

Е.В. Пащенко*², А.И. Чесникова¹, В.И. Кудинов¹, В.П. Терентьев¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», приемное отделение, Ростов-на-Дону, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

E.V. Pashchenko*², A.I. Chesnikova¹, V.I. Kudinov¹, V.P. Terent'ev¹

¹ — State Educational Institution of Higher Professional Education "Rostov State Medical University" Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 1, Rostov-on-Don, Russia

² — State budgetary institution Rostov region "Rostov Regional Hospital", admission department, Rostov-on-Don, Russia

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE FOR THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE OF COMORBID PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND THYROTOXICOSIS

Резюме

Цель: оценить клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. **Материалы и методы:** в исследование включили 111 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 58,3±5,6 лет). Все пациенты были распределены в 4 группы: основная — 25 больных с тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса, 1-я группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, но без патологии щитовидной железы, 2-я группа сравнения — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС, 3-я группа сравнения — 26 пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без ХСН. В работе использовали следующие методы исследования: шкалу оценки клинического состояния, тест 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида определяли с помощью лабораторных наборов для иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия). **Результаты:** сравнительный анализ показателей шкалы оценки клинического состояния не выявил достоверной разницы в выраженности клинических симптомов ХСН у пациентов основной и 1-й группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, $p>0,05$). Вместе с тем толерантность к физической нагрузке у пациентов основной группы оказалась в 1,2 раза ниже, чем у пациентов 1-й группы сравнения ($p=0,01$). Сократительная способность миокарда левого желудочка у пациентов основной группы была достоверно ниже, о чем свидетельствует наименьший показатель фракции выброса левого желудочка — 40,0 (37,0; 42,0) % (при сравнении с пациентами всех групп, $p<0,001$). Уровень NT-proBNP оказался повышенным во всех сравниваемых группах, в т.ч. у пациентов с тиреотоксикозом без сочетания с ИБС и ХСН. У пациентов с ИБС и ХСН и у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН значения данного показателя достоверно не отличались. Наиболее высокая концентрация NT-proBNP получена в группе пациентов с сочетанием тиреотоксикоза, ИБС и ХСН ($p<0,05$). Гиперфункция щитовидной железы, по-видимому, оказывает стимулирующее влияние на секрецию натрийуретических пептидов — раннего маркера ХСН. **Выводы:** У коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и ИБС в условиях клинически выраженной ХСН наиболее высокий уровень NT-proBNP, по-видимому, обусловлен влиянием на продукцию натрийуретического пептида как гиперфункции щитовидной железы, так и структурной перестройки

*Контакты/Contacts. E-mail: pashenckoekaterina@gmail.com

и дилатации полостей сердца, что диктует необходимость пересмотра пороговых значений серологических маркеров для своевременной диагностики сердечной недостаточности и оптимизации ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, коморбидные пациенты, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз

Для цитирования: Пашченко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 378-384. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384

Abstract

Aim: To evaluate clinical significance of determining the level of the brain natriuretic peptide for the diagnosis of heart failure of comorbid patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis. **Materials and methods:** 111 patients aged 45 to 65 years (average age was 58.3 ± 5.6 years) were included in the research. All the patients were divided into 4 groups: the main one consisted of 25 patients with thyrotoxicosis, coronary heart disease (CHD) and II-III functional class (FC) chronic heart failure (CHF); the 1st comparison group consisted of 30 patients with coronary heart disease and II -III FC CHF, but without thyroid dysfunction; the 2nd comparison group consisted of 30 patients with thyrotoxicosis without CHD; the 3rd comparison group consisted of 26 patients with thyrotoxicosis and coronary heart disease, without CHF. The following research methods were used in the work: the clinical state assessment scale (CSAS), the 6-minute walk test (6MWT), echocardiography. The level of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined using laboratory sets for enzyme immunoassay (Biomedica, Austria). **Results:** The comparative analysis of the CSAS indices did not reveal a significant difference in the severity of the clinical symptoms of CHF for the patients of the primary and the 1st comparison group (7.08 and 6.61, respectively, $p > 0.05$). At the same time, tolerance to physical activity for the patients of the main group was 1.2 times lower than for the patients of the 1st comparison group ($p = 0.01$). The contractility of left ventricular myocardium for the patients of the main group was significantly lower, as evidenced by the lowest left ventricular ejection fraction — 40.0 (37.0, 42.0)% (compared to patients of all comparison groups, $p < 0.001$). The level of NT-proBNP was increased in all compared groups, including the patients with thyrotoxicosis without combining with IHD and CHF. The values of this index for patients with IHD and CHF and for patients with IHD and thyrotoxicosis without CHF did not differ significantly. The highest concentration of NT-proBNP was obtained in a group of patients with a combination of thyrotoxicosis, coronary heart disease and CHF ($p < 0.05$). The hyperfunction of the thyroid body (gland), apparently, has a stimulating effect on the secretion of natriuretic peptides as the early marker of CHF. **Conclusions:** At comorbid patients with a thyrotoxicosis and an ischemic heart disease in the conditions of clinically expressed CHF the highest NT-proBNP level, apparently, is caused by influence on production of a natriuretic peptide both hyperfunction of a thyroid gland, and restructuring and a dilatation of cavities of heart, which dictates the need to revise the threshold values of serological markers for the timely diagnosis of heart failure and optimize the maintenance of this category of patients.

Key words: natriuretic peptide, coronary heart disease, chronic heart failure, thyrotoxicosis, comorbid patients

For citation: Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terent'ev V.P. CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE FOR THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE OF COMORBIT PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND THYROTOXICOSIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 378-384. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384

NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния

Введение

Одним из наиболее распространенных и тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В широкомасштабном российском исследовании ЭПОХА-ХСН было установлено, что ХСН встречается у 7% населения страны (7,9 млн. человек), из них у 4,5% (5,1 млн. человек) отмечалась ХСН II-IV ФК [1, 2]. Наиболее частыми причинами развития и прогрессирования ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) — в 59% и в 88% соответственно [2, 3].

Одной из актуальных проблем в настоящее время является сочетание кардиоваскулярной патологии с другими заболеваниями. Число больных с коморбидными заболеваниями существенно увеличивается с возрастом и составляет от 69% среди больных

молодого возраста до 93% среди лиц средних лет и до 98% — в старшей возрастной группе [4]. Нередко у пациентов средней и старшей возрастных групп встречается сочетание ИБС и гиперфункции щитовидной железы, причем распространенность тиреотоксикоза от 0,5% (NHANES III) до 3,9% (Framingham Heart Study), чаще — у женщин (Whickham survey) [5]. Учитывая взаимное влияние гиперфункции щитовидной железы и кардиоваскулярной патологии (ИБС и ХСН), необходимо принимать во внимание их сочетание при выборе методов диагностики и определении тактики лечения.

Согласно рекомендациям ESC (2016) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, наиболее важным для ранней диагностики ХСН представляется определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP), особенно в группах с сохранной

и промежуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [6, 7].

Несмотря на то, что данные соединения синтезируются в эквимоллярных концентрациях, на практике чаще используют определение уровня NT-proBNP в связи с его стойкостью в плазме, большей стабильностью *in vitro*, меньшей подверженностью результатов случайным колебаниям [8, 9].

Однако данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что на уровень NT-proBNP оказывает влияние изменение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Ряд исследователей отмечает, что повышение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови само по себе провоцирует усиление продукции натрийуретических пептидов, в частности, BNP и NT-proBNP [10], что может привести к ошибочной гипердиагностике ХСН [11]. Уровень сывороточного NT-proBNP может увеличиться при тиреотоксикозе, независимо от наличия у пациента сердечной недостаточности, что, вероятно, связано с прямым стимулирующим действием тиреоидных гормонов [12-14]. С другой стороны, тиреотоксикоз может привести к структурным изменениям сердца, неопределяемым при обычной эхокардиографии, и эти изменения могут быть ответственны за повышение уровня NT-proBNP [15].

В некоторых работах даже предлагается исследовать уровень NT-proBNP с целью определения выраженности тиреотоксикоза и для контроля за адекватностью проводимой терапии [16]. Вместе с тем, Xiaoping Li, Xinwei Yang и соавт. (2014) в проведенном одноцентровом когортном исследовании распространенности и влияния дисфункции щитовидной железы у пациентов с кардиомиопатией на прогноз заболевания и смертность, использовали определение уровня NT-proBNP для диагностики ХСН [8, 17].

Таким образом, спорные суждения о влиянии тиреоидных гормонов на уровень NT-proBNP определяют необходимость дальнейшего изучения причин его повышения в сыворотке крови у пациентов с сочетанием ИБС и гиперфункции щитовидной железы. Вызывает интерес оценка влияния повышенного уровня тиреоидных гормонов на секрецию NT-proBNP и возможности использования данного показателя для диагностики ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза.

Цель настоящего исследования: оценить клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом.

Материалы и методы

В исследование включили 111 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $58,3 \pm 5,6$ лет), находившихся на обследовании и лечении в кардио-

логических отделениях ГБУ РО «Ростовской областной клинической больницы». Все пациенты были распределены в 4 группы: основная — 25 больных с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II-III ФК, 1-я группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, но без патологии щитовидной железы, 2-я группа сравнения — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС, 3-я группа сравнения — 26 пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без признаков ХСН.

Все пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС и ХСН проводились в соответствии с современными стандартами и рекомендациями. Пациентам с тиреотоксикозом в стационаре была назначена стандартная терапия тиреостатиками (тиамазол в дозе 30-40 мг/сутки, с последующим снижением дозы по схеме).

Анализ клинических симптомов у пациентов с ХСН проводили с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000), для определения переносимости физической нагрузки использовали тест-6-минутной ходьбы.

Показатели свободного трийодтиронина (fT_3) и свободного тетрайодтиронина (fT_4), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли радиоиммунологическим методом. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения NT-proBNP в человеческой сыворотке или ЭДТА плазме (Biomedica, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит», «Дайнекс Технолоджис», США.

Критериями исключения из исследования явились: гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные, приобретенные), перикардиты, миокардиты, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес., тяжелая патология печени, почек ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73м²), наличие ЭКС, воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные новообразования.

Работа одобрена локальным научным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Для количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы и квартилей. При сравнении более двух групп по количественному и качественному признакам использовали метод рангового анализа вариаций Краскела-Уоллиса. При сравнении двух групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Различия статистических величин признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, показателям гормонального спектра крови, ЧСС (для основной группы, 2-й и 3-й групп сравнения). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Как показали результаты исследования, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с тиреотоксикозом без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (2-я группа сравнения) оказались достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с показателями основной группы, 1-й и 3-й групп сравнения, что, по-видимому, обусловлено более молодым возрастом пациентов и отсутствием коморбидности.

При анализе уровня тиреоидных гормонов у больных основной группы, 2-й и 3-й групп сравнения достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Однако длительность тиреотоксикоза была наибольшей у больных основной группы — $6,8 \pm 0,47$ мес., превышая данный показатель в 2,4 и 2,5 раза во 2-й и 3-й группах сравнения. Можно предположить, что причиной явилась нетипичная клиническая картина тиреотоксикоза на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Основными клиническими проявлениями в этой группе пациентов были: тахикардия, нарушения ритма сердца и одышка, побудившие первоначально обратиться к кардиологу.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в основной, а также во 2-й и 3-й группах сравнения (т.е. у пациентов с тиреотоксикозом) была достоверно выше ($p = 0,001$), чем в 1-й группе сравнения, что, вероятно, явилось следствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на симпатическую нервную систему.

Важно подчеркнуть, что у больных основной группы, 1-й и 3-й групп сравнения преобладал III ФК стенокардии напряжения (71%; 70%; 65% соответственно), причем длительность ИБС была сопоставима во всех сравниваемых группах.

Сравнительный анализ показателей ШОКС выявил, что выраженность клинических симптомов сердечной недостаточности достоверно не различалась у пациентов основной и 1-й группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, $p = 0,3$). Вместе с тем толерантность к физической нагрузке оказалась наиболее низкой в основной группе. Среднее значение пройденного расстояния в основной группе составило $253,96 \pm 16,88$, что в 1,2 раза меньше, чем в 1-ой группе сравнения ($p = 0,04$). Более низкая толерантность к физической нагрузке, по-видимому, обусловлена наличием сопутствующего тиреотоксикоза у больных основной группы. Полученные данные представлены в таблице 2.

При оценке систолической функции левого желудочка обращено внимание, что значения фракции выброса (ФВ) у пациентов 2-й и 3-й групп сравнения оказались в пределах нормы (67% и 56% соответственно), однако следует отметить достоверно

более высокий показатель сократительной способности миокарда левого желудочка в группе пациентов с тиреотоксикозом по сравнению с другими группами ($p < 0,0001$), что, как известно, характерно для гиперкинетической стадии тиреотоксического поражения сердца (табл. 3).

Как известно, тиреотоксикоз способствует повышению сократительной способности миокарда, следствием чего является повышение фракции выброса левого желудочка и формирование умеренной его гипертрофии [5, 18, 19, 22, 25].

Однако согласно данным литературы, при тиреотоксикозе риск развития сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса увеличивается у пациентов с сопутствующей ИБС и артериальной гипертензией [20, 21, 22, 25]. Анализ показателей фракции выброса левого желудочка у пациентов 1-й группы сравнения и основной группы свидетельствует о снижении сократительной способности ЛЖ в условиях развития и прогрессирования ХСН. У пациентов 1-й группы сравнения, имеющих ИБС и ХСН, ФВ левого желудочка была достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах сравнения ($p < 0,001$), и позволяла судить о промежуточном типе сердечной недостаточности — 47,0 (40,0; 48,0) (рекомендации ESC, 2016). Вместе с тем у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза (основной группы) диагностирована наиболее низкая ФВ левого желудочка — 40,0 (37,0; 42,0), которая была достоверно ниже по сравнению с соответствующим показателем в группах сравнения ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает анализ уровня NT-proBNP у больных анализируемых групп. Важно отметить, что у пациентов всех групп, включенных в исследование, наблюдался повышенный уровень NT-proBNP. Результат, полученный в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ, оказался наименьшим — в 2,79 раза ниже, чем у больных основной группы. Тем не менее, он превышал установленный пороговый уровень (125 пг/мл согласно рекомендациям ESC, 2016), что согласуется с данными литературы и ранее опубликованными результатами исследований, свидетельствующими о том, что избыточное количество тиреоидных гормонов влияет на концентрацию NT-proBNP [10, 14, 24].

В группе пациентов с ИБС и ХСН (1-я группа сравнения) и в группе пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без клинически выраженной ХСН (3-я группа сравнения) уровень NT-proBNP был в 2,18 и 2,06 раза ниже по сравнению с его значением в основной группе ($p < 0,05$), но между собой показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$), что позволяет думать о сопоставимом влиянии на концентрацию данного показателя как морфофункциональных изменений левого желудочка, так и гиперпродукции гормонов щитовидной железы.

Установлено, что уровень NT-proBNP оказался наиболее высоким у больных основной группы — 712,11 (434,27; 893,91), что, вероятно, обусловлено

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=111)
Table 1. Clinical characteristics of patients enrolled in the study (n=111)

Показатели/ Index	Группы/ Patient groups	Больные с ИБС и ХСН без патологии щитовид- ной железы (1-я группа сравнения, n=30) CHD+CHF, n=30	Больные с тирео- токсикозом в стадии деком- пенсации без ИБС и ХСН (2-я группа срав- нения, n=30) Over thyrotoxicosis without CHD,CHF n=30	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии деком- пенсации без признаков ХСН (3-я группа срав- нения, n=26) Over thyrotoxico- sis+ CHD without CHF n=26	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии деком- пенсации и ХСН (основная группа, n=25) CHD+CHF+Over thyrotoxicosis n=25
Возраст, лет/Age, years		58,0(53,0; 64,0)	45,0 (42,0;49,0) $\rho_1=0,01$	59,0 (54,0;61,0) $\rho_1=0,2$ $\rho_2<0,0001$	59,0 (56,0;62,0) $\rho_1=0,36$ $\rho_2<0,0001$ $\rho_3=0,63$
Мужчины, абс. (%) / Male, n(%)		13 (43,3)	11 (36,7)	11 (42,3)	11 (44)
Женщины, абс. (%) /Female,n(%)		17 (56,7)	19 (63,3)	15 (57,7)	14 (56)
ИМТ, кг/м ² / Body mass index (BMI),kg/m ²		27,02(25,4; 28,8)	23,9 (22,3;27,4) $\rho_1=0,01$	27,0 (26,0;28,9) $\rho_1=0,6$ $\rho_2=0,01$	26,8 (26,4;29,2) $\rho_1=0,48$ $\rho_2=0,12$ $\rho_3=0,3$
ЧСС, уд/мин/ Heart rate, bpm		74,5	95 (90;104) $\rho_1=0,001$	96 (91;106) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,4$	94 (89;102) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,4$ $\rho_3=0,11$
АГ, n (%) /Arterial hypertension, n(%)		20 (66,7)	21 (70)	21 (80,8)	23 (92)
1 степень АГ, n (%) /degree 1, n(%)		10 (33,3)	24 (80)	15 (57,7)	8 (32)
2 степень АГ, n (%) / degree 2, n (%)		18 (60)	6 (20)	9 (34,6)	13 (52)
3 степень АГ, n (%) / degree 3, n (%)		2 (6,7)	-	2 (7,7)	4 (16)
Длительность АГ, лет/ Duration arterial hypertension, years		4,1±0,32	Впервые выявлена (симптоматическая)	3,16±0,64	4,28±0,53
ИБС, стабильная стенокардия, n (%) / CHD, Stable angina,%		-	-	-	-
I ФК/FC		-	-	-	-
II ФК/FC		9 (30)	-	9 (34,6)	7 (28)
III ФК/FC		21 (70)	-	17 (65,4)	18 (72)
IV ФК/FC		-	-	-	-
Длительность ИБС, лет/ Duration CHD, years		5,6±0,68	-	4,28±0,92	5,4±1,1
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) / Previous myocardial infarction, n (%)		24 (80)	-	8 (30,8)	18 (72)
ХСН / CHF n (%)		-	-	-	-
II ФК / II FC		19(63,3)	-	-	14(56)
III ФК / III FC		11(36,7)	-	-	11(44)
TTГ, мМЕ/л/ TSH, mМЕ/l		2,13 (1,64;2,57)	0,01 (0,00;0,02) $\rho_1=0,0001$	0,02 (0,01;0,02) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,56$	0,01(0,00;0,04) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,72$ $\rho_3=0,4$
T4 своб, пмоль/л/ fT4, pmol/l		12,8 (11,6;13,8)	35,8 (29,4;44,2) $\rho_1=0,001$	42,5 (37,3;56,7) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,06$	41,2 (35,5;48,6) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,07$ $\rho_3=0,43$
T3 своб, пмоль/л/ fT3, pmol/l		3,85 (3,4;4,5)	12,45 (9,8;27,3) $\rho_1=0,0001$	11,2 (9,8;13,6) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,22$	15,2 (11,6;18,6) $\rho_1=0,0001$ $\rho_2=0,86$ $\rho_3=0,05$
Длительность тиреотоксикоза, (мес.) / Duration thyrotoxicosis, months		-	2,62±0,36	2,69±0,25 $\rho_2=0,4$	6,8±0,47 $\rho_2=0,002$ $\rho_3=0,001$

Примечание: ρ — достоверность различий; ρ_1 — сравнение с 1-й группой; ρ_2 — сравнение со 2-й группой; ρ_3 — сравнение с 3-й группой
Note: ρ — reliability of the differences; ρ_1 — comparison with the 1st group; ρ_2 — comparison with the 2nd group; ρ_3 — comparison with the 3rd group

Таблица 2. Результаты теста 6-минутной ходьбы и оценки клинических симптомов у пациентов с ХСН

Table 2. Test results of 6 minute walking and assessment of clinical symptoms in patients with CHF

Показатели/ Index	Группы/ Patient groups	Больные с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения)/ CHD+CHF, n=30	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии декомпенсации и ХСН (основная группа)/ CHD+CHF+Over thyrotoxicosis, n=25
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), средний балл / Clinical state assessment scale (CSAS), average grade		6,61±0,36	7,08±0,33 ρ=0,3
Дистанция 6-мин ходьбы, м/ Distance 6-min walk, m		300,32±19,12	253,96±16,88 ρ=0,01

Примечание: ρ — достоверность различий
Note: ρ — reliability of the differences

Таблица 3. Уровень NT-proBNP и значения фракции выброса левого желудочка у пациентов исследуемых групп

Table 3. The NT-proBNP level and values of ejection fraction of the left ventricular at patients of the studied groups

Пока- затели/ Index	Группы/ Patient groups	Больные с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения, n=30) CHD+CHF, n=30	Больные с тиреотоксикозом в стадии декомпенсации без ИБС и ХСН (2-я группа сравнения, n=30) Over thyrotoxicosis without CHD, CHF, n=30	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии декомпенсации без признаков ХСН (3-я группа сравнения, n=26) Over thyrotoxicosis + CHD without CHF, n=26	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии декомпенсации и ХСН (основная группа, n=25) CHD+CHF+ Over thyrotoxicosis, n=25
NT-proBNP, пг/мл/ pg/ml		326,59(253,71;456,68)	255,47(180,13;376,12) ρ ₁ =0,017	345,29(263,77;420,63) ρ ₁ =0,88 ρ ₂ =0,008	712,11(434,27;893,91) ρ ₁ <0,0001 ρ ₂ <0,0001 ρ ₃ <0,0001
Фракция выброса левого желудочка, %/ left ventricular ejection fraction, %		47,0(40,0;48,0)	67,0(60,0;70,0) ρ ₁ <0,0001	56,0(53,0;60,0) ρ ₁ <0,0001 ρ ₂ <0,0001	40,0(37,0;42,0) ρ ₁ =0,001 ρ ₂ <0,0001 ρ ₃ <0,0001

Примечание: ρ — достоверность различий; ρ₁ — сравнение с 1-й группой; ρ₂ — сравнение со 2-й группой; ρ₃ — сравнение с 3-й группой
Note: ρ — reliability of the differences; ρ₁ — comparison with the 1st group; ρ₂ — comparison with the 2nd group; ρ₃ — comparison with the 3rd group

влиянием на секрецию мозгового натрийуретического пептида как избытка тиреоидных гормонов, так и структурно-геометрических изменений левого желудочка. Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе спорные суждения о диагностической ценности определения уровня NT-proBNP для выявления ХСН в условиях гиперфункции щитовидной железы. По-видимому, необходим пересмотр пороговых значений серологических маркеров сердечной недостаточности (BNP, NT-proBNP) у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертиреозом.

Выводы

1. У больных тиреотоксикозом без ИБС и у больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза не выявлено достоверных различий уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать о сопоставимом влиянии на концентрацию NT-proBNP как морфофункциональных изменений в сердце, так и избыточной продукции тиреоидных гормонов.
2. Наиболее высокий уровень NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС в условиях клинически выраженной ХСН позволяет судить о влиянии на его продукцию как гиперфункции щитовидной

железы, так и структурной перестройки и дилатации полостей сердца.

3. У больных с сочетанием ИБС и манифестного тиреотоксикоза рекомендованный пороговый уровень NT-proBNP (125 пг/мл), очевидно, не может использоваться в качестве диагностического критерия ХСН.

Конфликт интересов/Conflict of interests
Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и соавт. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (2): 63-68.
Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russia (EPOCHА trial, Hospital stage). Heart failure. 2011; 12(2): 63-68 [in Russian].

2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14(7).
National recommendations of OССN, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Heart failure. 2013; 14(7) [in Russian].

3. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6(2): 87-93. Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of Chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2013; 6 (2):87-93. [in Russian]. DOI:10.20969/vskm.2013.6(2).87-93.
4. Fortin M., Bravo G. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Practice. *Annals of Family Medicine*. 2005; 3(3): 223-228. DOI: 10.1370/afm.272
5. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006; 2(4): 21-30. Shulgina V.Y., Fadeyev V., Melnichenko G. Myocardial lesion in hyperthyroidism: natural history, outcomes, prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006; 2(4):21-30. [in Russian]. DOI:10.14341/ket20062421-30
6. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
7. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* (2016), 37: 2129-2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
8. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; (1): 7-81. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81 Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (1): 7-81. [in Russian]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
9. Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2007; 1: 45-51. Golukhova E.Z., Alieva A.M. Clinical value of natriuretic peptides detection at the patients with chronic heart failure. 2007; 1: 45-51 [in Russian].
10. DeFilippi C.R., Christenson R.H., Gottdiener J.S. et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: The role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(5): 441-450. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.069
11. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. et al. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journal Endocr. Res*. 2007; 32(1-2): 1-8.
12. Ertugrul D.T., Gursoy A., Sahin M. et al. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Journal of the National Medical Association*. 2008; 100(4): 401-405. DOI: 10.1016/S0027-9684(15)31272-4.
13. Kato K., Murakami H. et al. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocrine Journal*. 2009; 56 (1): 17-27. DOI: 10.1507/endocrj.k08e-145
14. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(6): 523-528.
15. Schultz M., Faber J. et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2004; 60(1): 54-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
16. SenayArikan, AlpaslanTuzcu, DenizGokalpet al. Hyperthyroidism may affect serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels independently of cardiac dysfunction. *Clinical Endocrinology*. 2007; 67 (2): 202-207. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02861.x
17. Huang Chenggang, Chen Xiaoyan et al. Value of the NT-ProBNP in ~(131)I-Treating Patients with Hyperthyroid and Thyrotoxic Heart Disease. *Chinese Journal of Microcirculation*. 2009; 2.
18. Xiaoping Li, Xinwei Yang et al. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2014; 20 (7): 506-512. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.05.002
19. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009; 5(3): 37-42. Karas A., Obrezan A. Thyroid and the Heart. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009; 5(3): 37-42 [in Russian].
20. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе. Сибирский медицинский журнал. 2007; 3: 9-12. Goma T.V., Chamnueva L.Yu., Orlova G.M. The affection of cardiovascular system in hyperthyroidism. *Siberian Medical Journal*. 2007; 3: 9-12 [in Russian].
21. Galli E., Pingitore A., Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Failure Reviews* 2010; 15: 155-169. DOI:10.1007/s10741-008-9126-6.
22. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Review Endocrinology*. 2010; 6: 431-443. DOI:10.1038/nrendo.2010.105.
23. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(5): 609-618. DOI: 10.1530 / EJE-12-0627.
24. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. et al. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journal Endocr. Res*. 2007; 32(1-2): 1-8.
25. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(6): 523-528.
26. Biondi B., Kahaly G.J. The cardiovascular risk in thyroid dysfunction. *Thyroid international*. 2013; 3: 2-8.



Статья получена/Article received 14.07.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
20.09.2017 г.