

## СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ NT-proBNP ПРИ ДИФфуЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

**А. Фролова,**

**Т. Родионова,** доктор медицинских наук, профессор Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

**E-mail:** arinaf64@rambler.ru

*Установлена взаимосвязь уровня NT-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида с полом и возрастом больных тиреотоксикозом: положительная корреляция с размером некоторых полостей сердца и отрицательная – с фракцией выброса левого желудочка.*

**Ключевые слова:** эндокринология, диффузный токсический зоб, NT-proBNP, сердечная недостаточность.

**В** структуре эндокринной патологии тиреотоксикоз занимает 2-е место (после сахарного диабета). По данным разных исследователей, его распространенность составляет 2,1–3,9% случаев (Фремингемское, Колорадское исследования). Лидирующей причиной тиреотоксикоза остается диффузный токсический зоб (ДТЗ). Тяжелые последствия этого заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) часто становятся причиной утраты трудоспособности и инвалидизации в молодом возрасте.

Согласно классификации ВОЗ (1995), поражение миокарда при ДТЗ определяется как специфическая метаболическая эндокринная (тиреотоксическая) кардиомиопатия (ТКМП). Диагностировать ее можно при наличии клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) или нарушении сердечного ритма (фибрилляция предсердий – ФП). Распространенность ХСН при ДТЗ варьирует от 12 до 68%, при этом до 90% пациентов с ДТЗ и ХСН страдают ФП [1].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008), для постановки диагноза ХСН, кроме типичных симптомов, данных объективного и инструментального обследования необходимо изучать уровень натрийуретических пептидов. В качестве одного из основных маркеров предложен NT-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В настоящее время определение его концентрации используется в диагностике степени дисфункции миокарда достаточно часто [2].

Несмотря на широкое применение NT-proBNP в верификации диагноза ХСН, его значение в диагностике поражения миокарда у пациентов с ДТЗ изучено недостаточно.

Целью данной работы было выявить основные клинические симптомы со стороны ССС, изменения ЭхоКГ при тиреотоксикозе; установить взаимосвязь концентрации NT-proBNP с клиническими симптомами, функциональным классом (ФК) ХСН, показателями ЭхоКГ.

В исследование были включены 82 пациента с впервые выявленным ДТЗ: 32 (39%) мужчины и 50 (61%) женщин. Диагноз устанавливали на основании клинических симптомов в сочетании с увеличением объема щитовидной железы по данным УЗИ, повышения в сыворотке крови уровня fT4 и (или) fT3, супрессии тиреотропного гормона (ТТГ) <0,1 мМЕ/мл, обнаружения АТ-рТТГ >1,58 МЕ/л. Критерием включения был возраст обследуемых (мужчины – от 18 до 45 лет, женщины – от 18 до 55 лет), исключавший развитие атеросклероза. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе любых заболеваний ССС, другой аутоиммунной патологии. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ (2013). Для определения функционального класса ХСН использовалась Классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Исследование ЭхоКГ проводили на аппарате VIVID-7 с использованием М-модального, 2-мерного импульсно-волнового и постоянно-волнового доплеровского, цветного доплеровского сканирования. Уровень NT-proBNP определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Abbott (США) на анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США). Исследование ТТГ, fT3 и fT4 выполняли ме-

тодом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе StatFax-2200.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., 2004). Поскольку распределение признаков отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильных интервалов [25-й и 75-й процентиля]. Для получения оценки вероятности р использованы непараметрический критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Перед началом исследования все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – 24 пациента с ДТЗ без симптомов ХСН и 17 пациентов с ХСН I степени, 2-я – 30 пациентов с ДТЗ и ХСН II ФК, 3-я – 11 пациентов с ДТЗ и ХСН III ФК. Достоверных различий между группами по длительности тиреотоксикоза до начала лечения, уровню ТТГ, fT4, объему щитовидной железы не установлено (p<0,05). Возраст, а также доля пациентов мужского пола были достоверно выше при ХСН III ФК, чем в 1-й и 2-й группах (p=0,0001). Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Анализ клинической картины показал, что большинство – 75 (91,5%) пациентов жаловались на сердцебиение, одышку – 58 (70,7%), перебои в работе сердца – 50 (61%), боли в области сердца (кардиалгии) – 23 (28,1%). Распространенность одышки и жалобы на экстрасистолы встречались чаще у больных 2-й и 3-й групп – с более высоким ФК ХСН (p<0,05). Распространенность отдельных симптомов в зависимости от ФК ХСН представлена в табл. 2.

При сравнении результатов ЭхоКГ (табл. 3) в 1-й группе не выявлено достоверных различий по изучаемым показателям по сравнению с контролем. Во 2-й группе отмечено более высокое значение фракции выброса (ФВ), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), чем у здоровых (p<0,05). Для пациентов 3-й группы были характерны увеличение размеров левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий, конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, а также конечного систолического размера (КСР) ЛП и ПП (p<0,05) и более низким показателем ФВ, чем в других группах (p<0,05).

Уровень NT-proBNP у пациентов без ДТЗ составил 68,3 [43,1; 89,1] пг/мл, что значительно ниже, чем у больных

Характеристика обследованных (Me [25; 75])

Таблица 1

Показатель	Группа			
	1-я (n=41)	2-я (n=30)	3-я (n=11)	контрольная (n=30)
Возраст, годы	30,0 [25,0; 37,0]	41,5 [35,0; 45,0]	44 [38,0; 52,0]	41 [33,0; 45,0]
Пол, n (%):				
женщины	30 (73,2%)	16 (53,3%)	4 (36,4%)	20 (66,7%)
мужчины	11 (26,8)	14 (46,7%)	7 (63,6%)	10 (33,3%)
Длительность симптомов тиреотоксикоза до начала терапии, мес	3,8 [1,7; 5,3]	2,9 [1,2; 6,5]	2,7 [0,8; 4,5]	–
ТТГ, мМЕ/л	0,012 [0,01; 0,025]*	0,01 [0,006; 0,03]*	0,011 [0,006; 0,03]*	1,67 [1,2; 3,6]
fT4, пмоль/л	39,2 [34,0; 48,1]*	44,6 [32,8; 58,4]*	42,5 [38,5; 64,2]*	18,22 [13,4; 19,7]
Объем щитовидной железы, мл	24,65 [20,0; 29,2]*	25,1 [18,7,0; 32,1]*	27,1 [19,8; 29,0]*	15,6 [12,5; 20,4]

**Примечание.** \* – p<0,05 – по сравнению с контролем.

Распространенность симптомов тиреотоксикоза у обследованных; n (%)

Таблица 2

Симптом	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Сердцебиение (тахикардия)	37 (90,2)	28 (93,3)	10 (91)
Перебои в работе сердца	15 (36,6)	24 (80,0)*	11 (100)*
Боли в сердце	11 (26,8)	9 (30)	3 (27,3)
Одышка	17 (41,5)	30 (100)*	11 (100)*

**Примечание.** \* – p<0,05 – по сравнению с 1-й группой.

тиреотоксикозом. В 1-й группе концентрация NT-proBNP была 262,5 [154,2; 300,1] пг/мл ( $p \leq 0,05$ ), во 2-й – 513,2 [496,1; 537,1] пг/мл ( $p \leq 0,05$ ), в 3-й – 836,8 [776,9; 902,1] пг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о более высокой концентрации NT-proBNP у пациентов с ДТЗ, чем в контрольной группе, что согласуется с данными D. Pakuła и соавт. [3], которые также обследовали больных тиреотоксикозом без предшествующей патологии ССС [3]. Интересно, что концентрация NT-proBNP может повышаться у пациентов с тиреотоксикозом независимо от наличия симптомов ХСН [4], что, вероятнее всего, связано с прямым и опосредованным влиянием избытка тиреоидных гормонов на миокард и развитием структурных изменений, которые не сопровождаются клиническими симптомами и изменением показателей ЭхоКГ.

При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между NT-proBNP и возрастом пациентов ( $r=0,46$ ,  $p=0,0002$ ), мужским полом ( $r=0,52$ ;  $p=0,000015$ ), ФК ХСН ( $r=0,71$ ;  $p=0,000014$ ), наличием жалоб на перебои в работе сердца ( $r=0,59$ ;  $p=0,00001$ ). Корреляция NT-proBNP с возрастом и полом пациентов также согласуется с данными некоторых исследований [5], что, вероятнее всего, обусловлено более тяжелым течением ДТЗ у мужчин и увеличением с возрастом числа случаев осложненного тиреотоксикоза.

Данные о взаимосвязи NT-proBNP с показателями ЭхоКГ представлены в табл. 4.

Положительная корреляция установлена между NT-proBNP и КДР ЛЖ, размерами ЛП и ПП, при этом отрицательная взаимосвязь наблюдалась между NT-proBNP и ФВ. Подобные результаты описаны S. Agikan и соавт. [6] – у пациентов с ИБС и ХСН также показана взаимосвязь NT-proBNP с КДР ЛЖ и ФВ ЛЖ.

## Литература

1. Siu C.-W. et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // Heart. – 2007; 93: 483–7.
2. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // Clinica Chimica Acta. – 2004; 341 (1–2): 41–8.
3. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. et al. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrinology. – 2011; 62 (6): 523–8.
4. Faida O., Said A., Samir P. et al. NT-proBNP levels, as predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure // Intern. J. Collabor. Res. Internal Med. Public Health. – 2012; 4 (6): 910–23.

Таблица 3

### Основные показатели ЭхоКГ в группах (Ме [25; 75])

Признаки	Группа			
	1-я	2-я	3-я	контрольная
ЛП, см (норма до 40)*	3,2 [3,1; 3,5]	3,5 [3,3; 3,6]	4,9 [4,1; 5,0]*. **	3,2 [1,8; 3,5]
ПП, см (норма до 48×36)	47×34 [45×33; 48×35]	48×37 [46×36; 49×38]	51×39 [49×38; 52×41]*. **	45×34 [44×33; 48×36]
ТМЖП, см (норма до 11)	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2] *	1,0 [1,0; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]
ТЗСЛЖ, см (норма до 11)	1,1 [1,0; 1,2]	1,2 [1,1; 1,4] *	1,1 [1,0; 1,3]	0,9 [0,8; 1,0]
КДРЛЖ, см	4,6 [4,4; 5,1]	4,8 [4,6; 5,3]	5,8 [4,7; 6,0]*. **	4,6 [4,5; 5,0]
КСР ЛП, см	3,6 [2,7; 4,1]	3,8 [3,3; 4,3]	4,9 [3,4; 5,7]*. **	3,5 [2,5; 4,2]
КСР ПП, см	3,3 [2,7; 4,2]	3,6 [2,8; 4,5]	4,3 [3,5; 5,7]*. **	3,1 [2,4; 3,3]
ФВ, % (норма $\geq 50$ )	63,0 [60,0; 65,0]	68,0 [63,0; 70,0]*	56,0 [52,0; 59,0]	61,0 [58,0; 65,0]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> :				
мужчины	118 [91; 124]	123 [106; 128]	139 [129; 152]	110 [96; 115]
женщины	111 [95; 117]	113 [98; 116]	118 [113; 125]	105 [91; 109]

Примечание. \* –  $p < 0,05$  достоверность различий по сравнению с контролем, \*\* – с 1-й группой.

Таблица 4

### Корреляция концентрации NT-proBNP с основными показателями ЭхоКГ

Показатель	NT-proBNP	p
ЛП, мм (норма до 40)*	0,42	0,0031
ПП, мм (норма до 48×36)	0,37	0,003
ТМЖП, мм (норма до 11)	0,18	0,0001
ТЗСЛЖ, мм (норма до 11)	0,15	0,0001
КДР ЛЖ, см	0,49	0,00005
КСР ЛП, см	0,28	0,001
КСР ПП, см	0,3	0,0024
ФВ (Simpson), % (норма $\geq 50$ )	-0,62	0,000012
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> :		
мужчины (норма до 124)	0,14	0,005
женщины (норма до 109)	0,13	0,0041

5. Curiati M., Silvestre O., Pires L. et al. Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables // Einstein (Sao Paulo). – 2013; 11 (3): 273–7.

6. Arikian S., Tuzcu A., Gokalp D. et al. Hyperthyroidism may affect serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels independently of cardiac dysfunction // Clin. Endocrinol. – 2007; 67 (2): 202–7.

### THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND NT-proBNP LEVELS IN DIFFUSE TOXIC GOITER

A. Frolova; Professor T. Rodionova, MD

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

The level of NT-terminal precursor of brain natriuretic peptide was ascertained to be related to the gender and age of patients with thyrotoxicosis: there was its positive correlation with the size of some heart cavities and its negative correlation with left ventricular ejection fraction.

**Key words:** endocrinology, diffuse toxic goiter, NT-proBNP, heart failure.