

**Пашенко Екатерина Владимировна**

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

**14.01.04 – внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Волгоград - 2019**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Чесникова Анна Ивановна,**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Глезер Мария Генриховна,** доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неотложной и профилактической кардиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Канорский Сергей Григорьевич,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте организации <http://www.volgmed.ru/ru/dsovet>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Селихова Марина Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с высокой частотой госпитализаций и неблагоприятным прогнозом (Шаварова Е.К. и др., 2016; Savarese G., et al., 2017; Shin M.S., et al., 2018; Lauritsen J., et al., 2018). Распространенность ХСН в Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, составляет 7-10%. Одной из частых причин развития СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 69,7% случаев (Фомин И.В., 2016).

Увеличение количества больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) затрудняет диагностику и, следовательно, удлиняет период от момента появления симптомов до начала адекватной терапии (Hage C., et al., 2017; Gazewood J. D., et al., 2017; Обрезан А.Г. и др., 2017).

Усугубляет проблему увеличение с возрастом числа заболеваний, оказывающих сочетанное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) (Bohm M., et al., 2015; Vargas-Uricoechea H., et al., 2017; Dunlay S.M., et al., 2017; Iorio A., et al., 2018). Так, по данным ряда исследований, тиреотоксикоз (ТТЗ) встречается с частотой 0,2-3,9% случаев, у пациентов пожилого возраста - до 15-16% (Трошина Е.А. и др., 2010; Марусенко И.М., Петрова Е.Г., 2017). При развитии ТТЗ у больных ИБС риск фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается в 4,5 раза, декомпенсации ХСН – в 3,3 раза (Макар А.Р. и др., 2013).

Согласно современным рекомендациям, для диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ необходимо определять уровень мозгового натрийуретического пептида (НУП) или его предшественника (NT-proBNP) (Мареев В.Ю. и др., 2017). Вместе с тем в ряде исследований показано, что при повышенной секреции тиреоидных гормонов также отмечается увеличение концентрации НУП (Ozmen B., et al., 2007; Chiaki Kishida, et al., 2018). Причем нет единого мнения, повышается ли уровень НУП в ответ на структурно-функциональные изменения миокарда при гиперфункции щитовидной железы (ЩЖ), или тиреоидные гормоны оказывают прямое стимулирующее действие на секрецию НУП (Kato K., et al., 2009; Pakuła D., et al., 2011; Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. 2015). Очевидно, рекомендованный уровень NT-proBNP (125 пг/мл) не может быть использован в качестве диагностического критерия ХСН у полиморбидных больных с ТТЗ, в связи с чем необходим расчет 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 ЩЖ (Sgarbi J.A., et al., 2010; Biondi V., 2013; Демидова Т.Ю. и др., 2015). Однако структурно-функциональные особенности сердца у больных ХСН при сочетании ИБС и ТТЗ недостаточно изучены. Таким образом, распространенность ХСН и сложности ее диагностики у полиморбидных пациентов с ТТЗ 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 с ИБС и ТТЗ.
2. Выявить особенности вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с ХСН ишемического генеза и ТТЗ.
3. Определить концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с ХСН, ИБС и ТТЗ и у пациентов групп сравнения, оценить его диагностическую значимость у полиморбидных больных с гиперфункцией ЩЖ.
4. Рассчитать новый пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с сочетанием ИБС и ТТЗ.
5. Изучить структурно-функциональные особенности левых отделов сердца у пациентов с ХСН ишемического генеза и ТТЗ.
6. Оценить динамику клинических симптомов, уровня NT-proBNP, показателей ВСР и структурно-функциональных параметров ЛЖ у пациентов с ТТЗ 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 ТТЗ. 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 ТТЗ.

Проведен сравнительный анализ концентрации NT-proBNP и дана оценка

диагностической значимости показателя для выявления ХСН у полиморбидных пациентов с ИБС и ТТЗ. Установлен наиболее высокий уровень NT-proBNP в группе пациентов с ХСН ишемического генеза и ТТЗ, 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 тиреотропного гормона (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 ЩЖ.

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

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 ТТЗ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

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

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

Показано влияние гиперфункции ЩЖ 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 ТТЗ. Доказано, что достижение стойкого эутиреоидного состояния способствует повышению эффективности проводимой терапии у полиморбидных пациентов с ХСН и гиперфункцией ЩЖ.

Результаты исследования 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.

### **Методология исследования**

Выполнение научной работы состояло из 2 частей – теоретической и экспериментальной. Теоретическая часть заключалась в анализе литературных данных о взаимном влиянии заболеваний ССС и ЩЖ, проблемах диагностики СН у полиморбидных больных. Экспериментальная часть состояла из 2 этапов: на I этапе оценивали клинические симптомы и толерантность к физической нагрузке, изучали лабораторные показатели, параметры ВСР и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов исследуемых групп, выявляли достоверные корреляционные связи; на II этапе у больных с ТТЗ без ССЗ и у пациентов с ИБС, ХСН и ТТЗ оценивали динамику изучаемых показателей через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатиков.

### **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 ЩЖ, 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 ЩЖ, 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 ЩЖ.

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 и апробация результатов работы**

Работа выполнена на достаточной по количеству выборке пациентов, с формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения и контроля, с применением в работе современных лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Материалы диссертации представлены на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2017), XII и XIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Западские 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).

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.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 158 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.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материал и методы 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», обследованы 196 больных.

В соответствии с критериями включения в исследование отобрали 131 пациента и распределили в 4 группы: основную группу составили 30 пациентов с ИБС, ХСН и ТТЗ (средний возраст  $59,23 \pm 3,81$  лет); 1-ю группу сравнения - 35 больных с ИБС и ХСН, без патологии ЩЖ (средний возраст  $57,6 \pm 2,73$  лет); 2-ю группу сравнения - 35 пациентов с ТТЗ без ССЗ (средний возраст  $45,4 \pm 3,51$  лет); 3-ю группу сравнения - 31 больной с ИБС и ТТЗ без клинических признаков и симптомов ХСН (средний возраст  $59,12 \pm 3,14$  лет). В группу контроля вошли 15 человек в возрасте  $57,87 \pm 4,57$  лет без признаков ССЗ и патологии ЩЖ. Во 2-ю, 3-ю и основную группы включили пациентов с манифестным тиреотоксикозом на фоне диффузного токсического зоба или узлового/многоузлового зоба с функциональной автономией.

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

У всех пациентов с ИБС диагностировали стенокардию напряжения II-III функционального класса (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%. У пациентов 2-й группы сравнения (71,4% случаев) имела место симптоматическая АГ, впервые выявленная на фоне тиреотоксикоза. В основную и 1-ю группу сравнения включали больных с ХСН IIА-IIБ стадии, II-III ФК. Все пациенты с ИБС и ХСН получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, пациентам с ТТЗ были назначены тиреостатики.

Дизайн исследования:

1 этап – клиническое обследование больных, выполнение лабораторно-инструментальных исследований;

2 этап – динамическое наблюдение за пациентами основной группы и 2-й группы сравнения на фоне терапии (титрация дозы тиреостатиков до достижения эутиреоза, титрация дозы  $\beta$ -адреноблокаторов с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД)), выполнение повторных лабораторно-инструментальных исследований через 6 месяцев терапии.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (протокол № 14/15 от 24.09.2015 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

На этапе включения в исследование на каждого участника заполнялась специально разработанная анкета, где указывались жалобы, данные анамнеза, антропометрические показатели, исходные значения АД, сведения о длительности и течении ИБС, наличии ТТЗ, сопутствующих заболеваниях.

Для оценки клинических симптомов и признаков ХСН применяли шкалу оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000). Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы (6МТХ).

Всем больным выполняли биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, мочевины, глюкозы, билирубина, активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, показателей липидного спектра). Показатели ТТГ, свободного трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>) и свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), уровень антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) и антител к рецепторам ТТГ (Ат-рТТГ) определяли радиоиммунологическим методом.

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью реагентов (Biomedica, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит», «Дайнекс Технолоджис» (США).

С целью выявления НРС и проводимости, ишемических изменений, оценки ВСР проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) с использованием носимого восьмиканального кардиомонитора «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург). Анализ проводили в соответствии с Национальными рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике (2013).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнено на ультразвуковом аппарате MyLab70 («Esaote», Италия) с использованием трансторакальных датчиков, В и М режимов, импульсно-волнового доплеровского режима.

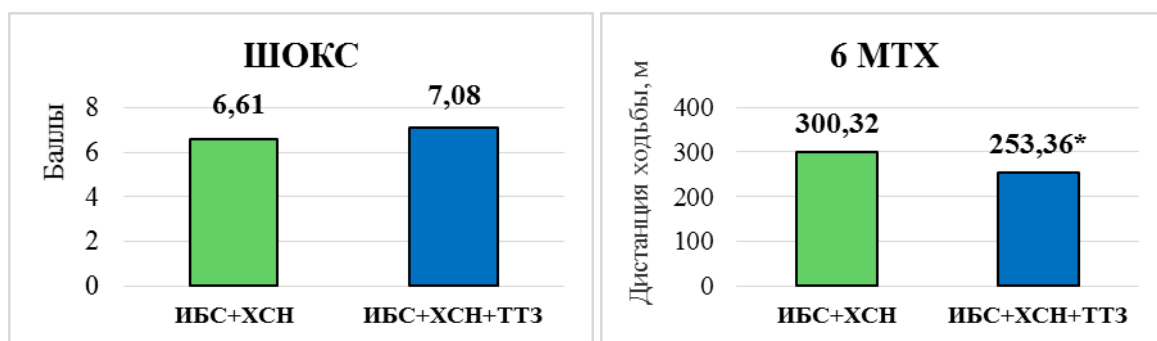
Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США). Определяли: при нормальном распределении количественных признаков - среднее (М) и стандартное отклонение (SD), представляли в виде  $M \pm SD$ ; при ненормальном распределении - в виде медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]). Проверку на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (процентами). Достоверность различий независимых величин между несколькими группами определяли по критерию Краскелла-Уоллиса, учитывая количество групп, достоверным считали  $p < 0,0085$ . Парное сравнение групп выполняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, различия показателей до и после лечения - с помощью парного критерия Вилкоксона. При сравнении выраженных в процентах величин использовали критерий согласия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Корреляционный анализ осуществляли непараметрическим методом Спирмена. Новое пороговое значение NT-proBNP рассчитывали с помощью ROC-анализа. Различия величин при попарном сравнении, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Проведенная оценка клинических симптомов ХСН по шкале ШОКС не выявила достоверных различий между пациентами основной (с ИБС, ХСН и ТТЗ) и 1-й группы сравнения (с ИБС и ХСН без ТТЗ). Однако больные основной группы чаще предъявляли жалобы на одышку в покое, учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца, у них чаще определялись отеки, хрипы в легких при аускультации, увеличение размеров печени, чем у пациентов 1-й группы сравнения.

Важно отметить, что по результатам теста 6-минутной ходьбы

толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН ишемического генеза и ТТЗ оказалась достоверно ниже - на 15,4% ( $p=0,01$ ) (рисунок 1).

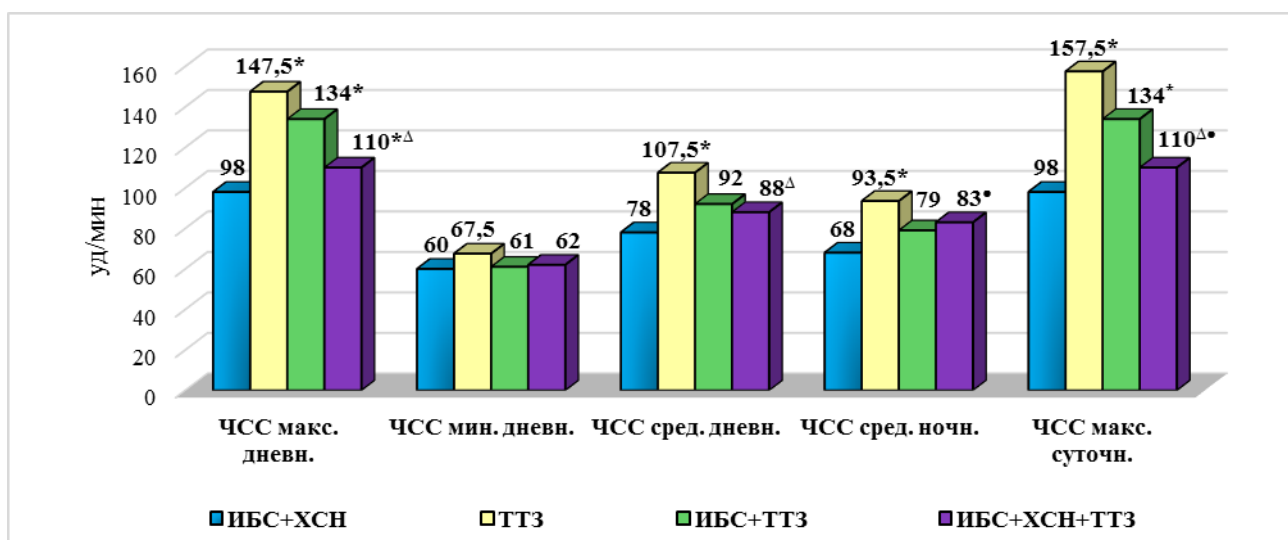


Примечание: \* -  $p<0,05$  при сравнении с 1-й группой.

Рисунок 1. Показатели ШОКС и 6МТХ у больных основной и 1-й группы сравнения

У пациентов основной группы более часто выявлялись НРС: ФП - в 32% случаев по сравнению с частотой у больных с ИБС и ХСН без патологии ЩЖ (в 20%,  $p=0,01$ ) и у больных с ТТЗ без ССЗ (в 13,33 %,  $p=0,001$ ). Кроме того, в основной группе по сравнению с результатом у пациентов 1-й группы сравнения достоверно чаще выявлялась синусовая тахикардия – в 36% случаев ( $p=0,01$ ) и наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) – в 31% случаев ( $p=0,01$ ).

Наиболее высокая ЧСС за сутки отмечена в группе пациентов с манифестным ТТЗ без ССЗ, причем показатель превышал аналогичный у пациентов основной группы на 43,2% ( $p=0,0002$ ), у больных 1-й группы сравнения - на 60,7% ( $p=0,0001$ ), что, по-видимому, обусловлено наличием  $\beta$ -адреноблокаторов в схеме лечения больных ИБС и ХСН (рисунок 2).

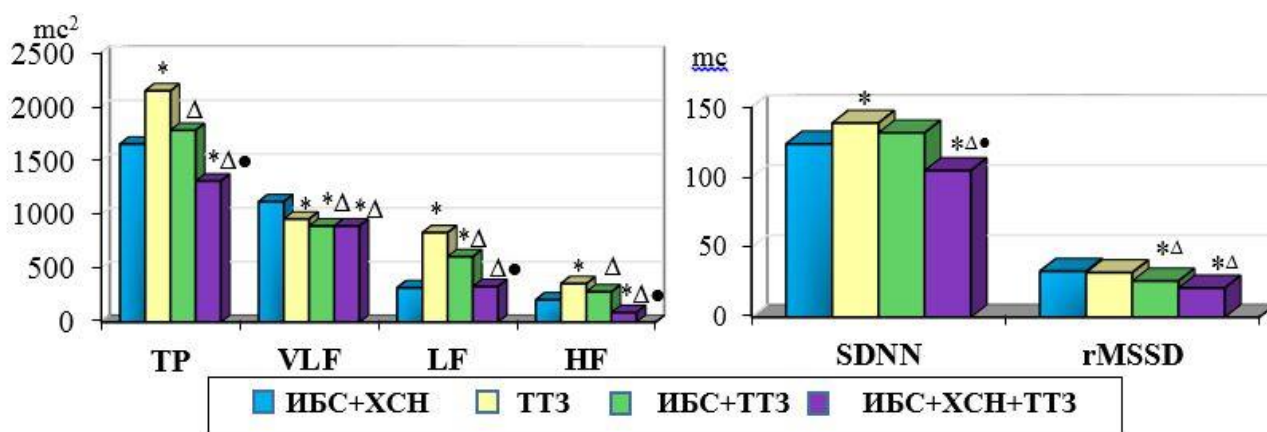


Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p<0,0085$ ); при сравнении попарно: \* -  $p<0,05$  - с 1-й группой;  $\Delta$  -  $p<0,05$  - с 2-й группой; • -  $p<0,05$  - с 3-й группой.

Рисунок 2. Показатели ЧСС у пациентов исследуемых групп

Вместе с тем, у пациентов основной группы отмечены более высокие значения максимальной дневной и максимальной суточной ЧСС по сравнению с показателями у больных с ИБС и ХСН без ТТЗ, а также отсутствие значимого урежения ЧСС в ночные часы, что является признаком суточного десинхроноза и свидетельствует о выраженном преобладании активности симпатического звена ВНС над парасимпатическим в условиях полиморбидности.

Оценивая параметры ВСР, у пациентов с ИБС, ХСН и ТТЗ выявили наиболее низкие значения временных показателей (SDNN, rMSSD), наименьшее значение общей мощности спектра (TP), особенно за счет снижения мощности волн высокой частоты (HF), и наиболее высокое соотношение LF/HF по сравнению с результатом в 1-й, 2-й и 3-й группах, что свидетельствует о снижении активности парасимпатического звена ВНС и адаптационных возможностей сердца вследствие выраженного энергодифицита в условиях гиперактивации симпатической ВНС (рисунок 3).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p < 0,0085$ ); при сравнении попарно: \* -  $p < 0,05$  - с 1-й группой;  $\Delta$  -  $p < 0,05$  - со 2-й группой; • -  $p < 0,05$  - с 3-й группой.

Рисунок 3. Показатели ВСР у пациентов исследуемых групп

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие ТТЗ 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.

Следует отметить выявленную достоверную корреляционную связь между уровнем св.Т4 и показателем HF, характеризующим снижение парасимпатической активности ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,045$ ) (рисунок 4).

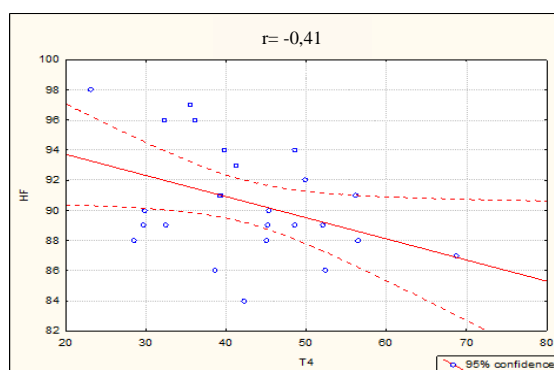
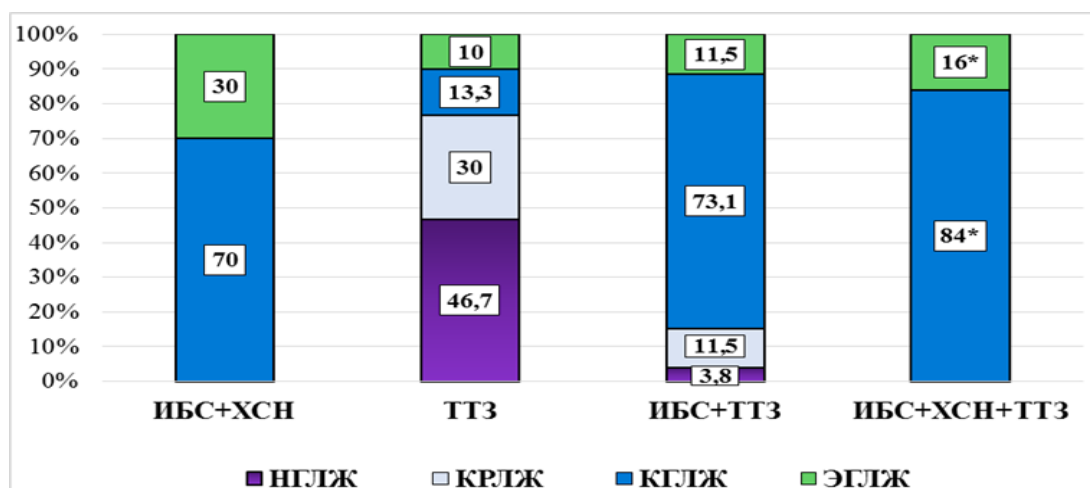


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня св.Т4 и HF у больных с ИБС, ХСН и ТТЗ

Результаты проведенного ЭхоКГ исследования позволили выделить структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с ТТЗ без ССЗ в условиях гиперсимпатикотонии: увеличение индекса массы миокарда (ИММЛЖ), толщины задней стенки (ТЗСЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) по сравнению с группой контроля ( $p=0,01$ ;  $p=0,03$ ;  $p=0,01$ ), свидетельствующие о начальных признаках гипертрофии ЛЖ (таблица 1). Следует отметить, что у больных данной группы нормальная геометрия ЛЖ определялась лишь в 46,7% случаев, а концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) - в 30,0%, концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) – в 13,3%, эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) – в 10,0% случаев (рисунок 5). Показатели, характеризующие сократительную способность миокарда ЛЖ (ФВ, ударный объем (УО), показатель ударного выброса (ПУВ)), соответствовали гиперкинетическому типу.



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

Рисунок 5. Особенности ремоделирования ЛЖ у исследуемых пациентов

Патологическое ремоделирование ЛЖ у пациентов основной и 1-й группы сравнения представлено двумя прогностически наиболее неблагоприятными типами (КГЛЖ и ЭГЛЖ), причем в обеих группах преобладала КГЛЖ – 84% и 70%.

Таблица 1

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 ИБС и ХСН (2-я группа сравнения) n=35	Больные с ИБС, ТТЗ без ХСН (3-я группа сравнения) n=31	Больные с ИБС, ХСН, ТТЗ (основная группа) n=30
ИКДО, мл/мин	54,23 [53,94;54,86]	81,02 [78,16;87,26] <b>p<sub>1-0</sub>=0,000</b>	61,51 [56,01;64,75] <b>p<sub>2-0</sub>=0,01</b> <b>p<sub>2-1</sub>=0,001</b>	63,37 [60,29;68,96] <b>p<sub>3-0</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3-1</sub>=0,001; p<sub>3-2</sub>=0,07</b>	76,22 [72,15;80,86] <b>p<sub>4-0</sub>=0,001; p<sub>4-1</sub>=0,03</b> <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,01</b>
ИКСО, мл/мин	20,48 [19,11;21,69]	43,65 [41,54;44,87] <b>p<sub>1-0</sub>=0,000</b>	20,42 [19,12;22,32] p <sub>2-0</sub> =0,6 <b>p<sub>2-1</sub>=0,000</b>	29,64 [27,25;32,96] p <sub>3-0</sub> =0,001 <b>p<sub>3-1</sub>=0,001; p<sub>3-2</sub>=0,015</b>	37,09 [35,21;40,47] p <sub>4-0</sub> =0,001; p <sub>4-1</sub> =0,01 <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,005</b>
ИОТС	0,39 [0,38; 0,40]	0,45 [0,43; 0,46] <b>p<sub>1-0</sub>=0,01</b>	0,41 [0,38; 0,42] p <sub>2-0</sub> =0,22 <b>p<sub>2-1</sub>=0,01</b>	0,45 [0,42; 0,45] <b>p<sub>3-0</sub>=0,01</b> p <sub>3-1</sub> =0,97; p <sub>3-2</sub> =0,01	0,47 [0,46; 0,51] <b>p<sub>4-0</sub>=0,001; p<sub>4-1</sub>=0,03</b> <b>p<sub>4-2</sub>=0,01; p<sub>4-3</sub>=0,04</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	74,18 [72,57;77,23]	171,01 [140,18;186,54] <b>p<sub>1-0</sub>=0,000</b>	104,81 [87,62;119,12] <b>p<sub>2-0</sub>=0,01</b> <b>p<sub>2-1</sub>=0,001</b>	137,42 [122,87;151,38] p <sub>3-0</sub> =0,001 <b>p<sub>3-1</sub>=0,02; p<sub>3-2</sub>=0,01</b>	169,45 [154,87;188,82] p <sub>4-0</sub> =0,001; p <sub>4-1</sub> =0,6 <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,01</b>
ПУВ, мл/г	0,53 [0,51;0,55]	0,23 [0,22;0,24] <b>p<sub>1-0</sub>=0,000</b>	0,39 [0,37;0,41] <b>p<sub>2-0</sub>=0,000</b> <b>p<sub>2-1</sub>=0,001</b>	0,30 [0,28;0,32] <b>p<sub>3-0</sub>=0,000</b> <b>p<sub>3-1</sub>=0,01; p<sub>3-2</sub>=0,01</b>	0,24 [0,22;0,26] p <sub>4-0</sub> =0,000; p <sub>4-1</sub> =0,97; <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,02</b>
МС, г/см <sup>2</sup>	139,24 [137,32;141,06]	147,86 [146,01;148,56] <b>p<sub>1-0</sub>=0,01</b>	158,19 [154,12;162,45] <b>p<sub>2-0</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-1</sub>=0,001</b>	152,87 [148,11;154,76] <b>p<sub>3-0</sub>=0,001</b> p <sub>3-1</sub> =0,1; p <sub>3-2</sub> =0,1	146,3 [144,83;148,35] p <sub>4-0</sub> =0,01; p <sub>4-1</sub> =0,3 <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,9</b>
ФВ ЛЖ, %	58,0 [56,0;61,0]	47,0 [40,0;48,0] <b>p<sub>1-0</sub>=0,000</b>	67,0 [60,0;70,0] <b>p<sub>2-0</sub>=0,000</b> <b>p<sub>2-1</sub>=0,000</b>	56,0 [53,0;60,0] p <sub>3-0</sub> =0,2 <b>p<sub>3-1</sub>=0,000; p<sub>3-2</sub>=0,000</b>	48,0 [41,0;52,0] p <sub>4-0</sub> =0,001; p <sub>4-1</sub> =0,1 <b>p<sub>4-2</sub>=0,000; p<sub>4-3</sub>=0,01</b>
Е/А	1,32±0,03	0,72±0,02 <b>p<sub>1-0</sub>=0,000</b>	1,21±0,01 p <sub>2-0</sub> =0,07 <b>p<sub>2-1</sub>=0,001</b>	0,98±0,01 <b>p<sub>3-0</sub>=0,00</b> <b>p<sub>3-1</sub>=0,001; p<sub>3-2</sub>=0,01</b>	0,63±0,02 p <sub>4-0</sub> =0,001; p <sub>4-1</sub> =0,01 <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,01</b>
IVRT, мс	71,22±0,86	76,23±2,14 <b>p<sub>1-0</sub>=0,00</b>	64,45±1,53 p <sub>2-0</sub> =0,08 <b>p<sub>2-1</sub>=0,02</b>	68,37±1,38 <b>p<sub>3-0</sub>=0,02</b> <b>p<sub>3-1</sub>=0,01; p<sub>3-2</sub>=0,07</b>	84,69±2,57 p <sub>4-0</sub> =0,000; p <sub>4-1</sub> =0,02 <b>p<sub>4-2</sub>=0,001; p<sub>4-3</sub>=0,001</b>

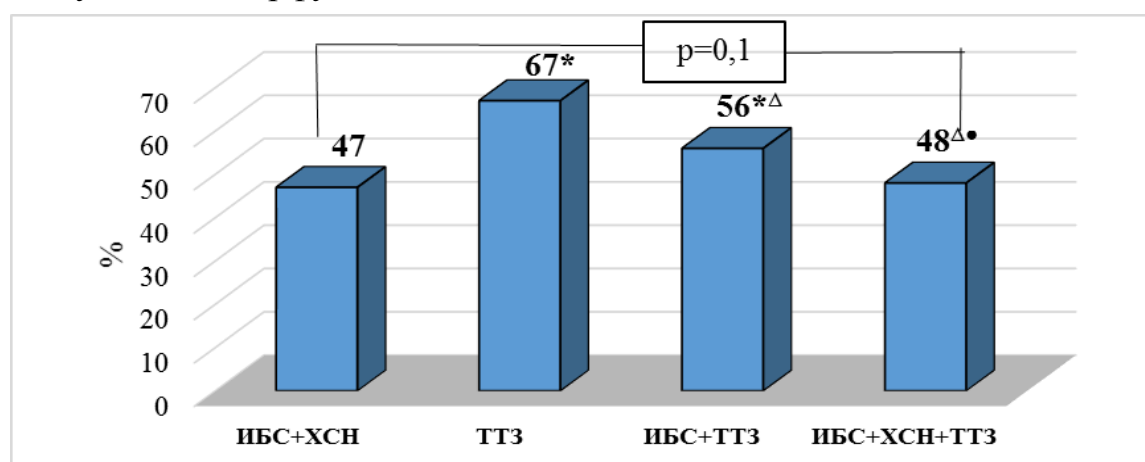
Примечание: p<sub>1-0</sub>, p<sub>2-0</sub>, p<sub>3-0</sub>, p<sub>4-0</sub> – сравнение показателей с контрольной группой; p<sub>2-1</sub>, p<sub>3-1</sub>, p<sub>4-1</sub> - сравнение показателей с 1-й группой; p<sub>3-2</sub>, p<sub>4-2</sub> - сравнение показателей со 2-й группой; p<sub>4-3</sub> - сравнение показателей между основной и 3-й группой; при p<0,05 – различия достоверны.

Однако у больных основной группы КГЛЖ выявлялась достоверно чаще ( $p=0,03$ ), что, по-видимому, обусловлено сочетанием ТТЗ с уже имеющейся кардиоваскулярной патологией (ИБС, АГ, ХСН).

Анализ параметров ЭхоКГ у пациентов основной группы выявил достоверно более низкие значения индексированных линейных (ИКДР) и объемных показателей (ИКСО, ИКДО) ЛЖ по сравнению с результатами у больных с ХСН ишемического генеза без патологии ЩЖ, что, очевидно, обусловлено усилением сердечного выброса на фоне гиперактивации симпатической ВНС при ТТЗ.

Сравнительный анализ результатов ФВ ЛЖ показал, что пациенты 2-й и 3-й групп сравнения имели ФВ более 50% (рисунок 6). Более высокое значение (67,0%) выявлено у лиц с ТТЗ без ССЗ, что соответствует гиперкинетической стадии тиреотоксического поражения сердца.

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,  $p=0,1$ ), что свидетельствует о необходимости определения концентрации NT-proBNP для диагностики СН у полиморбидных больных с сопутствующей гиперфункцией ЩЖ.



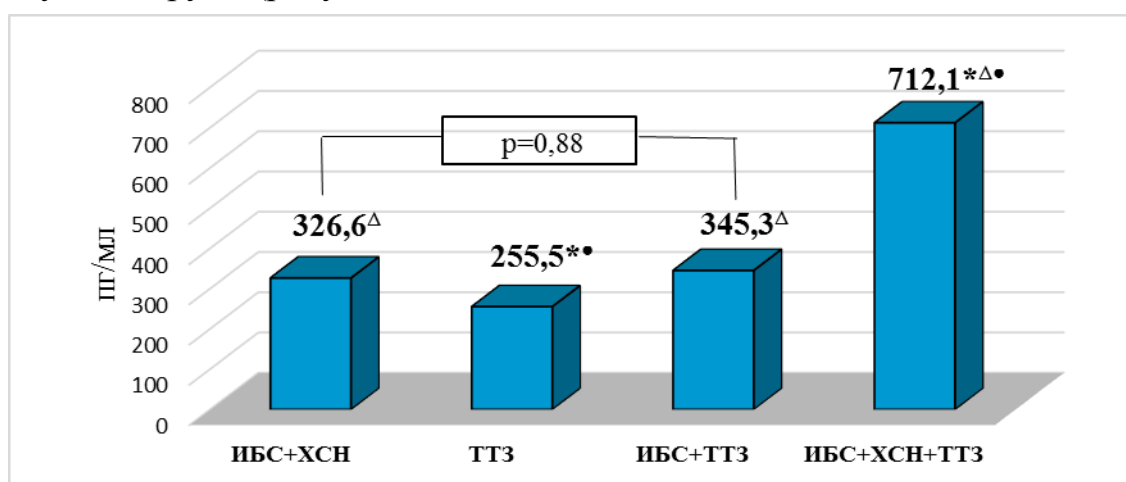
Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p=0,001$ ); при сравнении попарно: \* -  $p<0,05$  - с 1-й группой;  $\Delta$  -  $p<0,05$  - с 2-й группой; • -  $p<0,05$  - с 3-й группой.

Рисунок 6. Показатели фракции выброса ЛЖ у пациентов исследуемых групп

Анализ показателей трансмитрального кровотока выявил, что в группе пациентов с ТТЗ 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 ТТЗ и ИБС без клинических симптомов и признаков ХСН (3-я группа сравнения) ДДЛЖ I типа встречалась в 65,4% случаев. У пациентов с ИБС, ХСН и ТТЗ (основной группы) в 100% случаев определялась

ДДЛЖ I типа, причем отношение Е/А было достоверно меньшим, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции ЩЖ ( $p=0,01$ ). Вместе с тем, у больных с ИБС и ХСН без ТТЗ (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.

Учитывая ведущую роль определения уровня НУП в диагностике ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ 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 (рисунок 7).



Примечание: при межгрупповом сравнении различия достоверны ( $p=0,001$ ); при сравнении попарно: \* -  $p<0,05$  - с 1-й группой; <sup>Δ</sup> -  $p<0,05$  - с 2-й группой; <sup>•</sup> -  $p<0,05$  - с 3-й группой.

Рисунок 7. Сравнительный анализ уровня NT-proBNP

Важно отметить, что 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. Так, у пациентов с ТТЗ 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 ЩЖ определялся повышенный уровень НУП (Ozmen B., et al., 2007; Rakula D., et al., 2011; Тарбеева Н.С. и др., 2015).

Концентрация NT-proBNP у больных с ИБС и ТТЗ без клинических проявлений ХСН была выше порогового значения в 2,8 раза ( $p=0,001$ ) и в 1,35 раза по сравнению с результатом у пациентов с ТТЗ без ССЗ ( $p=0,008$ ). При этом не отмечено достоверных различий между значениями показателя в 1-й (больные с ИБС и ХСН без ТТЗ) и 3-й (больные с ИБС и ТТЗ 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.

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

Заслуживает внимания установленная достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и данными ШОКС ( $r=0,39$ ;  $p=0,001$ ), а также 6МТХ ( $r=-0,45$ ;  $p=0,001$ ) у больных с ИБС, ХСН и ТТЗ (рисунок 8). Учитывая выявленную взаимосвязь и отсутствие достоверных различий при сравнении результатов ШОКС у больных основной группы и 1-й группы сравнения, можно утверждать, что более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом обусловлен именно влиянием повышенной концентрации тиреоидных гормонов.

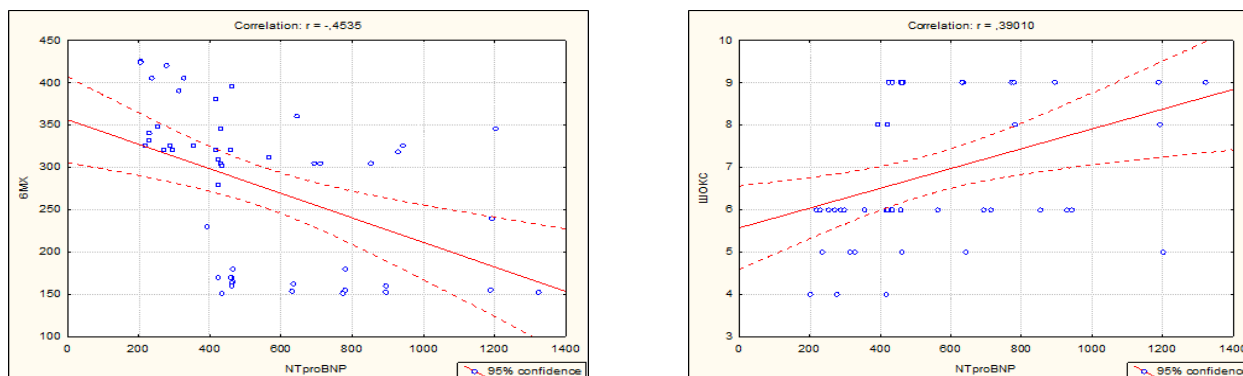


Рисунок 8. Взаимосвязь показателей ШОКС, 6МТХ и уровня NT-proBNP у пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом

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

Важное место в работе занимает расчет нового порогового уровня NT-proBNP для диагностики СН у больных с ИБС и ТТЗ. 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 ТТЗ 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% ( $p < 0,001$ ), тогда как значения NT-proBNP менее 556,4 пг/мл не позволяют подтвердить наличие ХСН с помощью данного критерия. По-видимому, в таких случаях необходима более тщательная оценка клинических симптомов и признаков, а также структурно-функциональных параметров ЛЖ с учетом особенностей ремоделирования в условиях полиморбидности.

Определили площадь под ROC-кривой - Area Under Curve (AUC), которая составила  $0,942 \pm 0,0298$  ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об отличном качестве модели, и полученный показатель можно рекомендовать к применению в клинической практике (рисунок 9).

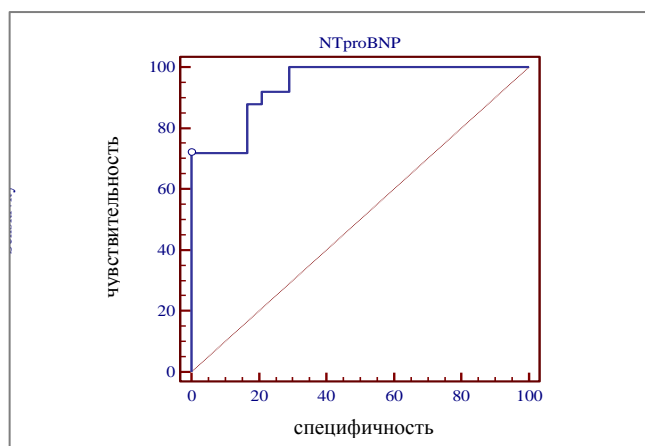


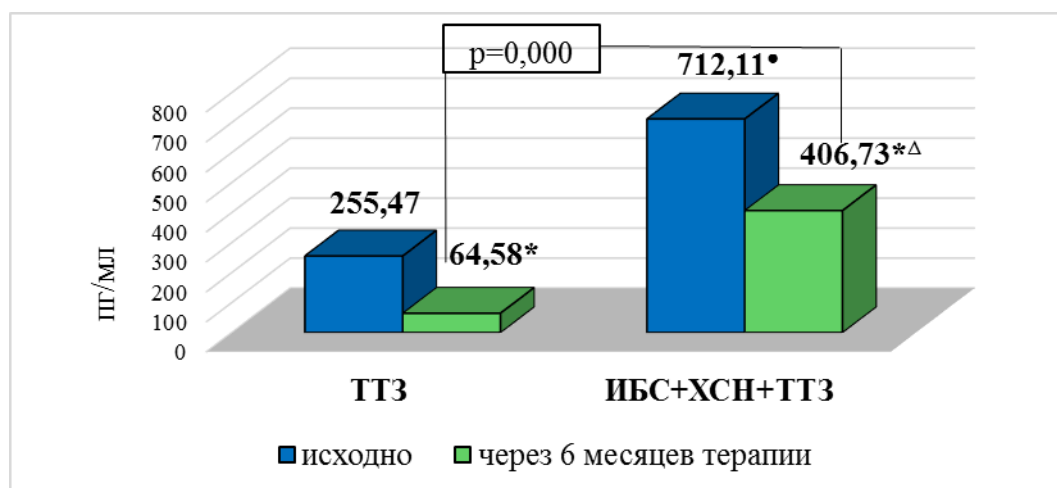
Рисунок 9. ROC-кривая уровня NT-proBNP для диагностики ХСН у больных с ИБС и тиреотоксикозом

Особое внимание в работе уделено анализу динамики изучаемых показателей у пациентов основной и 2-й группы сравнения через 6 месяцев комбинированной терапии, включавшей тиреостатики. К концу периода наблюдения на фоне достижения стойкого эутиреоидного состояния, отмечена достоверная положительная динамика клинического состояния у пациентов основной группы: уменьшение среднего балла по ШОКС на 14,12% ( $p = 0,001$ ) и увеличение пройденной дистанции по результатам 6МТХ на 17% ( $p = 0,001$ ).

Следует отметить, что показатели ЧСС в обеих группах больных с ТТЗ за все временные периоды наблюдения достоверно снизились и не отличались от значений в группе контроля. Положительная динамика спектральных параметров ВСР (повышение TP, HF, снижение коэффициента вагосимпатического баланса

LF/HF) и временных показателей (увеличение SDNN, rMSSD, pNN50) свидетельствует о восстановлении баланса в регулировании ритма сердца, повышении тонуса парасимпатического звена ВНС и уменьшении доминирующего влияния симпатического звена при проведении комбинированной терапии ИБС, ХСН и ТТЗ и достижении эутиреоза.

Важно подчеркнуть, что у пациентов с ТТЗ без ССЗ на фоне терапии тиреостатиками концентрация NT-proBNP значительно снизилась и достигла референсных значений, что можно объяснить нормализацией уровня тиреоидных гормонов и регрессом ремоделирования ЛЖ (рисунок 10). У пациентов основной группы с ИБС, ХСН и ТТЗ также выявлена достоверная положительная динамика в виде уменьшения концентрации NT-proBNP на 42,9% ( $p=0,001$ ). Однако, несмотря на достижение эутиреоза, показатель оставался выше рекомендованного порогового уровня (125 пг/мл), что обусловлено структурно-функциональными изменениями ЛЖ на фоне ИБС и ХСН.



Примечание: \* - различия достоверны при сравнении с исходными показателями; • – различия достоверны между исходными показателями основной группы и 2-й группы сравнения; Δ - различия достоверны между показателями основной группы и 2-й группы сравнения через 6 месяцев терапии.

Рисунок 10. Динамика концентрации NT-proBNP через 6 месяцев терапии

Следует отметить, что изменение изучаемых показателей после комбинированной терапии с включением тиреостатиков позволило выявить достоверные корреляционные связи между динамикой концентрации ТТГ и NT-proBNP ( $r= -0,53$ ;  $p=0,000$ ), св.Т4 и NT-proBNP ( $r=0,43$ ;  $p=0,001$ ), св. Т3 и NT-proBNP ( $r=0,35$ ;  $p=0,01$ ), что свидетельствует о влиянии функциональной активности ЩЖ на уровень НУП у пациентов с ХСН ишемического генеза и ТТЗ (рисунок 11).

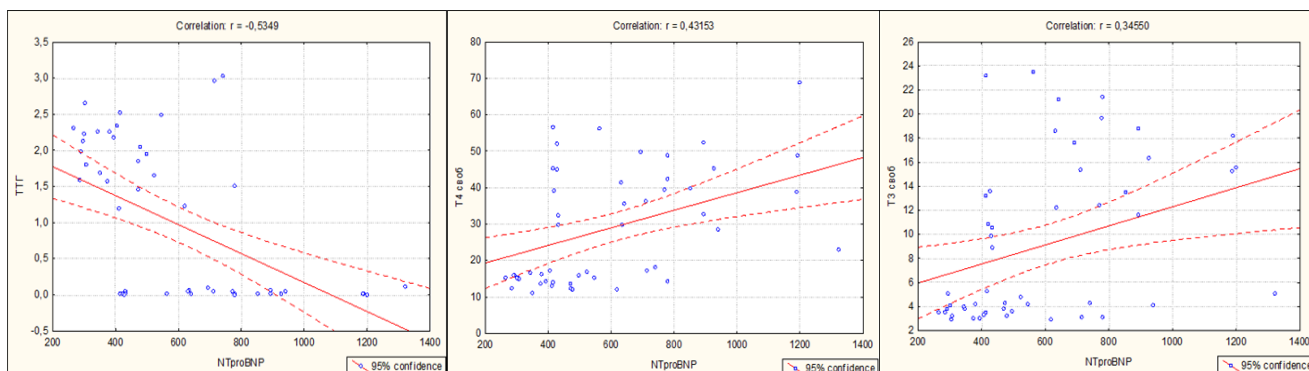


Рисунок 11. Взаимосвязь динамики уровня ТТГ, св.Т4 и св.Т3 с динамикой концентрации NT-proBNP у пациентов с ИБС, ХСН и ТТЗ

Важное место в данном исследовании занимает изучение динамики структурно-функциональных параметров ЛЖ у пациентов с сочетанием ИБС, ХСН и ТТЗ на фоне терапии (таблица 2).

Таблица 2

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

Показатели \ Группа		Больные с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом (основная группа) n=30		
		значения	p	Δ (абс.)
УО, мл	исходно	73,08 [69,62; 75,26]	<b>0,03</b>	8,23 [7,86; 9,16]
	через 24 нед.	82,24 [77,59; 84,33]		
ПУВ, мл/г	исходно	0,24 [0,22; 0,25]	<b>0,04</b>	0,03 [0,01; 0,04]
	через 24 нед.	0,27 [0,26; 0,27]		
МС, г/см <sup>2</sup>	исходно	146,30 [144,83; 148,35]	<b>0,02</b>	-7,15 [-6,32; -8,01]
	через 24 нед.	140,01 [138,03; 141,14]		
ФВ, %	исходно	48,0 [41,0; 52,0]	<b>0,01</b>	4,55 [1,5; 10,25]
	через 24 нед.	52,6 [52,02; 54,5]		
Е/А лж	исходно	0,63±0,02	<b>0,03</b>	0,07±0,02
	через 24 нед.	0,71±0,01		
IVRT, мс	исходно	84,69±2,57	<b>0,01</b>	-13,05±0,8
	через 24 нед.	72,10±1,34		

Примечание: Δ – разница при сравнении показателей до и после лечения; p – достоверность различий до и после лечения; при p<0,05 - различия достоверны.

Следует отметить достоверное увеличение показателей УО - на 12,53% (p=0,03), ПУВ – на 12,5% (p=0,04), ФВ – на 9,36% (p=0,01), снижение значения МС – на 4,3% (p=0,02). 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 ТТЗ.

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

### **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 T4 и NT-proBNP ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,001$ ), свободного T3 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 симпатической нервной системы (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.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И. Анализ показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у больных тиреотоксикозом в сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью // III Всероссийский эндокринологический конгресс. Сборник тезисов. – Москва. – 2017. – С. 367.
2. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Матвейчук Л.С., Ланкина М.С. Анализ уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с тиреотоксикозом // XII Межрегиональная научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Завадские чтения». Сборник материалов. – Ростов-на-Дону. – 2017. – С. 131.
3. **Пащенко 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. – Т. 7, №5. – С. 378-384.**
4. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Ланкина М.С., Терентьев В.П., Матвейчук Л.С. Диагностическая ценность определения уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида для выявления сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник материалов. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 761.
5. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П. Особенности вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне тиреотоксикоза в сочетании с ишемической болезнью сердца // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник материалов. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 789.
6. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Кудинов В.И., Матвейчук Л.С. Оценка определения уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом на фоне терапии тиреостатиками // V Съезд терапевтов Южного Федерального округа. Сборник тезисов. - Ростов-на-Дону. – 2017. – С. 92-93.
7. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Кудинов В.И., Деветьярова Е.А. Оценка структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и

тиреотоксикоза // XIII Межрегиональная научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Завадские чтения». Сборник материалов. – Ростов-на-Дону. – 2018. – С. 115.

8. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Деветьярова Е.А., Ланкина М.С. Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и тиреотоксикоза // Конгресс Южного Федерального округа по сердечной недостаточности. Сборник тезисов. - Ростов-на-Дону. – 2018. – С. 35.

9. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П. Структурно-функциональные особенности левого желудочка при сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с тиреотоксикозом // Съезд кардиологов Южного Федерального округа. Сборник тезисов. – Краснодар. – 2018. – С.148-150.

10. Chesnikova A.I., Pashchenko E.V., Kudinov V.I., Terentyev V.P., Kolomatskaya O.E., Safronenko V.A., Skarzhinskaya N.S. The level of natriuretic peptide at the diagnosis of heart failure in comorbidal patients with thyrotoxicosis // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. S1). - P. 247.

11. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Деветьярова Е.А. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у коморбидных пациентов с тиреотоксикозом // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник материалов. – Москва. – 2018. – С. 939.

12. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Кудинов В.И., Деветьярова Е.А. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, №4. – С. 68-74.

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

14. Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Доманова Н.Н. Анализ морфо-функциональных параметров левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне коморбидной патологии//XIII Национальный конгресс терапевтов. Сборник тезисов. – Москва. – 2018. – С. 105-106.



## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема

ИКДР – индекс конечно-диастолического размера

ИКСО – индекс конечно-систолического объема

ИОТС – индекс относительной толщины стенки ЛЖ

НРС – нарушения ритма сердца

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

МС – миокардиальный стресс

НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка

НУП – натрийуретические пептиды

ПУВ – показатель ударного выброса

ТТЗ – тиреотоксикоз

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ

ТМЖП ЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ

УО – ударный объем

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЩЖ – щитовидная железа

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

Е/А - отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ

IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ

SDNN - стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (NN)

RMSSD - квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между смежными NN интервалами

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