитие тиреотоксикоза у больных основной группы, несмотря на более выраженную активацию симпатической ВНС в условиях избыточной секреции тиреоидных гормонов, не привело к прогрессированию гипертрофии ЛЖ, что, возможно, обусловлено длительным приемом препаратов (прежде всего, блокаторов РААС – ИАПФ или АРА), способных оказывать положительное влияние на структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы между ИММЛЖ и толщиной стенок (МЖП и ЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС) у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза оказался достоверно большим, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы (p_2=0,03), что, по-видимому, связано с меньшим КДР в данной группе.

Анализируя характер ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп (рисунок 18), обратили внимание, что в группе больных с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) встречалась лишь в 46,7% случаев.



Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателей основной группы с 1-й группой.

Рисунок 18. Особенности геометрии левого желудочка у пациентов сравниваемых групп

Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ), являющееся, по мнению одних исследователей [62, 63], адаптивным вариантом изменения геометрии миокарда в ответ на повреждение (постнагрузку), по мнению других – начальными проявлениями патологического процесса, постепенно приводящими к концентрической гипертрофии ЛЖ (КГЛЖ) [60], выявлялось в этой группе у 30,0% больных. На долю КГЛЖ и эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ЭГЛЖ) пришлось по 13,3% и 10,0% соответственно.

В группе пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без клинических проявлений ХСН (3-я группа сравнения) НГЛЖ наблюдалась в 3,8% случаев, наиболее часто встречалась КГЛЖ - в 73,1% случаев, КРЛЖ выявлялось в 11,5%, а ЭГЛЖ - в 11,5% случаев [48].

Структурно-функциональные изменения ЛЖ у пациентов основной группы и 1-й группы сравнения представлены только двумя, прогностически наиболее неблагоприятными, типами: концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Известно, что КГЛЖ ассоциируется с наибольшим риском сердечно-сосудистых осложнений (Framingham Heart Study) [174]. Данный тип гипертрофии ЛЖ преобладал в обеих группах с ХСН, однако, достоверно чаще выявлялся у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза (основная группа) - в 84,0% случаев, по сравнению с результатом у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения) – в 70,0% случаев (p_1=0,03). Вместе с тем ЭГЛЖ чаще встречалась у пациентов 1-й группы сравнения – в 30,0% случаев, практически в 2 раза превышая показатель у лиц в основной группе - 16,0% (p_1=0,01).

Особый интерес вызывает анализ показателей, характеризующих сократительную способность миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп (таблица 27). Известно, что ремоделирование ЛЖ, особенно с дилатацией его полости, приводит к снижению сократительной способности миокарда и, следовательно, систолической дисфункции. В нашем исследовании значения ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ) достоверно не отличались у пациентов, включенных в исследование. Однако, показатель ударного выброса (ПУВ), характеризующий эффективность работы сердечной мышцы, у больных всех групп оказался достоверно ниже, чем у лиц группы контроля. Так, у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения), результат был в 1,4 раза ниже контроля (p_1=0,001), что связано с постепенно увеличивающейся ММЛЖ в условиях гиперсимпатикотонии. В группах с ССЗ гипертрофия миокарда носила уже дезадаптивный характер, результатом чего явилось значительное снижение ПУВ: в 1-й группе сравнения - в 2,3 раза (p_1=0,0001), в 3-й группе сравнения - в 1,8 раза (p_1=0,001), в основной группе - в 2,2 раза ниже (p_1=0,0001), чем в группе контроля. Обращает внимание, что значения ПУВ в группе пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и в группе с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы достоверно не отличались (p_2=1,00).

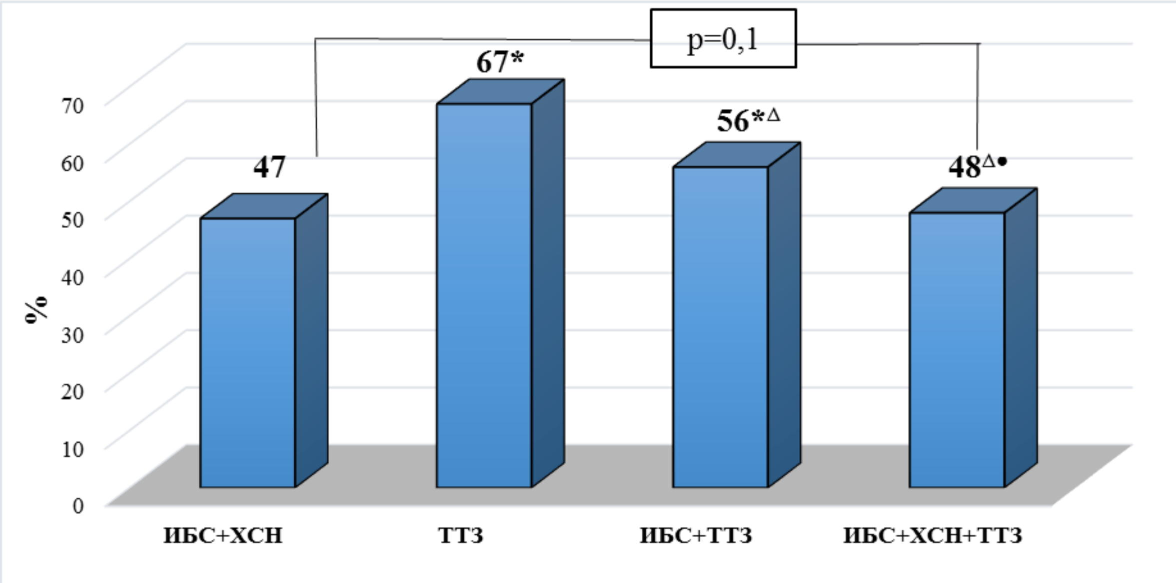
Таблица 27

Показатели, характеризующие сократительную способность ЛЖ у больных сравниваемых групп

Группы / Показатели	Контрольная группа n=15	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения) n=35	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30
УО, мл	62,01 [60,21; 64,13]	74,11 [72,98; 76,15] **p_1=0,01**	75,60 [74,18; 78,69] **p_1=0,01** p_2=0,12	76,01 [73,36; 77,72] p_1=0,14; p_2=0,51 p_3=0,96	73,08 [69,62; 75,26] p_1=0,42; p_2=0,97 p_3=0,08; **p_4=0,02**
УИ, мл/м^2	35,43 [34,24; 37,31]	38,67 [36,21; 39,13] **p_1=0,04**	40,90 [38,01; 43,48] **p_1=0,001** **p_2=0,01**	40,73 [37,17; 42,28] **p_1=0,01;** p_2=0,97 p_3=0,99	38,92 [35,95; 40,48] **p_1=0,01;** p_2=0,98 p_3=0,62; p_4=0,51
ПУВ, мл/г	0,53 [0,51; 0,55]	0,23[(0,22; 0,24] **p_1=0,0001**	0,39 [0,37; 0,41] **p_1=0,0001** **p_2=0,001**	0,30 [0,28; 0,32] **p_1=0,0001; p_2=0,01** **p_3=0,01**	0,24 [0,22; 0,26] **p_1=0,0001;** p_2=0,97 **p_3=0,001; p_4=0,02**
МС, г/см^2	139,24 [137,32; 141,06]	147,86 [146,01; 148,56] **p_1=0,01**	158,19 [154,12; 162,45] **p_1=0,001** **p_2=0,001**	152,87 [148,11; 154,76] **p_1=0,001;** p_2=0,14 p_3=0,12	146,3 [144,83; 148,35] **p_1=0,01;** p_2=0,32 **p_3=0,001;** p_4=0,91
ФВ, %	58,0 [56,0; 61,0]	47,0 [40,0; 48,0] **p_1=0,0001**	67,0 [60,0; 70,0] **p_1=0,0001** **p_2=0,0001**	56,0 [53,0; 60,0] p_1=0,23; **p_2=0,0001** **p_3=0,0001**	48,1 [41,0; 52,0] **p_1=0,001;** p_2=0,14 **p_3=0,0001; p_4=0,01**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0,0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0,05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

Следует обсудить результаты сравнительной оценки фракции выброса ЛЖ - основного параметра, характеризующего систолическую функцию ЛЖ у больных исследуемых групп (рисунок 19).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,0000); при сравнении попарно различия достоверны (p<0,05): * - p<0,05 при сравнении с 1-й группой; $^{\Delta}$ - p<0,05 при сравнении со 2-й группой; $^{\bullet}$ – p<0,05 при сравнении с 3-й группой.

Рисунок 19. Показатели фракции выброса левого желудочка у пациентов сравниваемых групп

Так, пациенты 2-й и 3-й групп сравнения имели ФВ более 50%. Однако, выявленное у лиц с тиреотоксикозом без ССЗ более высокое значение ФВ – 67,0%, можно рассматривать как начальную (гиперкинетическую) стадию тиреотоксического поражения сердца. В обеих группах с ХСН (основная группа и 1-я группа сравнения) отмечались достоверно более низкие значения ФВ ЛЖ, чем в других сравниваемых группах, и соответствовали промежуточному типу ХСН. Вместе с тем, достоверных различий между показателями в группе пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы выявлено не было (p=0,1).

Интерес представляют полученные значения миокардиального стресса (МС) у пациентов исследуемых групп. Данный показатель характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и отражает величину пред- и постнагрузки на ЛЖ [60]. Наиболее высоким МС оказался у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ: на 13,61% больше, чем в группе контроля (p_1=0,001), что, по-видимому, обусловлено быстрым возрастанием гемодинамической нагрузки на миокард в условиях гиперфункции щитовидной железы и, следовательно, быстрым переходом к дезадаптации, что подтверждает выявленная корреляционная зависимость (r=0,51; p=0,004) (рисунок 20).

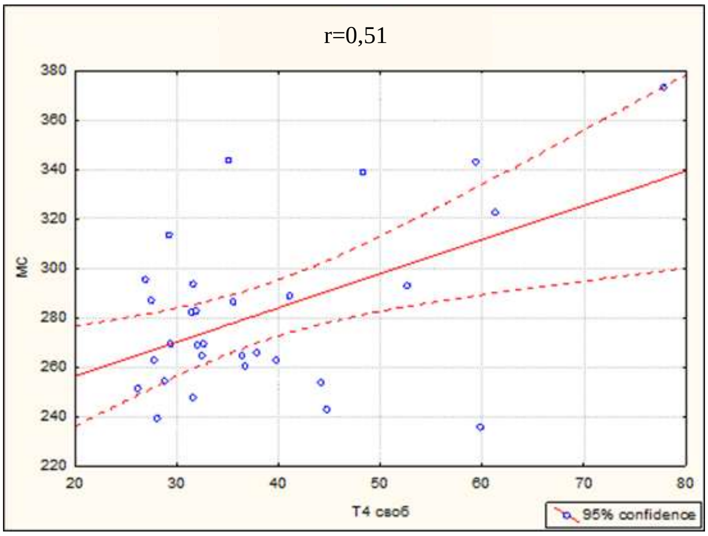


Рисунок 20. Взаимосвязь показателя миокардиального стресса и уровня свободного Т4 у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ

Важно подчеркнуть, что у пациентов 1-й и 3-й групп сравнения и основной группы значения МС оказались достоверно меньшими по сравнению с результатом у больных с тиреотоксикозом без ССЗ, что, по-видимому, обусловлено постепенными изменениями функциональной активности кардиомиоцитов при развитии ИБС и ХСН. Кроме того, как уже отмечалось ранее, пациенты этих групп уже принимали на момент включения в исследование препараты, способствующие уменьшению ремоделирования ЛЖ.

В настоящее время известно, что диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ развивается значительно раньше систолической, в том числе и у пациентов с тиреотоксикозом, что и определяет снижение толерантности к физической нагрузке при сохраненной фракции выброса ЛЖ, т.е. до появления систолической дисфункции [9-11, 195].

Анализируя параметры трансмитрального кровотока, отмечено, что в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) соотношение пиков Е/А составило 1,21, а значение IVRT оказалось наименьшим в сравнении с показателем в других группах, что свидетельствует об укорочении времени релаксации на начальных стадиях тиреотоксического поражения миокарда ЛЖ (таблица 28). В 90% случаев у больных данной группы определялась нормальная диастолическая функция ЛЖ, в 10% случаев – замедление релаксации (ДДЛЖ I типа). У больных с тиреотоксикозом и ИБС без клинических симптомов и признаков ХСН (3-я группа сравнения) ДДЛЖ I типа встречалась в 65,4% случаев.

Следует отметить, что у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом (основной группы) получено наименьшее значение отношения Е/А, которое в 1,14 раза было меньше, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы (р=0,01). При этом у больных основной группы в 100% случаев определялась ДДЛЖ I типа. Вместе с тем, у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (1-я группа сравнения) ДДЛЖ I типа встречалась в 86,7% случаев, ДДЛЖ II типа (псевдонормализация) – в 10% случаев, ДДЛЖ III типа (рестриктивное расслабление) – в 3,3 % случаев.

Таким образом, полученные результаты позволяют выделить особенности ремоделирования левых отделов сердца у полиморбидных пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза: более низкие значения линейных и объемных параметров ЛЖ, развитие диастолической дисфункции ЛЖ I типа (нарушение релаксации) в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ (в 84% случаев) по сравнению с показателями у пациентов с ХСН и ИБС без патологии щитовидной железы.

Таблица 28

Показатели диастолической функции миокарда ЛЖ у больных сравниваемых групп

Группы / Показатели	Контрольная группа	Больные с ИБС и ХСН без ТТЗ (1-я группа сравнения)	Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения)	Больные с ИБС и ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения)	Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа)
Е лж, см/с	0,84±0,06	0,49±0,03 **p_1=0,000**	0,85±0,11 **p_1=0,91** p_2=0,001	0,68±0,12 **p_1=0,01** **p_2=0,01**	0,45±0,03 **p_1=0,000** p_2=0,08 **p_3=0,001** **p_4=0,01**
А лж, см/с	0,64±0,04	0,68±0,05 p_1=0,41	0,69±0,03 p_1=0,62 p_2=0,81	0,69±0,02 p_1=0,73 p_2=1,00	0,72±0,06 **p_1=0,01** p_2=0,07 p_3=0,12 p_4=0,14
Е/А лж	1,32±0,03	0,72±0,02 **p_1=0,000**	1,21±0,01 **p_1=0,001** **p_2=0,000**	0,98±0,01 **p_1=0,000** **p_2=0,001** **p_3=0,01**	0,63±0,02 **p_1=0,001** **p_2=0,01** **p_3=0,001** **p_4=0,01**
IVRT, мс	71,22±0,86	76,23±2,14 **p_1=0,015**	64,45±1,53 p_1=0,0 **p_2=0,02**	68,37±1,38 **p_1=0,02** **p_2=0,01** p_3=0,07	84,69±2,57 **p_1=0,000** **p_2=0,02** **p_3=0,001** **p_4=0,001**

Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ($p<0{,}0085$); p_1 – сравнение с группой контроля; p_2 - сравнение с 1-й группой; p_3 - сравнение со 2-й группой; p_4 - сравнение с 3-й группой. $p<0{,}05$ –различия достоверны при сравнении попарно.

5.2. Анализ динамики структурно-функциональных параметров левых отделов сердца на фоне стойкого эутиреоидного состояния у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом

Представляется интересным изучить динамику эхокардиографических показателей на фоне оптимальной терапии ИБС и ХСН при включении в схему лечения тиреостатиков через 6 месяцев лечения.

В группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) отмечено статистически достоверное уменьшение КДО на 10,9% (p=0,01) и ИКДО на 11,9% (p=0,01), тогда как остальные линейные и объемные характеристики ЛЖ достоверно не изменились (таблица 29).

Таблица 29

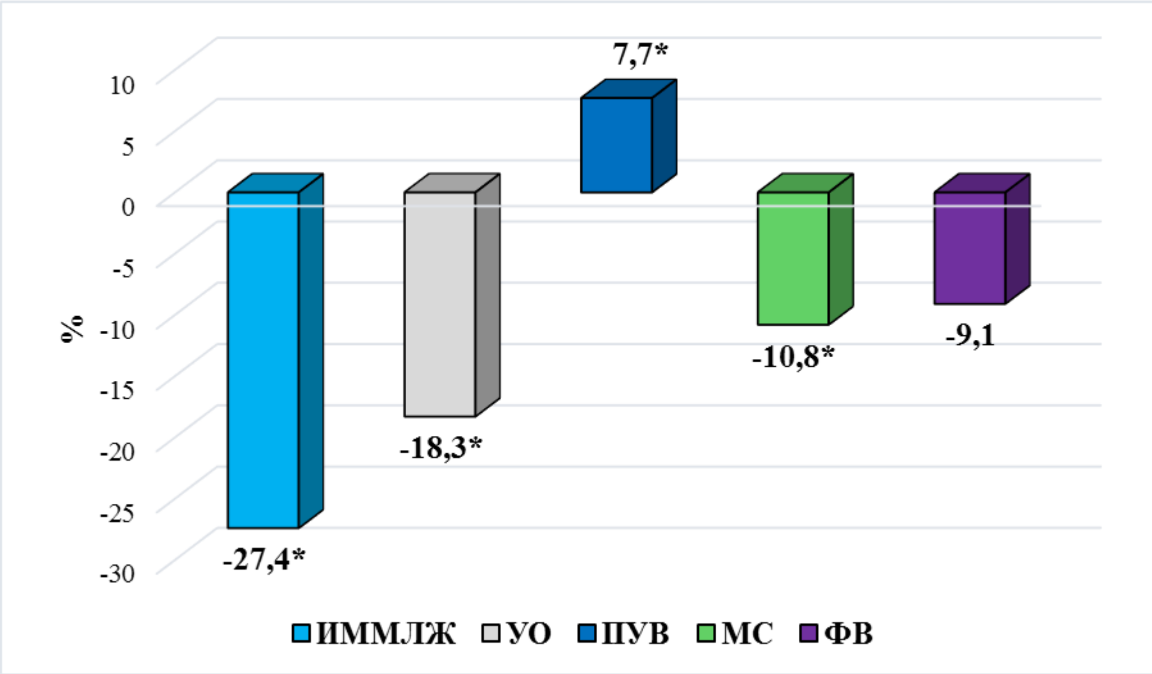
Динамика ЭхоКГ показателей у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ через 6 месяцев терапии на фоне эутиреоза

Показатели \ Группы		Больные с ТТЗ без ССЗ (2-я группа сравнения) n=35		
		значение	p	Δ (абс.)
ИЛП, мм/м^2	исходно через 24 нед.	19,58 [18,44; 20,48] 19,18 [18,39; 20,29]	0,92	0,34 [0,28; 0,44]
КСР ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	31,21 [30,96; 31,87] 32,04 [31,16; 33,23]	0,41	0,91 [0,34; 1,25]
ИКСР ЛЖ, мм/м^2	исходно через 24 нед.	16,56 [15,11; 17,68] 16,15 [14,94; 17,08]	0,62	-0,52 [-0,23; -0,68]
КДР ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	50,51 [49,92; 50,95] 46,32 [44,76; 48,01]	0,08	-4,23 [-3,01; -5,19]
ИКДР ЛЖ, мм/м^2	исходно через 24 нед.	24,21 [23,85; 29,32] 23,05 [22,84; 24,45]	0,07	-1,39 [-1,18; -4,27]
КДО ЛЖ, мл	исходно через 24 нед.	113,75 [111,42; 115,64] 101,36 [100,15; 103,88]	**0,01**	-11,74 [-11,21; -12,41]
ИКДО ЛЖ, мл/мин	исходно через 24 нед.	61,51 [56,01; 64,75] 54,19 [52,68; 54,98]	**0,01**	-6,12 [-3,55; -9,64]
КСО ЛЖ, мл	исходно через 24 нед.	38,03 [37,43; 38,79] 39,61 [38,33; 40,63]	0,53	1,47 [0,92; 1,81]

ИКСО ЛЖ, мл/мин	исходно через 24 нед.	20,42 [19,12; 22,32] 20,86 [19,54; 21,85]	0,9	0,45 [0,42; -0,47]
ММЛЖ, г	исходно через 24 нед.	194,07 [173,46; 211,14] 148,22 [143,64; 151,18]	**0,001**	-42,76 [-30,64; -58,86]
ИММЛЖ, г/м2	исходно через 24 нед.	104,81 [87,62; 119,12] 76,17 [74,47; 79,96]	**0,001**	-26,34 [-14,45; -38,22]
ТМЖП ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	10,72 [10,03; 11,12] 9,20 [8,91; 9,47]	**0,02**	-1,41 [-1,15; -1,67]
ТЗС ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	10,01 [9,82; 10,39] 9,52 [9,12; 10,23]	0,2	-0,51 [-0,22; -0,73]
ИОТС ЛЖ	исходно через 24 нед.	0,41 [0,38; 0,42] 0,40 [0,36; 0,41]	0,71	-0,02 [0,01; 0,02]
УО, мл	исходно через 24 нед.	75,60 [74,18; 78,69] 61,75 [61,52; 63,25]	**0,01**	-13,95 [-12,25;-15,86]
УИ, мл/м^2	исходно через 24 нед.	40,90 [38,01; 43,48] 36,54 [35,17; 37,22]	0,06	-4,44 [-2,76; -5,92]
ПУВ, мл/г	исходно через 24 нед.	0,39 [0,37; 0,41] 0,42 [0,42; 0,43]	**0,04**	0,03 [0,02; 0,05]
МС, г/см^2	исходно через 24 нед.	158,19 [154,12; 162,45] 141,11 [139,36; 145,05]	**0,01**	-15,78 [-14,57; -17,62]
ФВ, %	исходно через 24 нед.	67,0 [60,0; 70,0] 60,9 [59,8; 61,7]	0,08	-5,02 [-1,4; -7,9]
E/A лж	исходно через 24 нед.	1,21±0,01 1,24±0,02	0,2	0,02±0,01
IVRT, мс	исходно через 24 нед.	64,45±1,53 66,84±2,01	0,3	2,12±0,08

Примечание: Δ – динамика показателей до и после лечения; р – сравнение показателей до и после лечения. При р<0,05 –различия достоверны.

Некоторые исследователи в своих работах отмечали, что на фоне адекватной и своевременной тиреостатической терапии возможна нормализация структурно-функциональных параметров сердца [11, 28, 81]. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с ранее опубликованными. Так, у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ ММЛЖ уменьшилась на 23,63% (р=0,001), ИММЛЖ - на 27,33% (р=0,001), ТМЖП - на 14,17% (р=0,04) через 6 месяцев терапии тиреостатиками, что свидетельствует о регрессе патологического ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне своевременной тиреостатической терапии. Следует отметить также, что статистически достоверно уменьшились в этой группе больных показатели МС – на 10,79% (p=0,01), УО – на 18,32% (p=0,01), увеличился ПУВ – на 7,69% (p=0,04) (рисунок 21).



Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения

Рисунок 21. Динамика ЭхоКГ показателей миокарда ЛЖ у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ через 6 месяцев терапии

Положительная динамика эхокардиографических показателей отмечалась и у пациентов с сочетанием тиреотоксикоза и ХСН ишемического генеза (основная группа) на фоне включения в схему лечения тиреостатических препаратов (таблица 30).

Таблица 30

Динамика ЭхоКГ показателей у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии, на фоне эутиреоза

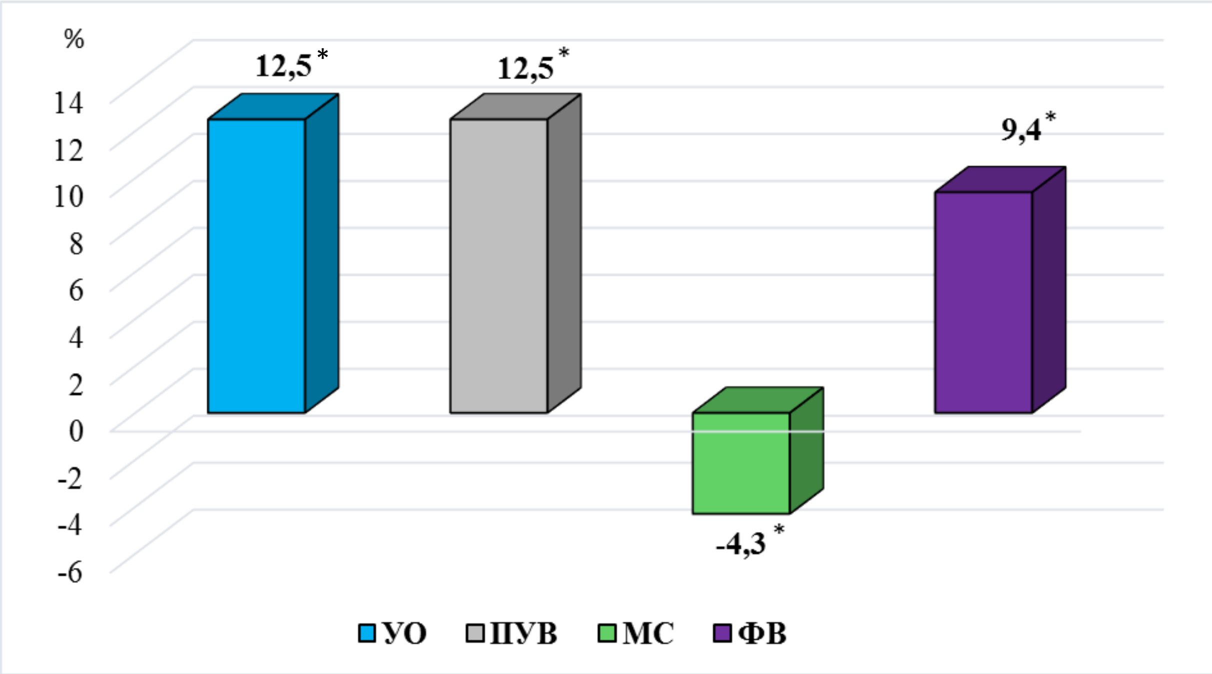
Показатели \ Группы		Больные с ИБС, ХСН и ТТЗ (основная группа) n=30		
		значение	p	Δ (абс.)
ИЛП, мм/м^2	исходно через 24 нед.	21,35 [20,94; 22,28] 21,04 [20,5; 22,01]	0,98	0,38 [0,21; 0,43]
КСР ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	40,52 [39,85; 41,67] 41,86 [40,17; 42,24]	0,93	0,62 [0,36; 1,41]
ИКСР ЛЖ, мм/м^2	исходно через 24 нед.	20,43 [18,88; 22,92] 20,75 [19,31; 21,54]	0,97	0,44 [0,31; 0,97]
КДР ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	56,40 [53,21; 58,01] 54,62 [52,73; 56,35]	0,8	-1,36 [-0,41; -1,58]
ИКДР ЛЖ, мм/м^2	исходно через 24 нед.	29,79 [25,72; 31,63] 28,24 [26,68; 29,11]	0,61	-1,25 [-0,36; -2,12]
КДО ЛЖ, мл	исходно через 24 нед.	151,08 [142,02; 157,38] 156,31 [149,15; 160,62]	0,23	5,54 [3,76; 6,94]
ИКДО ЛЖ, мл/мин	исходно через 24 нед.	76,22 [72,15; 80,86] 78,47 [76,18; 82,02]	0,5	2,35 [1,23; 3,95]
КСО ЛЖ, мл	исходно через 24 нед.	77,64 [72,05; 80,68] 74,07 [71,56; 76,29]	0,33	-2,17 [-0,21; -3,36]
ИКСО ЛЖ, мл/мин	исходно через 24 нед.	37,09 [35,21; 40,47] 34,14 [33,96; 35,20]	0,5	-3,06 [-1,33; -5,25]
ММЛЖ, г	исходно через 24 нед.	322,35 [292,26; 332,53] 306,54 [284,17; 315,28]	0,07	-15,81 [-9,25; -17,3]
ИММЛЖ, г/м2	исходно через 24 нед.	169,45 [154,87; 188,82] 154,68 [148,91; 163,43]	0,06	-15,48 [-6,74; -24,85]
ТМЖП ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	13,24 [13,06; 13,72] 12,41 [12,04; 12,72]	0,4	-1,01 [-0,76; -1,12]
ТЗС ЛЖ, мм	исходно через 24 нед.	12,68 [12,44; 13,25] 11,72 [11,53; 11,94]	0,72	-0,96 [-0,83; -1,22]
ИОТС ЛЖ	исходно через 24 нед.	0,47 [0,46; 0,51] 0,45 [0,43; 0,48]	0,5	-0,02 [-0,02; -0,03]
УО, мл	исходно через 24 нед.	73,08 [69,62; 75,26] 82,24 [77,59; 84,33]	**0,03**	8,23 [7,86; 9,16]
УИ, мл/м^2	исходно через 24 нед.	38,92 [35,95; 40,48] 43,28 [40,84; 44,38]	0,2	4,35 [3,82; 4,64]

ПУВ, мл/г	исходно через 24 нед.	0,24 [0,22; 0,26] 0,27 [0,26; 0,27]	**0,04**	0,03 [0,01; 0,04]
МС, г/см^2	исходно через 24 нед.	146,30 [144,83; 148,35] 140,01 [138,03; 141,14]	**0,02**	-7,15 [-6,32; -8,01]
ФВ, %	исходно через 24 нед.	48,1 [41,0; 52,0] 52,6 [52,02; 54,5]	**0,01**	4,55 [1,5; 10,25]
Е/А лж	исходно через 24 нед.	0,63±0,02 0,71±0,01	**0,03**	0,07±0,02
IVRT, мс	исходно через 24 нед.	84,69±2,57 72,10±1,34	**0,01**	-13,05±0,8

Примечание: Δ – динамика показателей до и после лечения; р – сравнение показателей до и после лечения. При $p<0,05$ –различия достоверны.

Так, наблюдалась тенденция к снижению ММЛЖ и ИММЛЖ ($p=0,07$ и $p=0,06$ соответственно). Кроме того, что у данной группы полиморбидных больных на фоне оптимизации терапии ИБС и ХСН в сочетании с тиреостатиками улучшились показатели УО – на 12,53% ($p=0,03$), ПУВ – на 12,5% ($p=0,04$), ФВ – на 9,36% ($p=0,01$), достоверно снизилось значение МС – на 4,3% ($p=0,02$) (рисунок 22). Следует отметить и достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ: увеличение Е/А на 12,7% ($p=0,03$) и уменьшение IVRT на 14,87% ($p=0,01$). Безусловно, столь выраженная положительная динамика является результатом комплексного лечения, включающего как оптимальную терапию ИБС и ХСН, так и применение тиреостатиков.

Полученные результаты свидетельствуют не только о важной роли своевременного проведения тиреостатической терапии, но и о необходимости достижения стойкого эутиреоидного состояния у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом.



Примечание: * - p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения

Рисунок 22. Динамика показателей, характеризующих сократительную способность миокарда ЛЖ, у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В последние годы постоянное усовершенствование методов диагностики позволило чаще выделять несколько заболеваний у одного пациента [53, 79]. Наряду с увеличением продолжительности жизни отмечается рост числа пациентов с коморбидной (полиморбидной) патологией, что необходимо учитывать при интерпретации клинической картины заболеваний, результатов диагностических исследований и выборе тактики лечения [127, 128].

Сердечная недостаточность остается значимой проблемой современного здравоохранения, поскольку, несмотря на затраты на лечение, утрата трудоспособности, инвалидизация и смертность таких пациентов по-прежнему высокие [14, 85]. Кроме того, повышается количество больных СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, что затрудняет своевременную диагностику ХСН [29].

Нарушения функции щитовидной железы, как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз, причем даже субклинические варианты дисфункции, оказывают значимое влияние на сердечно-сосудистую систему, а при сочетании с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией могут изменять как клинические проявления заболеваний, так и прогноз у таких пациентов [95-97, 112].

Однако, в большинстве известных рандомизированных исследований, если и учитывалось при отборе наличие у пациентов полиморбидной патологии, то чаще не более двух-трех наиболее распространенных нозологий, что диктует необходимость проведения новых исследований у больных с сочетанием нескольких заболеваний.

Таким образом, в настоящей работе в ходе комплексного диагностического исследования выявлены клинические особенности ХСН у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом, выполнен расчет нового порогового значения NT-proBNP (критерия для ранней диагностики ХСН) в условиях полиморбидной патологии, определены структурно-функциональные изменения левых отделов сердца.

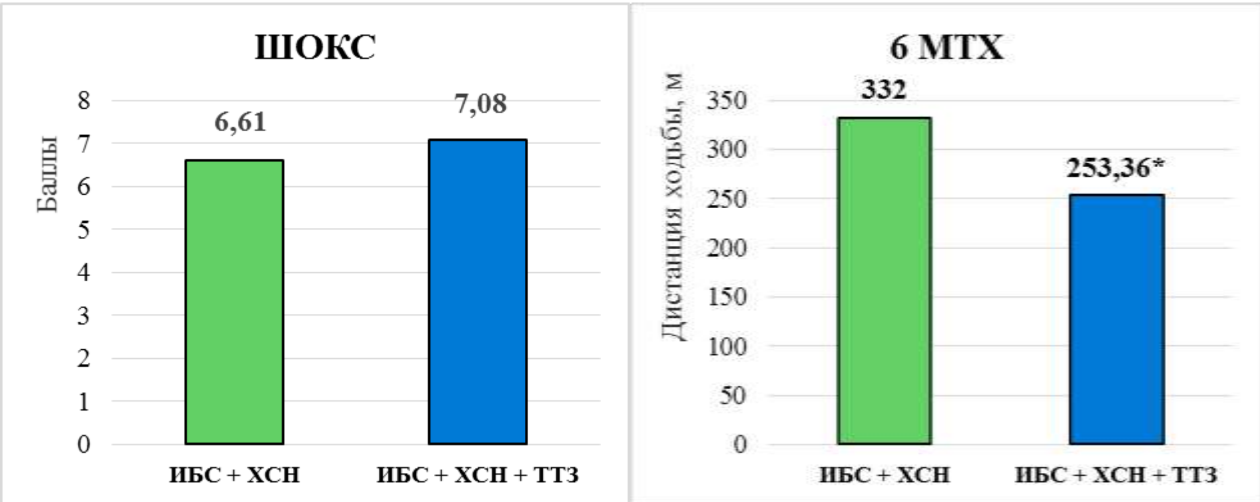
Больные, принявшие участие в нашем исследовании, были разделены на 4 группы. Основную группу составили 30 пациентов с ИБС, клинически выраженной ХСН II-III ФК и тиреотоксикозом, средний возраст 59,23±3,81 лет. В 1-ю группу сравнения включили 35 больных с ИБС и ХСН, без патологии щитовидной железы, средний возраст - 57,6±2,73 лет. 2-я группа сравнения представлена 35 пациентами с тиреотоксикозом без ССЗ, средний возраст в этой группе - 45,4±3,51 лет. 3-ю группу сравнения составил 31 больной с ИБС и тиреотоксикозом без клинических признаков и симптомов ХСН, средний возраст - 59,12±3,14 лет. В группу контроля вошли 15 человек без признаков сердечно-сосудистых заболеваний и патологии щитовидной железы, средний возраст – 57,87±4,57 лет.

Пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. В основной группе пациентов и 1-й группе сравнения диагностирована ХСН IIA-IIБ стадии, II-III ФК. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена: в 1-й группе сравнения в 65,7% случаев; в 3-й группе сравнения – в 80,6%; в основной группе – в 93,3%, причем длительность АГ достоверно не отличалась в указанных группах. У пациентов 2-й группы сравнения повышенные цифры АД выявлены в 71,4% случаев, однако, следует отметить, что имела место симптоматическая АГ, впервые выявленная на фоне тиреотоксикоза.

Известно, что при тиреотоксикозе происходит активация симпатической вегетативной нервной системы, увеличивается количество и плотность β-адренорецепторов, что приводит к повышению ЧСС, появлению НРС, изменению параметров ВСР.

Согласно данным литературы, возникновение тиреотоксикоза на фоне уже имеющегося самостоятельного заболевания ССС, увеличивает частоту возникновения нарушений ритма, способствует более быстрому развитию осложнений, таких как ХСН [97, 100, 112]. Кроме того, нарушение функции щитовидной железы у пациентов старшей возрастной группы на фоне полиморбидной патологии, по поводу которой назначена терапия, может иметь нетипичную клиническую картину [144]. Совокупность этих факторов не позволяет клиницистам воспользоваться ранними критериями диагностики заболеваний с целью своевременной оптимизации лечения.

Проведенная в нашем исследовании оценка клинических симптомов ХСН по шкале ШОКС не выявила достоверных различий между пациентами основной и 1-й группы сравнения. Однако толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза оказалась достоверно ниже на 15,4% (p=0,01), что свидетельствует о том, что повышенная потребность миокарда в кислороде на фоне гиперактивации СНС, увеличения ЧСС не может быть реализована у пациентов с ишемическим поражением сердца (рисунок 23).



Примечание: * - p<0,05 - при сравнении с 1-й группой.

Рисунок 23. Показатели ШОКС и 6МТХ у пациентов основной (с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) и 1-й группы сравнения (с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза)

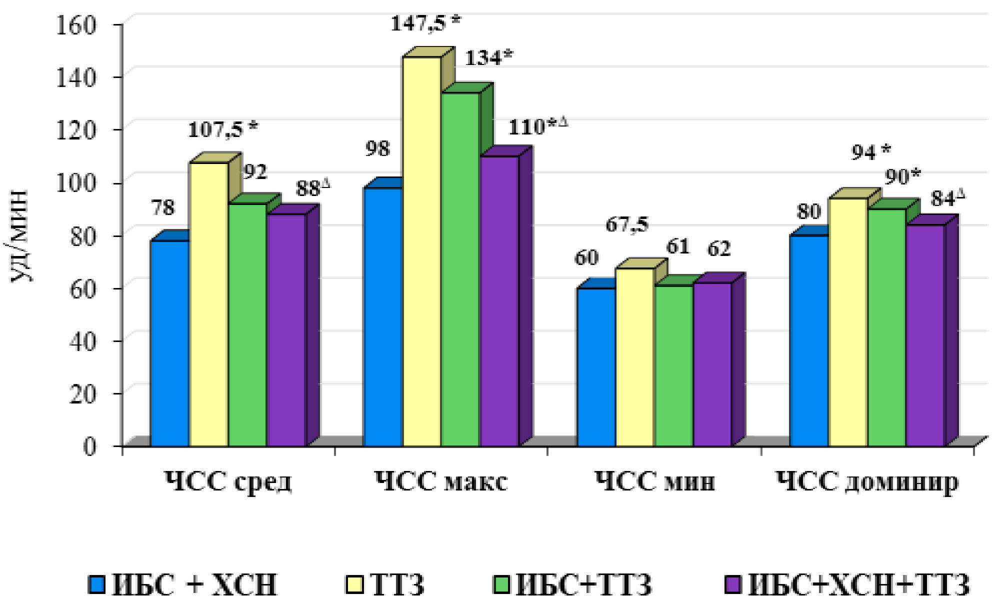
Известно, что при тиреотоксикозе воздействие на проводящую систему сердца проявляется в увеличении скорости спонтанной реполяризации клеток синусового узла в диастолу, что приводит к учащению генерации импульсов и ускорению их проведения через сино-атриальный узел, провоцируя возникновение нарушений ритма сердца, в том числе фибрилляции предсердий [28, 81, 82]. По мнению большинства исследователей, данные нарушения являются обратимыми после достижения эутиреоза [165].

По нашим данным, основными нарушениями ритма у пациентов с тиреотоксикозом оказались наджелудочковая экстрасистолия – в 76,7%, желудочковая экстрасистолия - в 43,3%, ФП – 13,3 % случаев. Особенностью пациентов основной группы с полиморбидной патологией (ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) было преобладание фибрилляции предсердий – в 32% случаев по сравнению с частотой у больных с тиреотоксикозом без ССЗ (p=0,001) и у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (в 20% случаев, p=0,01). Кроме того, в основной группе по сравнению с результатом у пациентов 1-й группы сравнения достоверно чаще выявлялась синусовая тахикардия – в 36% случаев (p=0,01) и наджелудочковая экстрасистолия – в 31% случаев (p=0,01).

Согласно результатам исследований, опубликованных ранее, наиболее частым проявлением влияния избытка тиреоидных гормонов на ССС является синусовая тахикардия [25, 81] с отсутствием урежения ЧСС в ночные часы.

В нашем исследовании наиболее высокая ЧСС за сутки отмечена именно в группе пациентов с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ, причем показатель превышал аналогичный у пациентов основной группы (с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом) на 43,2% (p=0,0002) и на 60,7% (p=0,0001) у больных 1-й группы (ИБС и ХСН без сопутствующей гиперфункции щитовидной железы).

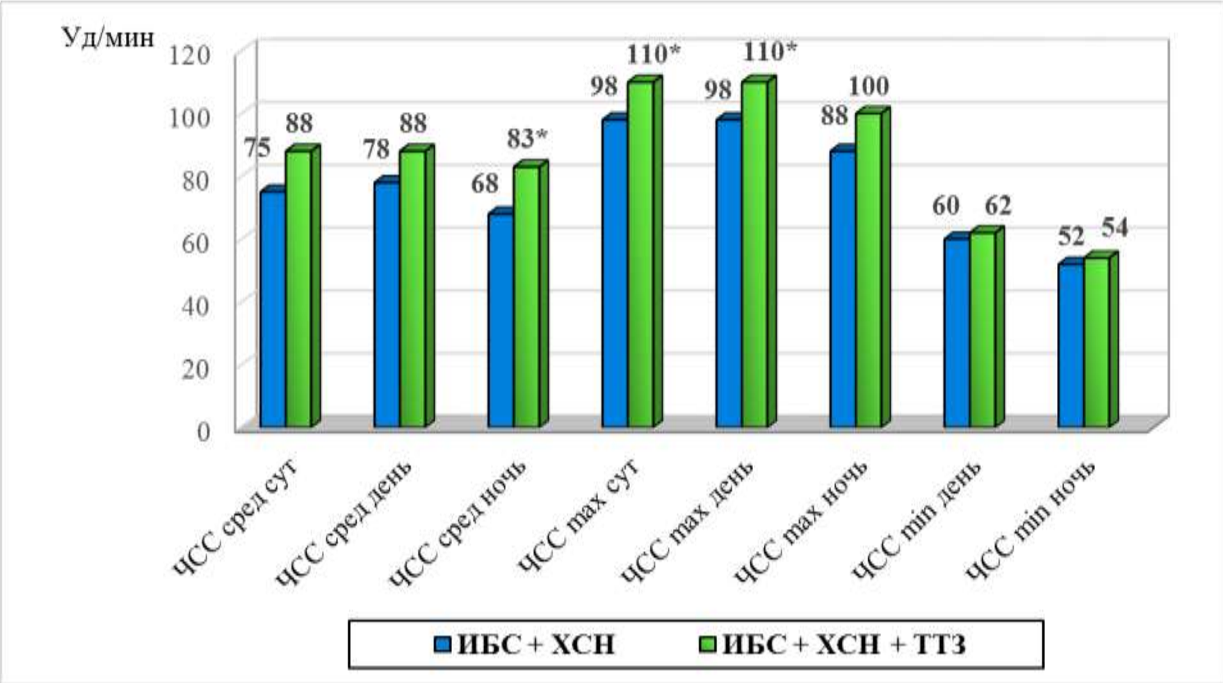
Пациенты обеих групп с ХСН (основной и 1-й группы сравнения) на момент включения в исследование уже получали β-адреноблокаторы в соответствии с рекомендациями РКО и ESC по диагностике и лечению ХСН [29, 39, 123]. Тем не менее, анализируя результаты холтеровского мониторирования ЭКГ, отмечено увеличение максимальной дневной и суточной ЧСС, а также средней ночной ЧСС у пациентов основной группы в сравнении с аналогичными показателями у больных 1–й группы сравнения, что, очевидно, является следствием влияния гиперфункции щитовидной железы (рисунок 24).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (р=0,001); при сравнении попарно: * - р<0,05 - с 1-й группой; ^Δ - р<0,05 - с 2-й группой; • - р<0,05 - с 3-й группой.

Рисунок 24. Дневные показатели ЧСС у пациентов исследуемых групп

Следует отметить, что у пациентов основной группы в сравнении с больными 1-й группы, выявлено отсутствие урежения ЧСС в ночные часы, что является признаком суточного десинхроноза и свидетельствует о значительном преобладании активности симпатической ВНС над парасимпатической в условиях сочетания гиперфункции щитовидной железы и ХСН ишемического генеза (рисунок 25).



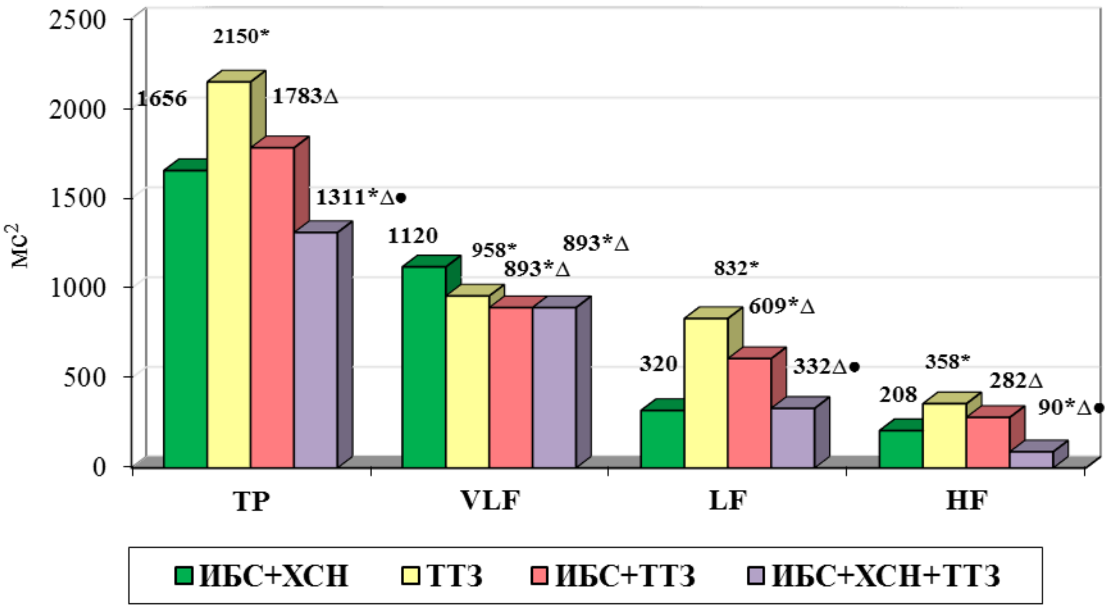
Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,0012); при сравнении попарно: * - p<0,05 - с 1-й группой; $^{\Delta}$ - p<0,05 - с 2-й группой; • - p<0,05 - с 3-й группой.

Рисунок 25. Показатели ЧСС у пациентов исследуемых групп

Временные и спектральные характеристики ВСР позволяют оценить баланс симпатической и парасимпатической ВНС и их влияние на ССС [12].

Спектральные методы анализа вариабельности сердечного ритма широко применяются в настоящее время, поскольку отражают количественное соотношение различных частотных составляющих колебаний ритма сердца и позволяют оценить вклад симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы в регуляцию работы ССС [12, 65].

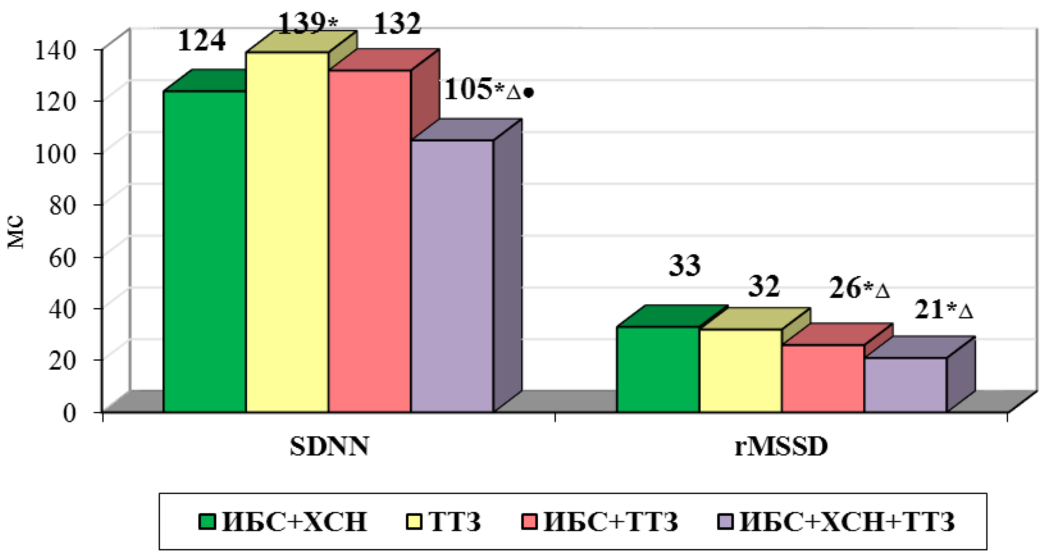
Оценивая показатели спектрального анализа, выявили наименьшее значение общей мощности спектра (TP) у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом, за счет снижения мощности волн всех частот, особенно высокой частоты (HF), и наиболее высокого соотношения LF/HF по сравнению с результатом 1-й, 2-й и 3-й групп. Так, у больных основной группы по сравнению с результатами пациентов 1-й группы сравнения, показатели мощности волн очень низкой частоты (VLF) и волн высокой частоты (HF) оказались ниже на 20,27% и 56,73% соответственно (p=0,000; p=0,001), что характеризует более низкие значения показателей вариабельности ритма и адаптационных возможностей сердца в целом (рисунок 26).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,0001); при сравнении попарно: * - p<0,05 - с 1-й группой; Δ - p<0,05 - с 2-й группой; • - p<0,05 - с 3-й группой.

Рисунок 26. Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов исследуемых групп

Следует подчеркнуть, что у пациентов с ХСН при сочетании ИБС и тиреотоксикоза (основной группы) отмечены также и наиболее низкие значения временных показателей ВСР. Так, стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN), отражающее общую вариабельность ритма (SDNN), составило 105 мс. Значения квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами (rMSSD) и процент разницы между смежными NN интервалами, отличающимися более чем на 50 мс (pNN50), характеризующие парасимпатическую активность, оказались наименьшими у больных основной группы среди результатов всех групп сравнения (рисунок 27).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,0000); при сравнении попарно: * - p<0,05 - с 1-й группой; ∆ - p<0,05 - с 2-й группой; • - p<0,05 - с 3-й группой.

Рисунок 27. Показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов исследуемых групп

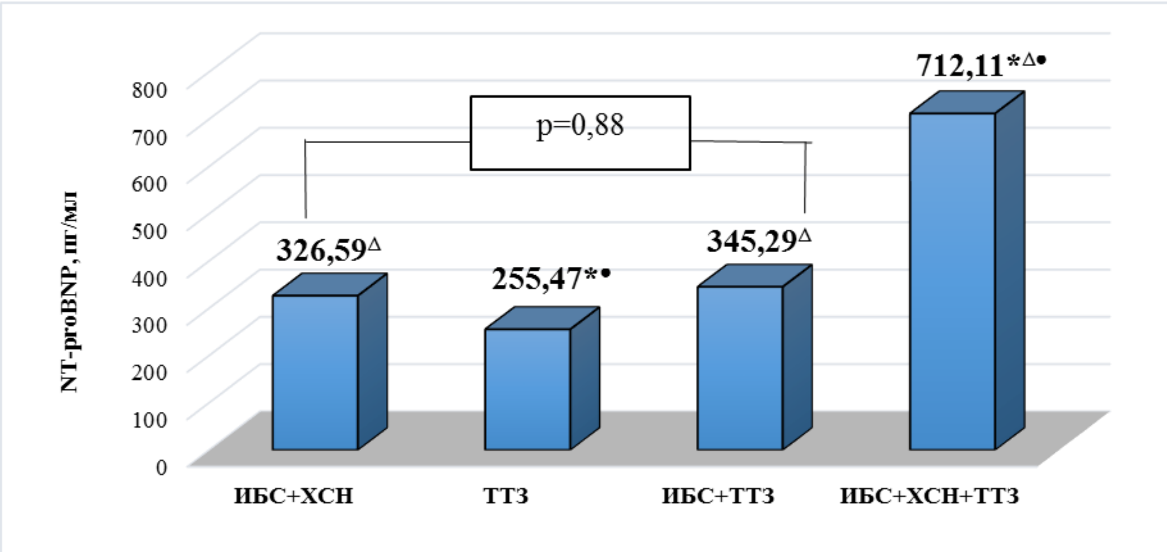
Полученные данные свидетельствуют, что развитие тиреотоксикоза на фоне ХСН ишемического генеза значительно усиливает дисбаланс между звеньями ВНС в регуляции ритма сердца, с преобладанием симпатического тонуса, таким образом, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у полиморбидных пациентов. Данный вывод подтверждает выявленная корреляционная связь между уровнем гормонов щитовидной железы и мощностью волн высокой частоты (HF), характеризующих парасимпатическую активность: повышение концентрации св.Т4 и подавление секреции ТТГ сопряжено со снижением мощности HF (r= -0,41, p=0,045; r=0,38, p=0,041).

Учитывая ведущую роль определения уровня натрийуретических пептидов (НУП) в диагностике сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса ЛЖ, с одной стороны, и сложность интерпретации показателей в условиях полиморбидности, с другой, важным этапом в работе явился сравнительный анализ уровня NT-proBNP у больных всех исследуемых групп.

Особого внимания заслуживают результаты определения NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом без ИБС и ХСН. Известно, что НУП оказывают регулирующее влияние на водно-солевой обмен, чувствительны к изменению размеров полостей сердца и нарушениям кардиогемодинамики [19, 20]. По ранее опубликованным данным отмечено увеличение концентрации НУП на фоне избытка тиреоидных гормонов, однако, так и не уточнена причина данного явления, а мнение исследователей остается неоднозначным.

В нашем исследовании в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ определялась повышенная концентрация НУП, в частности, уровень NT-proBNP более чем в 2 раза превышал пороговое значение 125 пг/мл [29].

Однако у данной категории пациентов на фоне избытка гормонов щитовидной железы отмечались начальные проявления морфо-функциональных изменений миокарда, что могло послужить пусковым фактором повышения секреции НУП (рисунок 28).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны (p=0,001); при сравнении попарно: * - p<0,05 - с 1-й группой; $^{\Delta}$ - p<0,05 - с 2-й группой; • - p<0,05 - с 3-й группой.

Рисунок 28. Значения концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

Интересными оказались результаты определения уровня NT-proBNP у пациентов 3-й группы сравнения. Концентрация NT-proBNP у больных с тиреотоксикозом и ИБС без клинических проявлений ХСН была выше в 1,35 раза, чем у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы без ССЗ (p=0,008). При этом не отмечено достоверной разницы между значениями показателя в 1-й и 3-й группах сравнения (p=0,88), что позволяет думать о сопоставимом вкладе в повышение уровня НУП как ремоделирования ЛЖ при ХСН, так и гиперсекреции тиреоидных гормонов.

Следует отметить, что при анализе результатов определения NT-proBNP выявлен наиболее высокий уровень показателя у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом. Его концентрация превышала в 2,2 раза значение у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (p=0,0001), что отражает совокупное влияние морфо-функциональных изменений левого желудочка при СН и гиперпродукции гормонов при тиреотоксикозе на секрецию НУП.

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

Важное место в работе занимает расчет нового порогового уровня NT-proBNP для диагностики сердечной недостаточности у полиморбидных больных с ИБС и тиреотоксикозом. Для реализации поставленной задачи применили ROC-анализ. На основании рассчитанных значений диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) построили характеристическую кривую (Receiver Operator Characteristic curve, или ROC-кривую). С помощью ROC-анализа определили дифференциальную точку разделения, или порог отсечения (cut-off). Критерием выбора порога отсечения в данном исследовании явилось определение максимальной суммы значений ДЧ+ДС, который составил 556,4 пг/мл. Таким образом, у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС при уровне NT-proBNP более 556,4 пг/мл принимается решение в пользу наличия ХСН с ДЧ 72%, ДС 100%, диагностической точностью 87,2% (p<0,001).

Кроме того, провели оценку диагностической эффективности метода путем определения площади под ROC-кривой (AUC или Area Under Curve). Площадь под ROC-кривой является обобщенным показателем качества диагностического теста: чем больше значение AUC, тем способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие болезни выше. В настоящем исследовании AUC составила 0,942±0,0298 ($p<0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели, и полученный показатель можно рекомендовать к применению в клинической практике.

Влияние избытка гормонов щитовидной железы на миокард проявляется в развитии тиреотоксической кардиомиопатии - симптомокомплекса клинических, структурных и функциональных изменений миокарда. В ряде работ показано, что морфологические изменения миокарда левого желудочка характеризуются его гипертрофией, увеличением массы и КДО, что может быть как следствием повышенного синтеза белка под влиянием тиреоидных гормонов, так и увеличением нагрузки на миокард при сниженном общем периферическом сопротивлении [11, 51, 52, 81].

Сочетание ИБС и тиреотоксикоза, что часто встречается у больных средней и старшей возрастных групп, способствует ускорению формирования и прогрессирования СН.

Выполнение ЭхоКГ-исследования и анализ полученных результатов позволили определить структурно-функциональные особенности сердца у больных ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза.

Согласно данным литературы, у пациентов с тиреотоксикозом разного генеза, длительность заболевания коррелирует с частотой гипертрофии ЛЖ, с формированием патологических вариантов ремоделирования миокарда, преимущественно ЭГЛЖ, признаками систолической и диастолической дисфункции. В работах показано, что КГЛЖ наиболее часто встречалась у пациентов старшей возрастной группы и при наличии сопутствующей АГ [11].

Полученные результаты ЭхоКГ исследования у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ позволили выявить характерные начальные признаки гипертрофии, а именно, увеличение ИММЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП по сравнению с группой контроля (p=0,01; p=0,03; p=0,01). Следует отметить, что среди патологических вариантов ремоделирования КРЛЖ определялось в 30,0%, КГЛЖ составила 13,3%, ЭГЛЖ – 10,0% случаев, тогда как нормальная геометрия ЛЖ выявлялась лишь у 46,7% пациентов. Подобная особенность согласуется с данными большинства авторов и характерна для начального этапа формирования тиреотоксической кардиомиопатии [11]. Параметры, характеризующие сократительную способность миокарда ЛЖ у данной категории пациентов (ФВ, УО, ПУВ), соответствовали гиперкинетическому типу.

Таким образом, полученные результаты позволили определить особенности ССС в условиях гиперсимпатикотонии, характерные для пациентов с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ, что было показано и в других работах [81].

В нашем исследовании, у пациентов основной группы (с ХСН на фоне полиморбидной патологии) индексированные линейные (ИКДР) и объемные показатели (ИКСО, ИКДО) были достоверно меньше, чем у больных с ХСН ишемического генеза без патологии щитовидной железы, что, по-видимому, обусловлено усилением сердечного выброса на фоне гиперактивации симпатической ВНС при тиреотоксикозе.

Показатели, характеризующие степень гипертрофии миокарда ЛЖ, достоверно не отличались у больных основной и 1-й группы сравнения. Однако индекс относительной толщины стенки (ИОТС) оказался у больных с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом выше, что, вероятно, и определило характер ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории пациентов. Основным типом патологического ремоделирования ЛЖ у пациентов основной группы оказалась КГЛЖ – в 84% случаев, что, по-видимому, обусловлено сочетанием тиреотоксикоза с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией (ИБС, АГ, ХСН), возрастом пациентов. У больных же с ХСН и ИБС без патологии щитовидной железы также преобладала КГЛЖ, однако ее доля была меньшей - 70% (p=0,03). ЭГЛЖ, напротив, преобладала в 1-й группе по сравнению с основной - 30% против 16% (p=0,01).

Несмотря на значительное преобладание активности симпатической ВНС над парасимпатической при развитии тиреотоксикоза, не отмечено статистически достоверной разницы между показателями, отражающими сократительную способность миокарда ЛЖ, а именно ФВ, ПУВ, у больных основной и 1-й группы сравнения. Вероятно, полученные данные обусловлены приемом препаратов, способных уменьшать выраженность и/или вызывать регресс ремоделирования ЛЖ, прежде всего, ИАПФ или БРА.

Важно отметить, что у пациентов обеих групп с ХСН (основной и 1-й группы сравнения) показатель ФВ ЛЖ соответствовал промежуточному типу (48% и 47% соответственно), что подтверждает необходимость определения концентрации NT-proBNP для диагностики сердечной недостаточности у полиморбидных больных с сопутствующей гиперфункцией щитовидной железы.

Анализируя параметры трансмитрального кровотока, отмечено, что в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) в 90% случаев определялась нормальная диастолическая функция ЛЖ, в 10% случаев – замедление релаксации (ДДЛЖ I типа). У больных с тиреотоксикозом и ИБС без клинических симптомов и признаков ХСН (3-я группа сравнения) ДДЛЖ I типа встречалась в 65,4% случаев.

Следует отметить, что у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом (основной группы) в 100% случаев определялась ДДЛЖ I типа, причем отношение пиков Е/А было достоверно меньшим, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы (p=0,01). Вместе с тем, у больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (1-я группа сравнения) ДДЛЖ I типа встречалась в 86,7% случаев, ДДЛЖ II типа (псевдонормализация) – в 10% случаев, ДДЛЖ III типа (рестриктивное расслабление) – в 3,3 % случаев.

Таким образом, результаты выполненного исследования указывают на то, что развитие тиреотоксикоза у пациентов с ИБС способствовало ухудшению клинического течения ХСН, увеличению частоты встречаемости и выраженности нарушений ритма сердца, изменению структурно-функциональных параметров левых отделов сердца. Выделены особенности ремоделирования ЛЖ у больных с

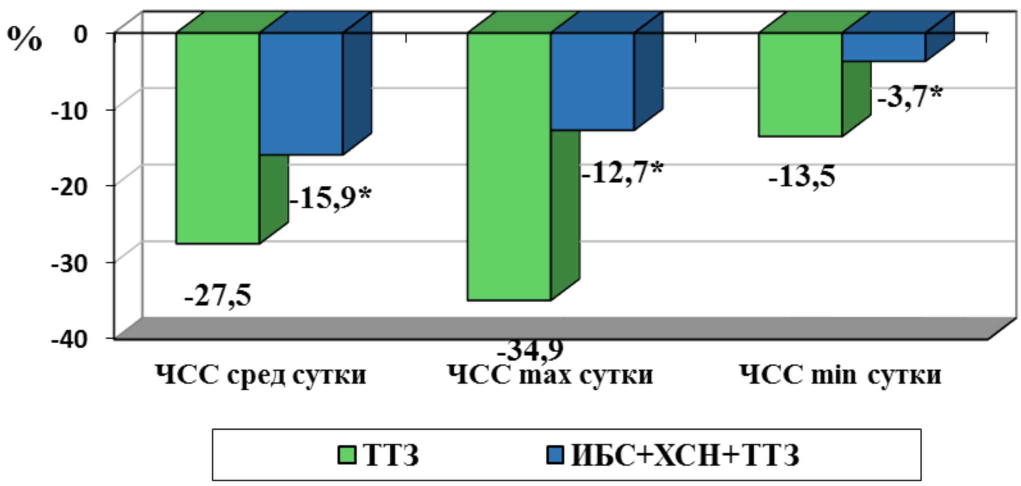
ХСН при сочетании ИБС и тиреотоксикоза: более низкие значения линейных и объемных параметров ЛЖ, развитие диастолической дисфункции ЛЖ I типа (нарушение релаксации) в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ (в 84% случаев) по сравнению с показателями у пациентов с ХСН и ИБС без патологии щитовидной железы.

В литературе встречаются работы, в которых доказано, что некоторые изменения сердечно-сосудистой системы у больных с тиреотоксикозом обратимы на фоне своевременно назначенной адекватной терапии. Так, известно, что при достижении стойкого эутиреоза снижается ЧСС, уменьшается частота и выраженность НРС вплоть до восстановления синусового ритма, улучшаются показатели ВСР и диастолической функции, возвращается к исходному значение фракции выброса ЛЖ [147, 165].

Оценивая эффекты терапии у больных с сочетанной патологией, необходимо учитывать действие основных (базисных) препаратов. Как известно, β-адреноблокаторы, включенные в схему терапии ИБС и ХСН, уменьшают проявления симпатикотонии, что приводит к урежению ЧСС и ВСР, способствуют снижению потребности миокарда в кислороде, повышению толерантности к физической нагрузке. ИАПФ играют ведущую роль в регрессе ремоделирования сердца, тем самым повышая функциональный резерв, сердечный выброс [29, 122].

В этой связи представлялось интересным изучить динамику показателей, полученных в результате холтеровского ЭКГ-мониторирования, эхокардиографического исследования у пациентов основной и 2-й группы сравнения; оценить клиническое состояние больных ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза через 6 месяцев комбинированной терапии, включающей тиреостатики. Все больные с тиреотоксикозом получали тиамазол в начальной дозе 30-40 мг/сутки, с последующим снижением до поддерживающей 10 мг/сутки.

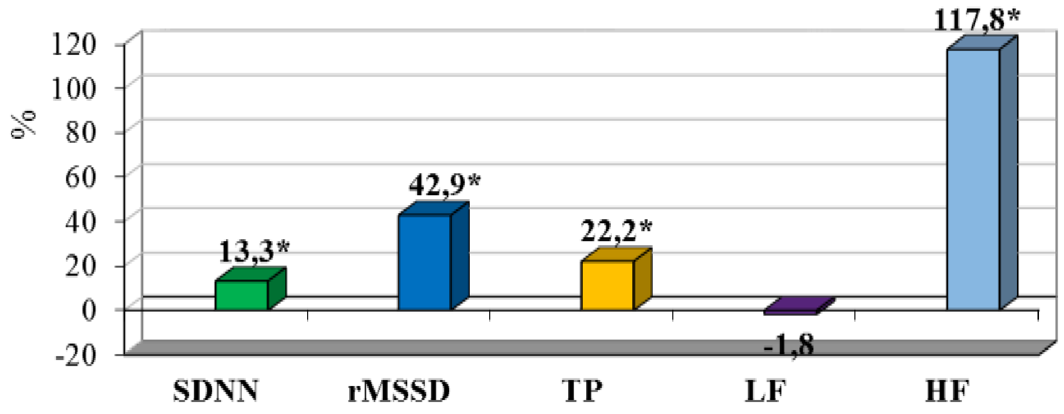
К концу указанного периода наблюдения, т.е. через 24 недели, на фоне достижения стойкого эутиреоидного состояния, отмечена достоверная положительная динамика по данным суточного мониторирования ЭКГ. Следует подчеркнуть, что показатели ЧСС в обеих группах за все временные периоды наблюдения достоверно снизились и не отличались от значений в группе контроля. Однако степень снижения у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) оказалась более выраженной, что, вероятно, объясняется исходно более высокими значениями показателей в этой группе на фоне выраженной симпатикотонии (рисунок 29). Важно учитывать, что пациенты основной группы на момент включения в исследование уже принимали β-адреноблокаторы в соответствии с современными рекомендациями РКО по диагностике и лечению ИБС, ХСН, что, по-видимому, и оказало влияние на значения ЧСС и показатели ВСР [29, 122].



Примечание: * - p<0,05 - при сравнении показателей основной группы со 2-й группой.

Рисунок 29. Динамика показателей ЧСС у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и у больных ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии

Следует отметить, что достижение эутиреоза и прием β-адреноблокаторов, бесспорно, оказали положительное влияние и на параметры ВСР у пациентов обеих групп. Так, положительная динамика значений спектральных характеристик (повышение общей мощности спектра (TP), мощности волн высокой частоты (HF), снижение соотношения (LF/HF)), временных показателей ВСР (увеличение SDNN, rMSSD, pNN50) свидетельствует о восстановлении баланса в регулировании ритма сердца, о явном повышении тонуса парасимпатической ВНС и уменьшении доминирующего влияния симпатического звена (рисунок 30).



Примечание: * - p<0,05 - при сравнении показателей до и после лечения

Рисунок 30. Динамика спектральных показателей ВСР у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии

Представлялось интересным оценить также динамику морфо-функциональных изменений на фоне оптимальной комбинированной терапии.

У пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) при достижении медикаментозного эутиреоза наблюдалась положительная динамика показателей ЛЖ в виде уменьшения КДО на 10,89%, ММЛЖ на 23,63% (p=0,001), ТМЖП на 14,17% (p=0,04). Кроме того, обращает внимание статистически достоверное уменьшение в этой группе больных показателей МС – на 10,79% (p=0,01), УО – на 18,32% (p=0,01), увеличение ПУВ – на 7,69% (p=0,04), что свидетельствует об улучшении функциональной активности миокарда в условиях нормализации функции щитовидной железы.

В литературе встречаются предположения о том, что одним из основных факторов, влияющих на секрецию натрийуретических пептидов, может быть миокардиальный стресс, как при ХСН со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [22, 142].

У пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ определялся повышенный уровень NT-proBNP (выше значения 125 пг/мл, рекомендованного ESC в 2016г. для диагностики ХСН). На фоне терапии тиреостатиками концентрация NT-proBNP достигла референтного предела, что можно объяснить нормализацией уровня тиреоидных гормонов и снижением пред- и постнагрузки на волокна миокарда камер сердца (т.е. снижением ЧСС, ОПСС, регрессом ремоделирования ЛЖ). Влияние тиреотоксикоза на секрецию НУП подтверждают и выявленные в этой группе пациентов достоверные корреляционные связи между динамикой уровня ТТГ и концентрации NT-proBNP ($r= -0,67$; $p=0,000$), св.Т4 и NT-proBNP ($r=0,42$; $p=0,001$), св.Т3 и NT-proBNP ($r=0,30$; $p=0,022$) на фоне достигнутого эутиреоза, что согласуется с результатами других исследователей [121].

У пациентов основной группы через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатика также выявлена достоверная положительная динамика в виде уменьшения концентрации NT-proBNP на 42,9% ($p=0,001$). Полученные достоверные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP ($r= -0,53$; $p=0,000$), свободного Т4 и NT-proBNP ($r=0,43$; $p=0,001$), свободного Т3 и NT-proBNP ($r=0,35$; $p=0,01$) свидетельствуют о влиянии функциональной активности щитовидной железы на уровень НУП у полиморбидных больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом. Однако, значение NT-proBNP на фоне терапии у больных этой группы осталось выше порогового, поскольку, несмотря на нормализацию гормонального профиля, сохранялись морфо-функциональные изменения ЛЖ на фоне ИБС и ХСН.

Оценивая динамику эхокардиографических параметров в этой группе больных через 24 недели лечения, включающего тиреостатики, следует отметить улучшение показателей УО - на 12,53% ($p=0,03$), ПУВ – на 12,5% ($p=0,04$), ФВ – на 9,36% ($p=0,01$) и достоверное снижение значения МС – на 4,3% ($p=0,02$) на фоне эутиреоза. Безусловно, столь выраженная положительная динамика является результатом комплексного лечения, включающего как оптимальную терапию ИБС и ХСН, так и применение тиреостатиков.

Полученные результаты свидетельствуют не только о важной роли своевременного проведения тиреостатической терапии, но, главное, о необходимости достижения стойкого эутиреоидного состояния. Подтверждением этому служит положительная динамика клинического состояния пациентов основной группы, а именно: уменьшение среднего балла по ШОКС на 14,12%

(p=0,001), и увеличение пройденной дистанции по результатам 6МТХ на 17% (p=0,001) через 6 месяцев терапии.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить особенности клинической картины, суточного профиля ЧСС, показателей вариабельности сердечного ритма, ремоделирования левого желудочка у пациентов с СН на фоне сочетания ИБС и тиреотоксикоза. Полученные данные, а также рассчитанный новый пороговый уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пептида позволят выявлять ХСН на более раннем этапе у полиморбидных пациентов с гиперфункцией щитовидной железы, оптимизировать лечение и улучшить прогноз.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом установлено более выраженное преобладание симпатического звена ВНС в регуляции ритма сердца по сравнению с показателями у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции ЩЖ, что свидетельствует об усилении вегетативного дисбаланса при развитии сопутствующего тиреотоксикоза.

2. Выявлена достоверно более низкая толерантность к физической нагрузке и более частая встречаемость НРС (фибрилляции предсердий, наджелудочковой экстрасистолии, синусовой тахикардии) у пациентов с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза по сравнению с больными ХСН без сопутствующей гиперфункции щитовидной железы.

3. Установлен повышенный уровень NT-proBNP (более 125 пг/мл) как у пациентов с ХСН, так и у пациентов с тиреотоксикозом, независимо от наличия ССЗ, причем не выявлено достоверных различий между показателями у больных с ИБС и тиреотоксикозом без СН и у пациентов с ИБС и ХСН без гиперфункции ЩЖ, что позволяет судить о сопоставимом влиянии на концентрацию NT-proBNP структурно-функциональных изменений сердца при ХСН и избытка тиреоидных гормонов.

4. Наиболее высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом, в 2,2 раза превышающий показатель у больных с ХСН и ИБС без сопутствующего тиреотоксикоза, обусловлен сочетанным влиянием на его секрецию как ремоделирования ЛЖ, так и гиперфункции ЩЖ. Установлены достоверные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP ($r = -0,53$; $p=0,000$), свободного Т4 и NT-proBNP ($r=0,43$; $p=0,001$), свободного Т3 и NT-proBNP ($r=0,35$; $p=0,01$) на фоне терапии с включением тиреостатиков у пациентов основной группы.

5. Определен более высокий пороговый уровень NT-proBNP (556,4 пг/мл) для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом.

6. Выявлены особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом: достоверно более низкие значения ИКДР, ИКДО, ИКСО, развитие ДДЛЖ I типа в 100% случаев, более частая встречаемость КГЛЖ (84% случаев) по сравнению с показателями у пациентов с ХСН без патологии ЩЖ.

7. Применение тиреостатиков в составе комбинированной терапии и достижение медикаментозного эутиреоза у больных с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза способствовало достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению частоты развития НРС, снижению активности СНС и восстановлению вегетативного баланса в регуляции ритма сердца, уменьшению уровня NT-proBNP, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать более высокий пороговый уровень маркера сердечной недостаточности NT-proBNP (по результатам данного исследования - 556,4 пг/мл) для диагностики ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом.

2. В схему лечения полиморбидных больных с ХСН и тиреотоксикозом следует как можно раньше включать тиреостатики и контролировать достижение стойкого эутиреоза, что будет способствовать повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению уровня NT-proBNP, снижению активности СНС и частоты развития НРС, положительной динамике структурно-функциональных параметров ЛЖ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая высокую распространенность заболеваний ЩЖ у полиморбидных больных пожилого возраста, перспективным представляется дальнейшее изучение диагностической значимости критериев ХСН и ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ССЗ и субклиническим тиреотоксикозом, а также с манифестным и субклиническим гипотиреозом.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Ат-рТТГ – антитела к рецепторам ТТГ

Ат-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема

ИКДР – индекс конечно-диастолического размера

ИКСО - индекс конечно-систолического объема

ИКСР - индекс конечно-систолического размера

ИМТ – индекс массы тела

ИОТС – индекс относительной толщины стенки

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

6МТХ – 6-минутный тест ходьбы

МС – миокардиальный стресс

НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

НРС – нарушения ритма сердца

НУП – натрийуретические пептиды

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПУВ – показатель ударного выброса

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САС - симпатоадреналовая система

САД – систолическое артериальное давление

св.Т3 – свободный трийодтиронин

св.Т4 – свободный тироксин

ТТЗ – тиреотоксикоз

УИ – ударный индекс

УО – ударный объем

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦИ – циркадный индекс

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ

IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)

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

ROC-анализ – метод статистического анализа, основанный на построении Receiver Operator Characteristic curve (ROC-кривой)

SDNN - стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN)

SDANN - стандартное отклонение средних значений R-R интервалов, вычисленным по 5-минутным промежуткам в течение всей записи

SDNNi - средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R всех 5-минутных интервалов за все время наблюдения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2010. - № 1. - С. 72-77.

2. Алиева, А.М. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) / А.М. Алиева, З.Е. Голухова, Т.В. Пинчук // Архивъ внутренней медицины. – 2013. - № 6 (14). – С. 47-52.

3. Алиева, А.М. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных / А.М. Алиева, И.Г. Никитин, А.В. Стародубова и др. // Лечебное дело. - 2016. - № 3. – С. 78-84.

4. Алиева, А.М. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, №5. – С.333-345.

5. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии – М.: МИА, 2009. – С. 255-283.

6. Амосова, Е. Н. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью / Е. Н. Амосова, М. П. Бойчак, Л. Л. Сидорова // Серце і судини. – 2003. – №. 4. – С. 88-95.

7. Андрюков, Б.Г. Повышение содержания в крови предсердного натрийуретического пептида у пациентов с тиреотоксическим синдромом – предиктор формирования сердечной недостаточности / Б.Г. Андрюков, В.Б. Акименко, Н.Б. Демьяненко и др. // Фундаментальные исследования. – 2008. - № 2. – С. 27-28. - [Электронный ресурс] - Режим доступа. - URL: http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=2549.

8. Арипов, М.А. Ремоделирование левого желудочка у больных тиреотоксикозом / М.А. Арипов, Н.Ю. Свириденко, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили / Проблемы эндокринологии. – 2009. - № 4. – С. 25-30.

9. Бабенко, А.Ю. Взаимосвязь ремоделирования сердца и сосудов при тиреотоксикозе / А.Ю. Бабенко // Эндокринология. – 2011. – Т. 12. – С. 93-104.

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

11. Бабенко, А.Ю. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести: оптимизация подходов к терапии / А.Ю. Бабенко // Международный эндокринологический журнал. - 2014. - № 8(64). - С. 65-78.

12. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) / Р.М. Баевский, Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. // Вестник аритмологии. – 2002. - № 24. – С.-65.

13. Беловол А.Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Сердечная недостаточность. – 2012. - № 1. – С. 24-39.

14. Беленков, Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т.2, №2. – С.63-68.

15. Бионди, Б. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания / Б. Бионди, Дж. Кахали (пер. англ. под ред. В.В. Фадеева) // Thyroid International. – 2013. – Vol. 3. – P.1-8.

16. Бокерия, О.Л. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз) / О.Л. Бокерия, И.В. Волковская // Анналы аритмологии. 2013. – Т.10, № 4. – С. 201-209.

17. Бурнашева, Г.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / Г.А. Бурнашева, Д.А. Напалков // Вестник РАМН. – 2015. – Т.70, №5. – С. 568–572.

18. Галявич, А.С. Оценка тяжести и прогнозирование хронической сердечной недостаточности с помощью N-терминального промозгового натрийуретического пептида / А.С. Галявич, С.Н. Мерясев, Р.А. Галявич // Казанский медицинский журнал. – 2009. - № 3. – С.319–323.

19. Голухова, Е.З. Диагностические возможности предшественника натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии до и после операции реваскуляризации миокарда / Е.З. Голухова, А.М. Алиева, Г.А. Аракелян и др. // Креативная кардиология. - 2012. – № 2. – С. 21-29.

20. Голухова, Е. З. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.З. Голухова, А.М. Алиева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 1, №. 1. – С. 45-51.

21. Гома, Т.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе / Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М. Орлова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - № 3. – С. 9-12.

22. Губарева, И.В. Изучение взаимосвязи миокардиального стресса и натрийуретических пептидов у больных с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Т. 49, №1. – С.108-110.

23. Демидова, Т.Ю. Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему / Т.Ю. Демидова, И.Н. Дроздова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 33-37.

24. Захаренко, Р.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Р.В. Захаренко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – Т. 3. - С.18-22.

25. Иванов, В.С. Степень обратимости поражения сердца после лечения у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с диффузным токсическим зобом / В.С. Иванов, Л.И. Левина, С.Н. Иванов, В.С. Василенко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №3. - [Электронный ресурс] - Режим доступа. -URL: http://www.science-education. ru/ru/article/view?id=13033.

26. Изможерова, Н.В. Частота тиреоидной и сердечно-сосудистой патологии у женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, О.Ю. Стрюкова и др. // Пробл. эндокринол. – 2007. - № 1. – С. 36-40.

27. Исраилова, В.К. Значение тестов на определение показателей натриуретического гормона (В-типа) в кардиологической практике (Литературный обзор) / В.К. Исраилова, Т.С. Джолдыбеков, Д.Ж. Батырбаева и др. // Вестник КазНМУ. – 2016, №4. – С. 314-316.

28. Карась, А.С. Щитовидная железа и сердце / А.С. Карась, А.Г. Обрезан // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 37-42.

29. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. – 58 (S6). – С.1-164.

30. Королюк, И.П. Медицинская информатика: Учебник / - 2 изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»: ГБУ ВПО «СамГМУ». 2012. – 244 с.

31. Косарев, М.М. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН / М.М. Косарев, А.Г. Обрезан, А.А. Стрельников // Сердечная недостаточность. - 2010. – Т. 11, № 3 (59). – С. 177-184.

32. Куркина, М.В. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М.В. Куркина, А.Г. Автандилов, И.А. Крутовцев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Vol. 13(5). – P.615-621.

33. Ларина, В.Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В.Н. Ларина, И.И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 6. - С. 37-48.

34. Левина Л.Н. Сердце при эндокринных заболеваниях. / Л.: Медицина.1989.

35. Майскова, Е.А. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение сердечно-сосудистых заболеваний и развитие фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста // Е.А. Майскова, В.Ю. Ушаков, Ю.Ю. Труфанова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 3. - [электронный ресурс] - Режим доступа. - URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18073

36. Макар, А.Р. Влияние тиреотоксикоза на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний / А.Р. Макар, Р.Д. Макар // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 6 (54). – [электронный ресурс] - Режим доступа. - URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/3779

37. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование. / Л.М. Макаров. - М.: Медпрактика, 2000. – 217 с.

38. Мареев, В.Ю. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков. От имени рабочей группы исследования ЭПОХАО-ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 4. – С. 164-71.

39. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т.18, № 1. – С. 3–40.

40. Марусенко, И.М. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий / И.М. Марусенко, Е.Г. Петрова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 398-402.

41. Мясоедова, Е. И. Уровень сердечного NT-proBNP и показатели шкалы оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, Г. Н. Мухамбетова,

И. В. Севостьянова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016 - № 3 (158). – С.91-96.

42. Напалков, Д.А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / Д.А. Напалков, Сулимов В.А., Сеидов Н.М. // Лечащий врач. – 2008. - № 4. - [Электронный ресурс] - Режим доступа. - https://www.lvrach.ru/2008/04/5002100/

43. Национальные рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 2 (106). – С.6-71.

44. Никитина, Т.Г. Результаты хирургического лечения больных с клапанными пороками сердца с оценкой уровня мозгового натрийуретического пептида в раннем и отдаленном послеоперационном периоде / Т.Г. Никитина, К.С. Гулян, И.Б. Нежданова и др. // Креативная кардиология. – 2015. - № 2. – С. 30–39.

45. Обрезан, А.Г. Механизмы снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Обрезан, Д. Н. Перуцкий, А.А. Зарудский // Вестник СПбГУ. Медицина. - 2017. - Т. 12, вып. 4. - С. 314-325.

46. Овчинников, А.Г. Методические аспекты применения допплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. - Т.1, №2. – С. 12.

47. Пащенко, Е.В. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом / Е.В. Пащенко, А.И. Чесникова, В.И. Кудинов, В.П. Терентьев // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 378-385.

48. Пащенко, Е.В. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе / Е.В. Пащенко, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев, В.И.

Кудинов, Е.А. Деветьярова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 4. - С.68-74.

49. Пащенко, Е.В. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью / Е.В. Пащенко, А.И. Чесникова, В.И. Кудинов, В.П. Терентьев, О.Е. Коломацкая // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 73-80.

50. Петунина, Н.А. Синдром тиреотоксикоза. Подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Л.В. Трухина // Трудный пациент. - 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://t-pacient.ru/articles/488.

51. Петунина, Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Петунина Н.А. // Фарматека. – 2007. - № 3. – С. 21-24.

52. Петунина, Н.А. Особенности течения заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста / Петунина Н.А. // Русский медицинский журнал. – 2008. - № 1. – С. 1-14.

53. Поровский, Я.В. Коморбидность во врачебной практике / Я.В. Поровский, Ф.Ф. Тетенев // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. - № 4. – С. 5-10.

54. Поскребышева, А.С. Хроническая сердечная недостаточность – нейро-иммуноэндокринные взаимодействия / А.С. Поскребышева, Ю.В. Смурова, Е.С. Трофимов // Вест. Рос. гос. мед. университета. – 2010. - № 1. – С. 54-59.

55. Практическая эхокардиография: руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Франка А. Флакскампфа; пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАМН, проф. В.А. Сандрикова. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.: ил.

56. Райдинг Э. Эхокардиография: практическое руководство / Элисдэйр Райдинг. - пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 280 с.

57. Рахматуллов, Ф.К. Влияние субклинических дисфункций щитовидной железы на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца у

больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Ф.К. Рахматуллов, С.В. Климова, Л.Е. Рудакова и др. // Клиническая медицина. 2012. - № 10. – С. 31-34.

58. Ребров, А.П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.П. Ребров, Н.А. Кошелева, Н.А. Морозова и др. // Вестник современной клинической медицины. - 2010. – Т. 3, вып. 4. – С. 65-69.

59. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / пер. англ. под ред. Ю.А. Васюка // Рос. Кард. Журн. – 2012. – № 3(95). – С.1-28.

60. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация / под ред. Ю.А. Васюка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 164 с.: ил.

61. Рябыкина Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г.В. Рыбкина, А.В. Соболев. - М.: Медпрактика-М, 2004. – 222 с.

62. Серебрякова О.В., Говорин А.В. Тиреотоксическое сердце. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2007. – С. 1-93.

63. Серебрякова, О.В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с синдромом тиреотоксикоза / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В. И. Просяник, Е. В. Бакшеева // Вестник НГУ. – 2007. – Т. 5, №1. – С. 19-21.

64. Серебрякова, О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: автореф. дисс. … д-ра мед. наук: 14.00.16 / Серебрякова Ольга Владимировна. - Чита, 2008.

65. Скаржинская, Н.С. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с пониженной функцией щитовидной железы, пути медикаментозной коррекции: дисс. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Скаржинская Наталья Сергеевна. – Ростов-на-Дону, 2012. – 175 с.

66. Скворцов, В.В. Современные аспекты фармакотерапии ХСН у больных тиреотоксической миокардиодистрофией (кардиопатией) / В.В. Скворцов, Н.Г. Фомина, Д.Н. Емельянов // Лекарственный вестник. – 2014. – Т. 8. № 3 (55). – С. 39-47.

67. Скворцов, А.А. Терапия под контролем NT-proBNP снижает риск смерти и частоту госпитализаций у больных после декомпенсации сердечной недостаточности / А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, В.Н. Протасов и др. // Сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 4 (91). – С. 204-217.

68. Смирнова, Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. / Е.А. Смирнова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. - С. 78-83.

69. Смирнова, Н.Н. Особенности формирования «тиреотоксического сердца» у пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом, вклад психоэмоциональных характеристик в кардиоваскулярную дисфункцию / Е.Н. Смирнова, Н.С. Тарбеева // Врач-аспирант. - 2014. - № 5(66). - С.100-106.

70. Тарбеева, Н.С. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом / Н.С. Тарбеева, Е.Н. Смирнова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. - [Электронный ресурс] - Режим доступа. - URL:http://www.science-education. ru/ ru/article/view?id=19851.

71. Трошина, Е.А. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система / Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, Н.А. Огнева и др. // Клин. и экспер. тиреоидол. – 2010. – Т.6, №1. – С. 12-19.

72. Трошина, Е.А. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко, П.О. Румянцев, В.В. Фадеев, Н.А. Петунина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 3. – С.8-19.

73. Фадеев, В.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста / В.В. Фадеев // Thyroid International. – 2007. - № 3. – С. 7-11.

74. Федотова, И.Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – Т.11, №7. – С. 22-32.

75. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 8. – С.7–13.

76. Фомин, И.В. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности / И.В. Фомин, Н.Г. Виноградова, М.И-оглы Фарзалиев и др. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. - Т. 2, № 1. - С. 221–229.

77. Чин У.У., Йен П.М. Молекулярные механизмы внутриядерного действия тиреоидных гормонов // Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / Под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

78. Шаварова, Е.К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика / Е.К. Шаварова, Л.А. Бабаева, С.С. Падарьян и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, №6. – С. 631-637.

79. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. - 2014. – Т. 29, № 1. – С. 7-12.

80. Шукуров, Р.Т. Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью / Р.Т. Шукуров, Т.А. Абдуллаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 87–91.

81. Шульгина, В.Ю. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз / В.Ю. Шульгина, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т.2, №4. – С. 21-30.

82. Шульгина, В.Ю. Прогностические факторы неблагоприятного исхода тиреотоксической кардиомиопатии / В.Ю. Шульгина, Г.А. Мельниченко, А.Л. Сыркин и др. // Кардиология. – 2007. - №11. – С. 21-30.

83. Яковлев, А.А. Значение определения мозгового натрийуретического пептида (BNP) в комплексной оценке качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Яковлев, С.А. Рукавишникова, Г.А. Рыжак // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – Т.76, № 6, часть 1. – С.125-131.

84. Amato, M.C. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, C. Giordano, M. Galia et al. // Diabetes Care. – 2010. - Vol. 33, N 4. – P. 920-2.

85. Ambrosy, A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 1123-1133.

86. Anakwue, R.C. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease / R. C. Anakwue, B. J. Onwubere, V. Ike, et al. // Ther Clin Risk Manag. – 2015. – Vol. 11. – P.189–200.

87. Anand, I. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val–Heft) / I. Anand, L. Fisher, Y.T. Chiang, et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P.1276–1281.

88. Arikan, S. Serum n-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with hyper- and hypothyroidism. Hyperthyroidism may affect NT-proBNP levels as independent of cardiac dysfunction / Senay Arikan, Alpaslan Tuzcu, Deniz Gokalp, et al. // Endocrine Abstracts. – 2007. – Vol. 14. - P.299.

89. Armstrong, P.W. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study / P.W. Armstrong, A. Gershlick, P. Goldstein, et al. // Am Heart J. – 2010. – Vol. 160. – P.30-35.

90. Aroditis, K. Changes in cardiac function and structure in newly diagnosed Graves’’ disease. A conventional and 2D-speckle tracking echocardiography study / K. Aroditis, M. Pikilidou, E. Vourvouri, et al. // Int J Cardiovasc Imaging. – 2017. – Vol. 33(2). P.187–195.

91. ACC/AHA/HFSA 2017 Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2017. – Vol. 70, Issue 6.

92. Bay, M. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function / M. Bay, V. Kirk, J. Parner et al. // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P.150-154.

93. Biondi, B.The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D.S. Cooper // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29. – P.76-131.

94. Biondi, B. Subclinical thyroid disease / B. Biondi, D.S. Cooper // Lancet. – 2012. - Vol. 379. – P.1142-1154.

95. Biondi, B. (пер. Фадеева В.В.) Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания // Thyroid international. – 2013, № 3. – С.1-8.

96. Biondi, B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // European Journal of Endocrinology. – 2012. - Vol. 167, N. 5. - P.609-618.

97. Biondi, B. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. Nature reviews. / B. Biondi, G.J. Kahaly // Endocrinology. - 2010. – N. 6. - P. 431-443.

98. Biondi, B. Cardiovascular mortality in subclinical hyperthyroidism: an ongoing dilemma / B. Biondi // European Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 162. – P.587-589.

99. Biondi, B. Subclinical thyroid disease / B. Biondi, D.S. Cooper // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P.1142-1154.

100. Biondi, B. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? / B. Biondi // European Journal of Endocrinology. - 2012. – Vol. 167, N. 3. – P. 295-259.

101. Biondi, B. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism / B. Biondi, L. Bartalena, D.S. Cooper, et al. // European Thyroid Journal. – 2015. – Vol. 4(3). – P.149-163.

102. Bohm, M. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial) / M. Bohm, M. Robertson, I. Ford et al. // Am J Cardiol. – 2015. – Vol. 116. – P.1890–1897.

103. Booth, R.A. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review / R.A. Booth, S.A. Hill, A. Don-Wauchope, et al. // Heart Fail Rev. – 2014. – Vol. 19. – P.439–451.

104. Braverman L.E., Eber O., Langsteger W. Heart and thyroid. – Wien. – 1994. – P.16-21, 203.

105. Brozaitiene, J. Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide for patients after acute coronary syndromes: a longitudinal observational study / J. Brozaitiene, N. Mickuviene, Podlipskyte, et al. // BMC Cardiovasc Disord. – 2016. – Vol. 16(1). – P.45.

106. Chen, Xiaoyanet Value of the NT-ProBNP in ~(131)I-Treating Patients with Hyperthyroid and Thyrotoxic Heart Disease / Chen Xiaoyanet, Huang Chenggang, et al. // Chinese Journal of Microcirculation. – 2009. – Vol. 2.

107. Chiaki, Kishida. A Case of Heart Failure with Hyperthyroidism Demonstrating Discrepancy between the Clinical Course and B-type Natriuretic Peptide Levels / Chiaki Kishida, Ryo Naito, Hiroki Kasuya et al. // Internal Medicine. – 2018. - Vol. 57, N. 12. - P.1747-1749.

108. Ching, G.W. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis / G.W. Ching, J.A. Franklyn, T.J. Stallard, et al. // Heart. – 1996. – Vol. 75, N. 4. – P.363-368.

109. Christ-Craina, M. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states / M. Christ-Craina, N.G. Morgenthalerb, C. Meiera et al. // SWISS MED WKLY. – 2005. – Vol. 135. – P.549–554.

110. Clerico, A. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications / A. Clerico, F.A. Recchia, C. Passino // Am. J. Physiol. – 2006. - Vol. 290. – P.17–29.

111. Clerico, A. The paradox of low BNP levels in obesity / A. Clerico, A. Giannoni, S. Vittorini et al. // Heart Fail Rev. – 2012. – Vol.1. – P.81–96.

112. Collet, T.H. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / T.H. Collet, J. Gussekloo, D.C. Bauer, W.P. den Elzen, A.R. Cappola et al. // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 172. – P.799-809.

113. Cowie, M.R. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study / M.R. Cowie, D.A. Wood, A.J. Coats // Eur Heart J. – 1999. – Vol. 20(6). – P.421-428.

114. Dahl, P. Thyrotoxic cardiac disease / P. Dahl, S. Danzi, I. Klein // Curr Heart Fail Rep. – 2008. – Vol. 5, N. 3. – P.170-176.

115. Davidson, Nail C. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction / Neil C. Davidson, A. Abdelwahab, Naas, K. Jacqueline et al. // Am J Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P.828-831.

116. DeFilippi, C. R. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: The role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing / C. R. DeFilippi, R.H. Christenson, J.S. Gottdiener et al. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – T. 55, N.5. – C.441–450.

117. Dharmarajan, K. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults / K. Dharmarajan, M. Rich // Heart Failure Clinics. – 2017. - Vol. 13 (3). – P.417–426.

118. Diez, J. Hyperthyroidism in patients older then 55 years: An Analysis of the etiology and management / J. Diez // Gerontology. – 2003. – Vol. 49. – P. 316-323.

119. Dorr, M. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hyperthrophy / M. Dorr, B. Wolff., D.M. Robinson, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – N. 90 (2). – P.673-677.

120. Dunlay, S. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S.M. Dunlay, V.L. Roger, M.M. Redfield // Nature Reviews Cardiology. – 2017. – Vol. 14, N. 10. – P. 591.

121. Ertugrul, D.T. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism / D.T. Ertugrul, A. Gursoy, M. Sahin et al. // Journal of the National Medical Association. – 2008. – Vol. 100, N 4. – C.401-405.

122. ESC 2013 Guidelines on the management of stable coronary artery disease// European Heart Journal. – 2013. - Vol. 34. – P.2949–3003.

123. ESC 2016 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. – N. 37. – C. 2129-2200.

124. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 / P. Ponikowski, A. Voors, D.S. Anker, at al. // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – N.1. – P.7-81.

125. Faber, J. Cardiovascular disease and thyroid function / J. Faber, C. Selmer // Front Horm Res. – 2014. – Vol. 43. – P.45-56.

126. Fazio, S. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system / S. Fazio, E.A. Palmieri, G. Lombardi, B. Biondi // Recent Prog Horm Res. – 2004. - Vol. 59. – P.31-50.

127. Feinstein, A.R. Pre-therapentic classification of comorbidity in chronic diseases / A.R. Feinstein // Journal Chronic Diseases. – 1970. – Vol. 23, N. 7. – P.455-468.

128. Fortin, M. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Huddon, et al. // Family medicine. – 2005. – N. 3. – P.223-228.

129. Frost, L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // Arch. Intern. Med. – 2004. – N. 164. – C.1675-1678.

130. Galli, E. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence / E. Galli, A. Pingitore, G. Iervasi // Heart Failure Reviews. – 2010. - Vol. 15 (2). – P.155-169.

131. Galvani, M. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes / M. Galvani, D. Ferrini, F. Ottani // Eur. J. Heart Failure. – 2004. – Vol. 6. – P.327–334.

132. Gazewood, J. D. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management / J. D. Gazewood, P. L. Turner // American family physician. – 2017. – Vol. 96, N. 9. – P.582-588.

133. Gencer, B. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Heart Failure Events: An Individual Participant Data Analysis from Six Prospective Cohorts / B. Gencer, T.H. Collet, V. Virgini, et al. // Circulation. – 2012. - Vol. 126. – P.1040-1049.

134. Gencer, B. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies / B. Gencer, T.H. Collet, V. Virgini, R. Auer, N. Rodondi // EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. – 2013. – Vol. 13. – P. 4-12.

135. Gussekloo, J. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age / J. Gussekloo, E. van Exel, A.J. de Craen, et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292(21). – P.2591-2599

136. Hage, C. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Holistic Proteomic Approach / C. Hage, E. Michaëlsson, C. Linde et al. // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2017. – Vol.10, N.1.

137. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // European Heart Journal. – 1996. - Vol. 17. – P.354–381.

138. Hernando, V.U. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System / V.U. Hernando, M.S. Eliana // Endocrinol Metab Synd. – 2015. – Vol. 4. – P.166.

139. Hollowell, J. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid anti-bodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III) / J. Hollowell, N. Staehling, W. Hannon et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 488-99.

140. Iervasi, G. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients / G. Iervasi, S. Molinaro, P. Landi, et al. // Archives of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 167. – P.1526-1532.

141. Iorio, A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study / A. Iorio et al. // European journal of heart failure. – 2018.

142. Iwanaga, Y. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure / Y. Iwanaga, I. Nishi, S. Furuichi, et al. / J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P.742-748.

143. Kadish, A. ACC/AHA Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography. A Report of the ACC/AHA/ACP–ASIM Task Force on Clinical Competence (ACC/AHA Committee to Develop a Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography). Endorsed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology / A. Kadish, A. Buxton, H. Kennedy H. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N. 25. – P.3169–3178.

144. Kahaly, G.J. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly / G.J. Kahaly, J. Nieswandt, S. Mohr-Kahaly // Thyroid. – 1998. - Vol. 8, N. 12. – P.1165-1169.

145. Kahaly, G.J. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease / G.J. Kahaly, C. Kampmann, S. Mohr-Kahaly // Thyroid. – 2002. - Vol. 12. – P.473-481.

146. Kahaly, G.J. Thyroid hormone action in the heart / G.J. Kahaly, W.H. Dillmann // Endocrine Review. – 2005. - Vol. 26. – P.704-728.

147. Kaminski, G. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism / G. Kaminski,

D. Michalkiewicz, K. Makowski et al. /Clinical endocrinology. – 2011. – T. 74, N. 4. – P. 501-507.

148. Kato, K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis / К. Kato, H. Murakami et al. // Endocrine Journal. – 2009. – T.56, N1. – C.17-27.

149. Kiriyama H. et al. Rapid Improvement of thyroid storm-related hemodynamic collapse by aggressive anti-thyroid therapy including steroid pulse: A case report / H. Kiriyama, E. Amiya, M. Hatano et al. // Medicine. – 2017. – T. 96, N.22. – P. e7053.

150. Kirkpatrick, J. N. Assessment of ventricular remodeling in heart failure clinical trials / J. N. Kirkpatrick, M. Sutton // Curr. Heart. Fail. Rep. - 2012. -Vol. 9. - P. 328–336.

151. Klein, I. Thyrotoxicosis and the heart / I. Klein, K. Ojamaa // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. - 1998. – Vol.27. - P.51-62.

152. Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein // A. M. J. Med. - 1990. - Vol. 88. - P. 631-637.

153. Kohno, M. Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone / M. Kohno, T. Horio, K. Yasunari, et al. // Metabolism. – 1993. – Vol. 42, N8. – P.1059-1064.

154. Kosiborod, M. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure / M. Kosiborod, J.H. Lichtman, P.A. Heidenreich, et al. // Am J Med. – 2006. – Vol. 119, N7. – P.616. e1-7.

155. Koukoulis, G. Normalization of thyroid hormone levels in patients with either hyper- or hypothyroidism results in a profound change of atrial natriuretic peptide (ANP) levels / G. Koukoulis, A. Polymeris, et al. // Hormones. – 2002. – Vol. 1(2). – P.104-112.

156. Lang, R.M. EAE / ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2012. – Vol. 13, N 1. – P.1–46.

157. Lang, R.M. Guidelines and standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, N.1. – P.1-39.e14.

158. Lauritsen, J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla // ESC Heart Failure. – 2018. - Vol. 5, Issue 4. – P. 685-694

159. Leong, D.P. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging / D.P. Leong., C.G. De Pasquale, J.B. Selvanayagam // JACC Cardiovasc Imaging. – 2010. – Vol. 3. N 4. – P.409–420.

160. Lindenfeld, J. Comprehensive heart failure practice guideline / J. Lindenfeld, N.M. Albert et al. // J Card Fail. – 2010. – Vol. 16. – P.e1- 194.

161. Marcisz, C. Left ventricular mass in patiens with hyperthyroidism / C. Marcisz, G. Jonderko, T. Wroblewski, et al. // Med. Sci. Monit. – 2006. – N. 12 (11). – P.481-486.

162. Martinez, F. Thyroid hormones and heart failure / F. Martinez // Heart Fail Rev. – 2016. – Vol. 21, N 4. – P.361-364.

163. Muthukumar, S. A prospective comparative study on improvement of hyperthyroid cardiovascular dysfunction in patients undergoing total thyroidectomy versus medical management / S. Muthukumar, K. Ravikumar, S. Dhalapathy, et al. // World journal of surgery. – 2018. – T. 42, N 5. – P. 1408-1414.

164. Nadruz, W Jr. Impact of Body Mass Index on the Accuracy of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide for Predicting Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From the PARADIGM-HF Study / W.Jr. Nadruz, B.L. Claggett, J.J. McMurray, et al. // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – P.1785-1787.

165. Nakazawa, H.K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state / H.K. Nakazawa, K. Sakurai, N. Hanada et al. // Am. J. Med. - 1982. - Vol. 72. - P.903-909.

166. Napoli, R. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans / R. Napoli, B. Biondi, V. Guardasole, et al. // Circulatio. – 2001. – Vol. 104. – P.3076-3080.

167. Nolan, J. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart) / J. Nolan, Phillip D. Batin., R. Andrews, et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98 (15). – P.1510–1516.

168. Oliveros-Ruiz, L. Determinants of thyrotoxic cardiomyopathy recovery / L. Oliveros-Ruiz, M. Vallejo, L.F. Diez Canseco // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P.452709.

169. O'Meara, E. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction / E. O'Meara, de D.S., J.L. Rouleau et al. // Curr Heart Fail Rep. – 2013. – Vol. 10. – P.350–358.

170. Ochs, N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality / N. Ochs, R. Auer, D.C. Bauer et al. // Ann Intern Med. – 2008. – Vol. 148(11). – P.832-845.

171. Ozmen, B. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism / B. Ozmen, D. Ozmen, Z. Parildar, et al. // Journal Endocr. Res. – 2007. – Vol. 32, N.1-2. – P.1-8.

172. Pakuła, D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism / D. Pakuła, B. Marek, D. Kajdaniuk // Endokrynol Pol. – 2011. – Vol. 62, N6. – P.523-528.

173. Parle, J.V. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study / J.V. Parle, P. Maisonneuve, M.C. Sheppard et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358(9285). – P.861-865.

174. Pearce, E.N. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study / E.N. Pearce, Q. Yang, E.J. Benjamin et al. // Thyroid. – 2010. – Vol. 20(4). – P.369-373.

175. Pingitore, A. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study / A. Pingitore et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – T. 93, N. 4. – P.1351-1358.

176. Polikar, R. The thyroid and the heart / R. Polikar, A.G. Burger, U. Scherrer et al. // Circulation. - 1993. - Vol. 87. - P.1435-1441.

177. Redfield, M.M. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M.M. Redfield, R.J. Rodeheffer, S.J. Jacobsen et al. // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P.976–982.

178. Rehman, S.U. Thyroid disorders in elderly patients / S.U. Rehman, D.W. Cope, A.D. Senseney, et al. // South Med. J. – 2005. – Vol. 98. – P. 543-549.

179. Rodondi, N. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure: the Cardiovascular Health study / N. Rodondi, D.C. Bauer, A.R. Cappola et al. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52(14). - P.1152-1159.

180. Savarese, G. Global public health burden of heart failure / G. Savarese, L. H. Lund // Cardiac failure review. – 2017. – Vol. 3, N.1. – P.7.

181. Sawin, C. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study / C. Sawin, W. Castelli, J. Hershman et al. // Arch Intern Med. – 1985. – Vol. 145. – P.1386-1388.

182. Schultz, M. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states / M. Schultz, J. Faber et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2004. – Vol.60, N.1. – P.54-59.

183. Sgarbi, J.A. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities / J.A. Sgarbi, F.G. Villaça, B. Garbeline et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 88(4). – P.1672–1677.

184. Sgarbi, J.A. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese Brazilian Thyroid Study / J.A. Sgarbi,

L.K. Matsumura, T.S. Kasamatsu et al. // Eur J Endocrinol. – 2010. – Vol. 162(3). – P.569-577.

185. Shin, M. S. Attitude toward advance directives and heart failure prognosis among patients with heart failure: a pilot study / M.S. Shin et al. // European Journal of Heart Failure. - 2018. – Vol. 20. – P.614-615.

186. Siu, C.W. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism / C.W. Siu, C.Y. Yeung, C.P. Lau et al. // Heart. – 2007. - Vol. 93, N.4. – P.483–487.

187. Smit, J.W.A. Reversible Diastolic Dysfunction after Long-Term Exogenous Subclinical Hyperthyroidism: A Randomized, Placebo-Controlled Study / J.W.A. Smit, C.F.A. Eustatia-Rutten, E.P.M. Corssmit, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90 (11). – P.6041-6047.

188. Son, C.S. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches / C.S. Son, Y.N. Kim, H.S. Kim et al. // J Biomed Inform. – 2012. – Vol. 45. – P.999–1008.

189. Sun, J. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / J. Sun, L. Yao, Y. Fang, et al. // International Journal of Endocrinology. – 2017. – Vol. 2017, Article ID 8130796. - P.15.

190. Sun, Z.Q. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal cardiac myocytes / Z.Q. Sun, K. Ojamaa, T.Y. Nakamura // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2001. - Vol. 33. - P.811-815.

191. Sun, Z.Q. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes / Z.Q. Sun, K. Ojamaa, W.A. Coetzee et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 278. - P. 302-307.

192. Till, D.J. A Simple generalisation of the Area Under the ROC Curve for multiple class classification problems / D.J. Till, R.J. Hand // Machine Learning. – 2012. – Vol. 45. – P.171—186.

193. Tunbridge, W. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham survey / W. Tunbridge, D. Evered, R. Hall // Clin Endocr. – 1977. – Vol. 7. – P.481-489.

194. Vargas-Uricoechea, H. Thyroid Dysfunction and Heart Failure: Mechanisms and Associations / H. Vargas-Uricoechea, A. Bonelo-Perdomo // Curr Heart Fail Rep. - 2017. - T. 14, N.1. - P. 48-58.

195. Vasan, R.S. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective / R.S. Vasan, Benjamin, E.J. D. Levy // J Am Coll Cardiol. – 1995. – Vol. 2. – P.1565-1574.

196. Wang, T.J. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy et al. // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P.254–258.

197. Weir, R.A.P. Heart Failure in Older Patients / R.A.P. Weir, J.J.V. Mcmurray, J. Taylor et al. // Br J Cardiol. – 2006. – Vol. 13, N4. – P.257-266.

198. Wei, T. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism / T. Wei, C. Zeng, et al. // Endocrinol J Invest. – 2005. – Vol. 28 (1). – P.8-11.

199. Xiaoping, Li. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study / Xiaoping Li, Xinwei Yang et al. // Journal of Cardiac Failure. – 2014. – T.20, N. 7. - P.506-512.

200. Zaphiriou, A. The diagnostic accuracy pf plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptidein study / A. Zaphiriou, S. Robb, T. Murray-Thomas et al. // Eur J Heart Failure. – 2005. – Vol. 7. – P.537-541.

201. Zile, M.R. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure / M.R. Zile, B.L. Claggett, M.F. Prescott et al. // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 68. – P.2425–2436.