© Коллектив авторов, 2018

УДК: 616.12-008.46-036.12

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью

Е.В. Пащенко², А.И. Чесникова¹, В.И. Кудинов¹, В.П. Терентьев¹, О.Е. Коломацкая¹¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определить пороговый уровень натрийуретического пептида для оптимизации диагностики сердечной недостаточности у коморбидных больных с тиреотоксикозом, оценить динамику показателя на фоне терапии. **Материалы и методы:** 111 пациентов в возрасте $58,3 \pm 5,6$ лет распределены на 4 группы: основная — 25 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и тиреотоксикозом; первая группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН, без тиреотоксикоза; вторая группа — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС; третья группа — 26 пациента с тиреотоксикозом и ИБС без признаков ХСН. Оценивали функцию щитовидной железы, уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) исходно и через 6 месяцев лечения тиреотоксикоза, ИБС и ХСН. С помощью ROC-анализа рассчитали пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН у коморбидных пациентов. **Результаты:** у пациентов всех групп определялась повышенная концентрация NT-proBNP (более 125 пг/мл), во второй группе она составила 225,5 (180,1; 376,1) пг/мл. Значения NT-proBNP у пациентов первой и третьей групп достоверно не различались. Наиболее высокий уровень NT-proBNP определялся в основной группе — 712,1 (434,3; 893,9) пг/мл. Рассчитали cut-off маркера для скрининга ХСН у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом — 556,4 пг/мл (чувствительность — 72 %, специфичность — 100 %, точность — 87,2 % ($p < 0,001$)). Через 6 месяцев лечения уровень NT-proBNP во второй группе сравнения уменьшился на 74 % ($p < 0,0001$), достиг нормального значения (64,6 (42,2; 76,3)), в основной группе снизился на 43 % и составил 406,7 (309,1; 498,6) пг/мл. **Выводы:** у пациентов всех групп выявлена повышенная концентрация NT-proBNP, наиболее высокая — в группе пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза. Определен новый пороговый уровень NT-proBNP, позволяющий диагностировать ХСН у пациентов с сочетанием ИБС и тиреотоксикоза, — 556,4 пг/мл.

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

Для цитирования: 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;9(4):73-80. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

Контакты: Екатерина Владимировна Пащенко, pashenkoekaterina@gmail.com.

Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure

E.V. Pashchenko², A.I. Chesnikova¹, V.I. Kudinov¹, V.P. Terentyev¹, O.E. Kolomatskaya¹¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to determine the cut-off of natriuretic peptide for optimization diagnosis heart failure in comorbid patients with thyrotoxicosis, to assess the dynamics of this indicator during therapy. **Materials and methods:** 111 patients ($58,3 \pm 5,6$ years) were divided into 4 groups. The main group consisted of 25 patients with CHD, CHF II-III FC and thyrotoxicosis; the 1st group of comparison - 30 patients with CHD and CHF II-III FC, without thyrotoxicosis; the 2nd group — 30 patients with thyrotoxicosis without CHD, the 3rd group - 26 patients with thyrotoxicosis and CHD, with no signs of CHF. The finding of thyroid gland, the level of NT-proBNP was estimated at baseline and after 6 months therapy. A new cut-off NT-proBNP for the diagnosis of

CHF in comorbid patients was calculated by using ROC analysis. **Results:** the high concentration of NT-proBNP was detected in all patients (more than 125 pg/ml), in the 2nd comparison group — 225.5 (180.1, 376.1) pg/ml. The NT-proBNP values in the patients of the 1st and 3rd comparison groups did not differ significantly. The highest level of NT-proBNP was detected in the main group — 712.1 (434.3, 893.9) pg/ml. A cut-off of this marker for screening CHF in comorbid patients with CHD and thyrotoxicosis was calculated - 556.4 pg/ml (a sensitivity of 72 %, a specificity of 100 %, an accuracy of 87.2 % ($p < 0.001$)). After 6 months therapy in the 2nd comparison group the level of NT-proBNP decreased by 74 % ($p < 0.0001$) and has reached the normal value (64.6 (42.2; 76.3)); in the main group the level decreased by 43% and was 406.7 (309.1; 498.6) pg/ml. **Conclusions:** the patients of all groups showed an increased concentration of NT-proBNP. The highest level of NT-proBNP was observed in the group of patients with CHF by CHD and thyrotoxicosis. The level of NT-proBNP was determined - 556.4 pg/ml, which allows us to diagnose CHF in patients with a combination of CHD and thyrotoxicosis.

Key words: natriuretic peptide, chronic heart failure, comorbid patients, coronary heart disease, thyrotoxicosis, cut-off.

For citation: Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terentyev V.P., Kolomatskaya O.E. Calculation of the cut-off and evaluation of the dynamics of natriuretic peptide for optimization the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):73-80. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

Corresponding author: Ekaterina V. Pashchenko, pashenkoekaterina@gmail.com.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения, поскольку является наиболее тяжелым, прогностически неблагоприятным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на применение современных методов диагностики, разработку и внедрение в практическую медицину новых групп препаратов, смертность при ХСН остается высокой [1].

В исследованиях последних лет показано, что одной из частых причин развития и прогрессирования ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 69,7 % случаев [2,3].

Известно, что при патологии щитовидной железы, сопровождающейся ее гиперфункцией, наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), которые, как правило, обратимы при достижении эутиреоза [6,7,13]. Вместе с тем, структурно-функциональное ремоделирование сердца, развивающееся при сочетании тиреотоксикоза и уже имеющихся ССЗ, может быть необратимым.

В современных Национальных и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН особое внимание уделено определению уровня натрийуретических пептидов (НУП) и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) для ранней диагностики ХСН, особенно при наличии сохранной и промежуточной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2,4,5]. Как известно, НУП, активно участвующие в нейрогуморальной регуляции ССС, секретируются в ответ на перегрузку камер сердца объемом и давлением и обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ХСН [8-11].

Однако, согласно данным литературы, при гиперфункции щитовидной железы без ССЗ также определяется повышенный уровень НУП. Мнение исследователей о причинах повышения данного показателя неоднозначно, что вызывает интерес к изучению уровня натрийурети-

ческих пептидов у больных с тиреотоксикозом при наличии ИБС и ХСН, оценке возможности использования данного показателя для диагностики ХСН у коморбидных больных [12, 14-19, 21].

Цель исследования — определить пороговый уровень натрийуретического пептида для оптимизации диагностики сердечной недостаточности у коморбидных больных с тиреотоксикозом, оценить динамику показателя на фоне терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 111 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст — 58,3±5,6 лет), находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении № 2 и в кардиодиспансерном отделении ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Все пациенты были распределены на 4 группы:

Основная — 25 больных с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II-III функционального класса (ФК), средний возраст — 59,23±3,81.

Первая группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, без патологии щитовидной железы, средний возраст — 57,6±2,73.

Вторая группа сравнения — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС, средний возраст — 45,4±3,51.

Третья группа сравнения — 26 пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без признаков ХСН, средний возраст — 59,12±3,14.

Все пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС и ХСН проводились в соответствии с современными рекомендациями [2,4,5].

Анализ клинических симптомов ХСН у пациентов основной группы и первой группы сравнения выполняли с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000), переносимость физической нагрузки оценивали по результатам 6-минутного теста ходьбы (6МТХ).

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли с

помощью иммуноферментного анализа и реактивов Bio-medica (Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит», «Дайнекс Технолджис», США.

Для оценки структурно-функциональных показателей левых отделов сердца проводили ЭхоКГ исследование на ультразвуковом аппарате MyLab70 («Esaote», Италия), с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц, одномерного режима, импульсно-волнового доплеровского режима и цветного картирования.

В исследование включали пациентов с тиреотоксикозом (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) менее 0,1 мМЕ/л, уровень свободного трийодтиронина (fT_3) выше 5,8 пмоль/л, свободного тетраiodтиронина (fT_4) выше 23,0 пмоль/л), у которых в 100 % случаев был диагностирован диффузный токсический зоб - болезнь Грейвса (уровень антител к рецептору ТТГ — выше 1,5 Ед/л). Пациентам с тиреотоксикозом в стационаре была назначена стандартная терапия тиреостатиками (тиазол в дозе 30-40 мг/сутки, с последующим снижением дозы до поддерживающей 5-10 мг/сутки).

Все исследования выполняли исходно (до назначения тиреостатиков) и через 6 месяцев терапии.

Критериями исключения из исследования явились аутоиммунный тиреоидит, функциональная автономия щитовидной железы, ятрогенный тиреотоксикоз, гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные, приобретенные), перикардиты, миокардиты, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, тяжелая патология печени, почек, наличие электрокардиостимулятора, воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные новообразования.

На проведение исследования получено одобрение локального научного этического комитета Ростовского государственного медицинского университета, а также информированное согласие всех пациентов.

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 $p < 0,05$. Для определения нового порогового значения применили ROC-анализ (построение Receiver Operator Characteristic curve). Диагностическую эффективность метода оценивали путем определения площади под ROC-кривой (AUC или Area Under Curve).

Результаты

Показатели гормонального спектра крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не отличались у больных основной группы, второй и третьей групп

сравнения, тогда как окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (вторая группа сравнения) оказались достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с показателями основной группы, первой и третьей групп сравнения, что, по-видимому, обусловлено более молодым возрастом пациентов и отсутствием коморбидности.

Сравнительный анализ клинических симптомов ХСН не выявил достоверных отличий показателей ШОКС у пациентов основной и первой группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, $p = 0,3$), тогда как расстояние, пройденное за 6 минут, в основной группе оказалось в 1,2 раза меньшим ($253,96 \pm 16,88$ и $300,32 \pm 19,12$ м соответственно ($p = 0,01$)).

Оценивая систолическую функцию левого желудочка, следует отметить, что значения фракции выброса у пациентов второй и третьей групп сравнения оказались в пределах нормы (67% и 56% соответственно). У пациентов первой группы сравнения, с ИБС и ХСН, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была достоверно ниже, чем во второй и третьей группах сравнения ($p < 0,001$), и соответствовала промежуточному типу сердечной недостаточности — 47,0 % (40,0; 48,0) [1,2,4]. Вместе с тем, у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза (основной группы) диагностирована наиболее низкая ФВ ЛЖ — 40,0 % (37,0; 42,0), по сравнению с соответствующим показателем в группах сравнения ($p < 0,001$).

Особое внимание в работе уделено анализу результатов определения концентрации NT-proBNP. Необходимо подчеркнуть, что повышенный уровень данного показателя был выявлен у больных всех групп (рис. 1). Так, у лиц с тиреотоксикозом без ССЗ (вторая группа сравнения) значение NT-proBNP в 2,04 раза превышало пороговый уровень (125 пг/мл), рекомендованный для диагностики ХСН [4]. У больных с ИБС и ХСН (первая группа сравнения) и у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без клинически выраженной ХСН (третья группа сравнения) уровень NT-proBNP превышал на 28,8 % (т.е. в 1,28 раза, $p_1 = 0,017$) и на 35,2 % (т.е. в 1,35 раза, $p_2 = 0,008$) значение аналогичного показателя у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (второй группы сравнения). Однако концентрация NT-proBNP у пациентов первой и третьей групп сравнения была в 2,18 и 2,06 раза ниже, чем в основной группе ($p < 0,0001$), но между собой показатели достоверно не различались ($p = 0,88$). Наиболее высокий уровень NT-proBNP получен у больных основной группы, по сравнению с соответствующими показателями в группах сравнения ($p < 0,0001$).

В соответствии с поставленной задачей проведено определение нового порогового значения NT-proBNP, позволяющего судить о хронической сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с тиреотоксикозом.

При определении порогового значения, исходя из значений чувствительности и специфичности, было использовано построение характеристической кривой (ROC-кривая) с помощью ROC-анализа. В результате рассчитывали дифференциальную точку разделения, или порог отсечения (cut-off). Прежде всего, определили значение cut-off NT-proBNP для группы пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ — 402,83 пг/мл (диагностическая чувствительность — 100 %, специфичность — 93,3

%, диагностическая точность — 95,6 % ($p < 0,001$)). Согласно полученному результату, значения NT-proBNP более 402,83 пг/мл позволяют предполагать наличие ХСН у 100 % пациентов с тиреотоксикозом, а уровень NT-proBNP ниже указанного порогового значения у 93,3 % больных с заболеваниями щитовидной железы, протекающими с ее гиперфункцией, исключает ХСН.

Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC) для NT-proBNP у больных тиреотоксикозом при скрининге ХСН составила $0,971 \pm 0,0216$ ($p < 0,001$), что свиде-

тельствует об отличном качестве модели и возможности ее применения в клинической практике (рис. 2).

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 скрининга ХСН у коморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом — 556,4 пг/мл, с диагностической чувствительностью

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с первой группой; ^Δ — $p < 0,05$ при сравнении со второй группой; • — $p < 0,05$ при сравнении с третьей группой.

Рисунок 1. Значения концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп.
Figure 1. The values of NT-proBNP concentration at patients of studied groups.

Рисунок 2. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при диагностике ХСН у больных с тиреотоксикозом по величине NT-proBNP.
Figure 2. Relationship of sensitivity and specificity (ROC-curve) at the diagnosis of CHF in patients with thyrotoxicosis of NT-proBNP level.

72 % (доля истинно положительных, правильно классифицированных случаев), специфичностью 100 %, диагностической точностью 87,2 % ($p < 0,001$). 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 настоящей работе у 100 % пациентов с ИБС и тиреотоксикозом значения NT-proBNP менее 556,4 пг/мл исключают ХСН.

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NT-proBNP у больных с тиреотоксикозом и ИБС при скрининге ХСН составила $0,942 \pm 0,0298$ ($p < 0,001$), что свидетельствует об отличном качестве полученной модели и возможности ее применения в клинической практике (рис. 3).

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии тиреостатиками (тиамазол) достигнут стойкий эутиреоз, о чем судили по уровню гормонов ТТГ, fT3, fT4 (изменение до референтных значений). Лечение пациентов с

Рисунок 3. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при диагностике ХСН у больных с тиреотоксикозом и ИБС по величине NT-proBNP.

Figure 3. Relationship of sensitivity and specificity (ROC-curve) at the diagnosis of CHF in patients with thyrotoxicosis and CHD of NT-proBNP level.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем в каждой группе; • — $p < 0,05$ при сравнении с 2-й группой.

Рисунок 4. Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ и коморбидных больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом исходно и через 6 месяцев терапии.

Figure 1. Dynamics of NT-proBNP concentration in patients with thyrotoxicosis and in comorbid patients with CHF ischemic origin and thyrotoxicosis at baseline and after 6 months therapy.

ИБС и ХСН назначалось в соответствии с современными рекомендациями.

В динамике проведен сравнительный анализ уровня NT-proBNP в группах пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (вторая группа сравнения) и с ИБС, ХСН и сопутствующим тиреотоксикозом (основная группа) после 6 месяцев терапии. Следует отметить положительную динамику в виде достоверного снижения данного показателя в обеих группах ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$). При этом у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ уровень NT-proBNP снизился на 74 %, при этом оказался в 3,96 раза меньше, чем исходный уровень, и достиг нормального значения (<125 пг/мл, в соответствии с рекомендациями ESC, 2016). Вместе с тем, снижение показателя в группе пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом отмечалось на 43 %, что было в 1,72 раза меньшим, чем динамика в группе пациентов с тиреотоксикозом без ИБС и ХСН ($p<0,0001$), что наглядно представлено на рис. 4.

Обсуждение

Анализ выраженности клинических симптомов ХСН не выявил достоверных отличий у пациентов основной (с ИБС, тиреотоксикозом и ХСН) и первой группы сравнения (с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы). Однако выявлена достоверно более низкая толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (основной группы). Так, среднее значение пройденного расстояния в основной группе оказалось на 15,4 % меньше, чем в первой группе сравнения ($p=0,01$), что, по-видимому, обусловлено наличием сопутствующего синдрома тиреотоксикоза у больных основной группы.

Необходимо отметить, что у пациентов всех исследуемых групп выявлен повышенный уровень NT-proBNP, в том числе у лиц с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных и отечественных исследователей, которые отмечали увеличение концентрации NT-proBNP у лиц с высоким уровнем тиреоидных гормонов и низким ТТГ [14,17,20]. Следует подчеркнуть, что в нашей работе у пациентов второй группы сравнения (с манифестным тиреотоксикозом без ССЗ) все полученные значения NT-proBNP оказались ниже рассчитанного порогового (cut-off), что подтверждает отсутствие ХСН у больных данной группы.

При сравнительном анализе результатов NT-proBNP у пациентов с ИБС и ХСН (1-й группы) и пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН (третьей группы) статистически достоверной разницы не обнаружено, что позволяет думать о сопоставимом влиянии на уровень натрийуретических пептидов как перегрузки ЛЖ объемом и/или давлением при ХСН, так и гиперпродукции гормонов щитовидной железы.

Наиболее высокая концентрация NT-proBNP, выявленная у пациентов основной группы, обусловлена, вероятно, наличием коморбидности — ХСН и тиреотоксикоза.

Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе спорные суждения о диагностической ценности определения уровня NT-proBNP для выявления ХСН в условиях гиперфункции щитовидной железы, что и по-

служило мотивацией к пересмотру и поиску нового порогового уровня маркера.

В работе проведен расчет нового диагностического уровня NT-proBNP для скрининга ХСН у коморбидных пациентов с ИБС и тиреотоксикозом. Согласно полученному результату, уровень NT-proBNP более 556,4 пг/мл в 72 % случаев будет свидетельствовать о наличии ХСН у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, а значения ниже 556,4 пг/мл позволят исключить ХСН у 100 % больных ИБС и тиреотоксикозом.

Анализируя динамику уровня NT-proBNP на фоне терапии, следует отметить, что в условиях достигнутого эутиреоза у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ отмечалось выраженное снижение уровня NT-proBNP до нормальных значений (менее 125 пг/мл). В то же время в основной группе пациентов, несмотря на значительное уменьшение концентрации данного показателя, его уровень по-прежнему превышал пороговый (125 пг/мл) и оставался наиболее высоким в сравнении с исходными результатами у пациентов первой, второй и третьей групп сравнения ($p_1=0,02$; $p_2=0,001$; $p_3=0,04$ соответственно), что, очевидно, обусловлено более выраженными морфо-функциональными изменениями сердца у больных с ИБС и ХСН на фоне гиперфункции щитовидной железы.

Обращает на себя внимание сравнительная оценка показателя NT-proBNP у пациентов основной группы через 6 месяцев терапии с рассчитанным новым пороговым значением для диагностики ХСН. Уровень NT-proBNP у больных с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом на фоне достижения медикаментозного эутиреоза и оптимальной терапии СН, через 6 месяцев составил 406,73 пг/мл. Полученный результат оказался ниже рассчитанного порогового значения (556,4 пг/мл) для пациентов этой группы, что, вероятно, объясняется компенсацией тиреотоксикоза и уменьшением выраженности СН на фоне терапии.

Выводы

1. У пациентов всех исследуемых групп выявлена повышенная концентрация NT-proBNP. Наиболее высокий уровень NT-proBNP отмечался в группе пациентов с ХСН на фоне ИБС и гиперфункции щитовидной железы, что обусловлено сочетанным влиянием объемной нагрузки на сердце и тиреотоксикоза.

2. Определено новое пороговое значение NT-proBNP — 556,4 пг/мл, которое позволит диагностировать ХСН у пациентов с сочетанием ИБС и тиреотоксикоза.

3. На фоне достижения медикаментозного эутиреоза у больных с диффузным токсическим зобом без ССЗ отмечалось выраженное уменьшение уровня NT-proBNP с достижением значения менее 125 пг/мл.

4. В условиях коморбидности у пациентов основной группы достоверное снижение концентрации NT-proBNP ниже рассчитанного порогового уровня свидетельствует о стойкой компенсации тиреотоксикоза и эффективном лечении ХСН.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларина В.Н., Чукаева И.И. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) // *Лечебное дело*. – 2016. – № 6. – С. 37–48.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2017. – Т.18. – № 1. – С. 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – №8. – С. 7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. – 2016. – №37. – С. 2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – №1. – С.7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
6. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction // *Eur J Endocrinol*. – 2012. – Т.167. – №5. – С.609–18. doi: 10.1530/EJE-12-0627167609-618.
7. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews // Endocrinology*. – 2010. – №6. – С.431–443. doi:10.1038/nrendo.2010.105.
8. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В., Гогова Л.М., Громова О.И., и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных // *Лечебное дело*. – 2016. – №3. – С. 78–84.
9. Исраилова В.К., Джолдыбеков Т.С., Батырбаева Д.Ж., Утегенова Ж.А., Муратова А.М., Сераков А.Г. Значение тестов на определение показателей натрийуретического гормона (В-типа) в кардиологической практике (Литературный обзор) // *Вестник КазНМУ*. – 2016. – №4. – С. 314–316.
10. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных // *Трудный пациент*. – 2013. – Т.11. – №7. – С. 22–32.
11. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // *Вестник РАМН*. – 2015. – Т.70. – №5. – С. 568–572. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1443
12. Андрияков Б.Г., Акименко В.Б., Демьяненко Н.Б., Матвеев О.Н., Половов С.Ф., Шендрикова Е.В. Повышение содержания в крови предсердного натрийуретического пептида у пациентов с тиреотоксическим синдромом – предиктор формирования сердечной недостаточности // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 2. – С. 27–28.
13. DeFilippi C.R., Christenson R.H., Gottdiener J.S., Kop W.J., Seliger S.L. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: The role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Т.55. – №5. – С.441–450. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.069

REFERENCES

1. Larina VN, Chukaeva II. Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (based on 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure). *Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal)*. 2016;6:37–48. (in Russ).
2. Mareyev VYU., Fomin IV., Ageyev FT., Arutyunov GP., Begrambekova YUL., Belenkov YUN. et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *Journal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. (in Russ). doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what should be done. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal (Russian Cardiology Journal)*. 2016;(8):7–13. (in Russ). doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. – 2016. – №37. – С. 2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7–81. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
6. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609–18. doi: 10.1530/EJE-12-0627167609-618
7. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2010;6:431–443. doi:10.1038/nrendo.2010.105
8. Aliyeva AM, Nikitin IG, Starodubova AV, Gogova LM, Gromova OI, Baykova IE et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal)*. 2016;3:78–84 (in Russ).
9. Israilova VK, Dzholdybekov TS, Bатырбаева DZH, Utegenova ZHA, Muratova AM, Serekov AG. The value of tests for the determination of natriuretic hormone (B-type) in cardiac practice (Literature review). *Vestnik KazNMU*. 2016;4:314–316 (in Russ).
10. Fedotova IN, Belopol'skiy AA, Sturov NV. The diagnostic significance of NT-proBNP in cardiac patients. *Trudnyy patsiyent (Difficult patient)*. 2013;11(7):22–32 (in Russ).
11. Burnasheva GA, Napalkov DA. Natriuretic peptides: use in modern cardiology *Vestnik RAMN*. 2015;70(5):568–572. (in Russ). doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1443
12. Andryukov BG, Akimenko VB, Demyanenko NB, Matveyev ON, Polovov SF, Shendrikova EV. An increase in the blood content of the atrial natriuretic peptide in patients with thyrotoxic syndrome is a predictor of the formation of heart failure. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2008;2:27–28 (in Russ).
13. DeFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Seliger S.L. 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
14. Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. 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.

14. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z., Mutaf I., Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism // *Journal Endocr. Res.* – 2007. – Т.32. – №1-2. – С.1-8.
15. Ertugrul D.T., Gursay A., Sahin M., Unal A.D., Pamuk B., et al. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism // *Journal of the National Medical Association.* – 2008. – Т.100. – №4. – С.401-405. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31272-4
16. Kato K., Murakami H., Isozaki O., Tsushima T., Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis // *Endocrine Journal.* – 2009. – Т.56. – №1. – С.17-27. doi: 10.1507/endocrj.k08e-145.
17. Pakula D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endokrynol Pol.* – 2011. – Т.62. – №6. – С. 523-8.
18. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A., Pedersen F., et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2004. – Т.60. – №1. – С.54-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
19. Li X., Yang X., Wang Y., Ding L., Wang J., Hua W. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study // *Journal of Cardiac Failure.* – 2014. – Т.20. – №7. С.506-512. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.002
20. Тарбеева Н.С., Смирнова Е.Н. Комплексный подход в выявлении кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851> (ссылка активна на 30.01.18)
21. Siu C.W., Yeung C.Y., Lau C.P., Kung A.W., Tse H.F. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // *Heart.* – 2007 Apr. – Т.93. – №4. – С.483-487. doi: 10.1136 / hrt.2006.100628.
15. Ertugrul DT, Gursay A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, 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
16. Kato K, Murakami H, Isozaki O, Tsushima T, Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocrine Journal.* 2009;56(1):17-27. doi: 10.1507/endocrj.k08e-145
17. Pakula D, Marek B, Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(6):523-8.
18. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, 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
19. Li X, Yang X, Wang Y, Ding L, Wang J, Hua W. 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
20. Tarbeyeva NS, Smirnova EN An integrated approach in detecting cardiovascular dysfunction in patients with thyrotoxicosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 3. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19851> (Accessed on January 30, 2018) (in Russ).
21. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007 Apr; 93(4):483-487. doi: 10.1136 / hrt.2006.100628.

Информация об авторах

Пащенко Екатерина Владимировна, врач-эндокринолог, заведующая приемным отделением, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2754-3382. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Кудинов Владимир Иванович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Коломацкая Ольга Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Получено / Received: 26.03.2018

Принято к печати / Accepted: 01.06.2018

Information about the authors

Ekaterina V. Pashchenko, Head emergency department of Rostov Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2754-3382. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com

Anna I. Chesnikova, PhD, prof., Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Vladimir I. Kudinov, PhD, Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Vladimir P. Terentyev, PhD, prof., Head of the department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Olga E. Kolomatskaya, PhD, Department of internal medicine № 1, assistant. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.