

УДК 616.43.12-073.4:612.071.1

Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М.

**ПАРАМЕТРЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

*ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет*

У 83 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) были оценены параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) и их связь с клиническими характеристиками диффузного токсического зоба, уровнем стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (сАТ к рТГ) и некоторых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10) при фибрillationе предсердий (ФП). Группу составили 19 (22,9%) пациентов с ФП, 2 - 63 (77,1%) больных с манифестным тиреотоксикозом (без ФП). Контрольная группа (3 группы) - 30 здоровых лиц. У больных ДТЗ с ФП выявлена дилатация полостей сердца, легочная гипертензия, снижение фракции выброса (ФВ). Расширение полостей сердца, легочная гипертензия ассоциированы с длительностью течения ДТЗ и количеством рецидивов тиреотоксикоза. Слабая корреляционная связь обнаружена между количеством рецидивов тиреотоксикоза и ФВ. Выявлена прямая зависимость между уровнем ИЛ-8 и размерами левого и правого предсердия. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между уровнем ИЛ-10 и размерами левого предсердия и правого желудочка. Статистически достоверных корреляций между параметрами ЭхоКГ и уровнями ФНО- $\alpha$  и сАТ к рТГ у больных ДТЗ не выявлено.

**Ключевые слова:** эхокардиография, диффузный токсический зоб, фибрillation предсердий, цитокины, стимулирующие антитела к рецептору тиреотропного гормона.

**T.V. Goma, L.Yu. Chamnueva, G.M. Orlova  
ECHOCARDIOGRAPHY VALUES AND THEIR CORRELATION WITH CLINICAL  
AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN  
GRAVES' DISEASE WITH ATRIAL FIBRILLATION**

*Irkutsk State Medical University*

*Echocardiography values and their correlation with clinical characteristics, level of thyroid-stimulating antibody (TSAb) and some cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10) in atrial fibrillation (AF) were estimated in 83 patients with Graves' disease. Group 1 was composed of 19 patients with AF (22,9%), group 2 included 63 patients with clinical thyrotoxicosis without AF (77,1%). The control group (group 3) was made up by 30 healthy subjects. Dilatation of heart cavities, pulmonary hypertension, and decrease in ejection fraction (EF) were revealed in Graves' disease patients with AF. Dilatation of heart cavities and pulmonary hypertension were associated with Graves' disease duration and the number of thyrotoxicosis relapses. Weak correlation was determined between the number of thyrotoxicosis relapses and EF. Direct dependence between IL-8 level and the sizes of the left and right atria was revealed. Negative correlation between IL-10 level and the sizes of the left atrium and right ventricle was found out. Statistical valid correlations between echocardiography values and TNF- $\alpha$  and TSAb levels were not revealed in patients with Graves' disease.*

**Key words:** echocardiography, Graves' disease, atrial fibrillation, cytokines, thyroid-stimulating antibody (TSAb).

## **Введение.**

Сердечно-сосудистые нарушения, основным из которых является фибрилляция предсердий (ФП), являются ведущими в клинике тиреотоксикоза, основной причиной нарушения трудоспособности и значительно ухудшают прогноз течения заболевания. Отмечается высокая частота встречаемости ФП у пациентов с тиреотоксикозом по сравнению с лицами с эутиреозом [8]. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) - наиболее часто встречающееся заболевание, на долю которого приходится около 80% всех случаев тиреотоксикоза [4]. Распространенность ДТЗ в общей популяции достигает от 1 до 3%, при соотношении больных мужчин и женщин 1:5 - 1:7, а заболеваемость составляет, по различным данным, от 5-6 до 23 случаев на 100 000 населения в год [1].

Среди инструментальных методов исследования для оценки состояния миокарда одним из наиболее информативных является эхокардиография (ЭхоКГ). Среди анатомических факторов, ассоциированных с ФП, уместно выделить расширение предсердий, особенно левого предсердия и его ушка, нарушение их функции. Известно, что при тиреотоксикозе происходит ремоделирование полостей сердца, нарушение функции проводимости, предрасполагающие к возникновению нарушений ритма, в особенности ФП. При исследовании сердечно-сосудистых проявлений тиреотоксикоза ряд исследователей отмечают высокую частоту встречаемости поражения сердца у больных ДТЗ [14].

ДТЗ - аутоиммунное заболевание, в развитии которого основная роль принадлежит выработке антител к рецептору ТТГ, стимулирующих щитовидную железу (сАТ к рТТГ). Одна из ключевых, в том числе регуляторных, ролей в иммунном ответе отводится системе цитокинов. Показана прямая зависимость степени активности аутоиммунного тиреотоксикоза и содержания в сыворотке крови провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- $\gamma$  и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, а также уровня антител к рТТГ [7,13].

Выявлена патогенетическая роль некоторых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и

др.) в развитии ФП, однако данные противоречивы [5,9,11,18].

В ряде исследований показано увеличение содержания антител к рТТГ и некоторых цитокинов у больных ДТЗ с ФП, выявлены взаимосвязи между содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) и некоторыми показателями ЭхоКГ[2,6,7,12], однако роль сАТ к рТТГ и цитокинов у больных ДТЗ с ФП до конца не определена.

В связи с этим, представляет интерес изучение роли воспалительных реакций, имеющих, возможно, аутоиммунную природу и сопровождающихся повреждением миокарда, в развитии ремоделирования миокарда при ФП у больных ДТЗ.

**Цель работы** - оценить параметры ЭхоКГ и их связь с клиническими характеристиками ДТЗ, уровнем сАТ к рТТГ и некоторыми цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 ИЛ-10) у больных ДТЗ с ФП.

## **Материалы и методы.**

Исследование было одноцентровым, поперечным, соответствующим требованиям GCP (Good Clinical Practice). Были обследованы 83 больных ДТЗ: 17 мужчин (20,5%) и 66 женщин (79,5%), медиана возраста - 40,0 [29,0;49,0] лет. 1 группу составили 19 (22,9%) пациентов с ФП: 9 (47,4%) мужчин и 10 (52,6%) женщин, возраст - 47,0 [42,0;54,0] лет (у мужчин 49,0 [47,0;53,0] лет, у женщин 43,5 [42,0;54,0] лет,  $p>0,05$ ). Из них у 5 (26,3%) выявлена пароксизмальная, у 13 (68,4%) больных постоянная тахисистолическая, у 1 (5,3%) больной - постоянная нормосистолическая форма ФП. ХСН 1 стадии выявлена у 6 (31,6%) больных, 2А стадии - у 11 (57,9%) больных, 2Б стадии - у 2 (10,5%) больных. ФК 1 - 5 (26,3%), 2 - 12 (63,2%), 3 - 2 (10,5%) больных. Тиреотоксикоз в стадии субкомпенсации диагностирован у 6 (31,6%) больных, декомпенсации - 13 (68,4%) больных.

2 группа состояла из 64 (77,1%) больных ДТЗ с манифестным течением тиреотоксикоза (без ФП): 8 (12,5%) мужчин и 56 (87,5%) женщин, медиана возраста - 35,0 [27,0;47,5,0] лет (у мужчин 28,5 [22,5;45,0] лет, у женщин 35,5 [27,5;48,5] лет,  $p>0,05$ ). Тиреотоксикоз был субкомпенсированным у

23 (35,9%) больных второй группы, декомпенсированным - у 41 (64,1%) пациентов.

Критериями исключения больных из исследования явились: наличие других эндокринных заболеваний, сердечно-сосудистая патология, зарегистрированная до дебюта ДТЗ, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения и требующие постоянной медикаментозной терапии, текущие острые заболевания (за исключением ДТЗ), беременность и состояние лактации у женщин.

Контрольную группу (3 группа) составили 30 здоровых лиц в возрасте от 20 до 48 лет, медиана возраста - 35,0 [25,0;45,0] лет, среди них мужчин - 5 (16,7%), женщин - 25 (83,3%).

Анализ длительности течения заболевания, числа рецидивов тиреотоксикоза проводился по данным медицинской документации и анамнеза.

Исследование уровней свободного Т4, ТТГ в сыворотке крови проводились радиоиммунологическим методом с помощью наборов "Immunotech" (Чехия).

Определение сАТ к рТТГ осуществлялось с помощью диагностических наборов MedipanMedizymTRAbclone (Германия). Уровень стимулирующих антител к рецептору ТТГ (сАТ к р ТТГ) у всех обследуемых больных был повышенным - минимум 0,7 МЕ/мл (результат считался положительным при уровне более 0,4 МЕ/мл).

Исследование сывороточного уровня ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-альфа проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов производства "Вектор-Бест" (Россия).

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате PhilipsEnVisor датчиком S 4-8 МГц в положении больного на спине и на левом боку по общепринятой методике.

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 6.0 for Windows. Так как распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка), в работе обсуждалась медиана вариационных рядов и межквартирный интервал. При сравнении двух несвязанных групп использовался критерий Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью кри-

терия  $\chi^2$ . Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты.

Больные ДТЗ 1 группы были старше, по сравнению с больными 2 группы ( $p<0,001$ ), в 1 группе по сравнению со 2 группой выявлено преобладание мужчин (9-47,4% и 8-12,5%,  $\chi^2=10,9$ ,  $p<0,001$ ).

Длительность течения ДТЗ и количество рецидивов тиреотоксикоза у больных ДТЗ с ФП (1 группа) также были больше, чем у больных ДТЗ без ФП (2 группа),  $p=0,02$  в обоих случаях. На момент первичной диагностики ДТЗ ФП регистрировалась у 1 (5,3%) больного, у 3 (15,8%) - со стажем ДТЗ до 6 месяцев. У 5 (26,3%) больных ФП выявлена при стаже ДТЗ до 5 лет, у 3 (15,8%) - 6-10 лет и у 7 (36,8%) со стажем более 11 лет. ФП диагностирована у 5 (26,3%) пациентов с ДТЗ без рецидивов или с 1 рецидивом тиреотоксикоза, у 7 (36,8%) больных с 2-5 рецидивами и у 7 (36,8%) - более чем с 6 рецидивами тиреотоксикоза. Больные ДТЗ с пароксизмальной и постоянной формой ФП по полу, возрасту, гормональному статусу щитовидной железы не отличались ( $p>0,05$ ).

Уровни свободного Т4 и ТТГ в двух группах не отличались,  $p>0,05$  (таблица 1).

Таблица 1

Длительность течения заболевания, количество рецидивов тиреотоксикоза, гормональный статус у больных ДТЗ двух групп.

Показатель	Группа больных ДТЗ с ФП (1 группа), n=19	Группа больных ДТЗ без ФП (2 группа), n=64	p
Длительность течения ДТЗ, лет	7,0 [1,0;14,0]	2,0 [0,5;5,5]	0,02
Количество рецидивов тиреотоксикоза	3,0 [1,0;10,0]	1,5 [0,5;3,0]	0,02
Свободный Т4, пмоль/л	30,5 [15,3;50,8]	33,1 [17,3;60,2]	>0,05
ТТГ, мкМЕ/мл	0,019 [0,01;0,065]	0,02 [0,005;0,07]	>0,05

p - статистическая значимость различия показателей (метод Манна-Уитни).

У больных ДТЗ с ФП по сравнению с больными без ФП отмечается значительная дилатация полостей сердца - с высокой степенью достоверности ( $p<0,001$ ) были увеличены размеры левого и правого предсердий (ЛП и ПП) по ЭхоКГ, правого желудочка (ПЖ), конечно-sistолический размер (КСР). У больных 1 группы выявлено значительное повышение давления в правом желудочке (рПЖ, рассчитанного с использованием струи трикуспидальной регургитации и уравнения Бернулли), и снижение фракции выброса (ФВ, по Teichholz),  $p<0,001$  (таблица 2).

У больных ДТЗ с постоянной формой ФП по сравнению с больными с пароксизмальной ФП отмечалось увеличение размеров ЛП (5,0[4,9;6,0] и 3,2[3,0;3,5] см, соответственно,  $p=0,004$ ), ПП (5,4[5,1;6,0] и 3,7[3,0;4,0] см,  $p=0,008$ ), рПЖ (45,0 [40,0;50,0] и 25,0[19,0;28,0] мм ртст,  $p=0,002$ ), что отражает наиболее выраженные сердечно-сосудистые изменения у больных с постоянной ФП.

Таблица 2  
Показатели ЭхоКГ у больных ДТЗ с ФП и без ФП.

Показатель	Группа больных ДТЗ с ФП (1 группа), n=19	Группа больных ДТЗ без ФП (2 группа), n=64	p
АО, см	3,1 [3,0;3,5]	3,0 [2,8;3,1]	0,01
ЛП, см	4,9 [3,4;5,7]	3,2 [3,0;3,5]	<0,001
ПП, см	5,2 [3,7;5,9]	3,0 [2,8;3,2]	<0,001
ПДК, см	3,5 [3,2;4,0]	2,6 [2,4;2,9]	<0,001
КДР, см	5,2 [4,7;5,6]	4,7 [4,5;5,0]	0,005
КСР, см	3,6 [2,8;3,9]	2,9 [2,7;3,2]	<0,001
ФВ, %	60,0 [55,0;66,0]	68,5 [65,0;72,0]	<0,001
ТМДК, см	0,9 [0,9;1,0]	0,9 [0,9;1,0]	>0,05
ТЗСЛДК, см	0,9 [0,9;1,0]	0,9 [0,9;1,0]	>0,05
рПДК, мм ртст	40,0 [30,0;50,0]	22,0 [19,0;28,0]	<0,001
ИММДК гр\м <sup>2</sup> М Ж	147,8 [125,8;151,0] 104,8 [92,3;113,6]	113,2 [105,9;136,0] 92,3 [84,8; 115,7]	>0,05

р - статистическая значимость различия показателей (метод Манна-Уитни).

Далее были проанализированы медианы уровней сАТ к рТТГ и цитокинов у больных ДТЗ и контрольной группы.

Медиана уровня сАТ к рТТГ у больных ДТЗ с ФП была равна 8,5[3,6;24,6] МЕ\мл и не отличалась от аналогичного показателя у больных ДТЗ без ФП - 13,1[6,5;27,1] МЕ\мл,  $p>0,05$ . Минимальный уровень был 0,7 МЕ\мл, максимальный - 39,6 МЕ\мл.

Уровень ФНО- $\alpha$  у больных ДТЗ (1 и 2 группы) не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе,  $p>0,05$ . Уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных ДТЗ 1 и 2 групп были одинаковыми ( $p>0,05$ ) и многократно превышали контроль - медиана ИЛ-8 в группе больных ДТЗ с ФП и без ФП была статистически значимо больше, чем в контрольной группе ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}<0,001$ ), а медиана уровня ИЛ-10 в группе больных с ФП была выше чем в контрольной группе в 2,4 раза, в группе больных без ФП - в 2,6 раза ( $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{2-3}<0,001$ ), таблица 3.

Больные ДТЗ с постоянной и пароксизмальной формой ФП по уровню сАТ к рТТГ и цитокинов не отличались ( $p>0,05$ ).

Таблица 3  
Иммунологическая характеристика больных ДТЗ и контрольной группы.

Группы Показатели	Группа больных ДТЗ с ФП (1 группа), n=19	Группа больных ДТЗ без ФП (2 группа), n=64	Контрольная группа, n=30
сАТ к рТТГ, МЕ\мл	8,5 [3,6;24,6]	13,1 [6,5;27,1]	-
ФНО- $\alpha$ , пг\мл	4,2 [1,5;28,6]	3,7 [1,1;30,0]	5,1 [4,9;6,1]
ИЛ-8, пг\мл	20,5 [13,6;33,8]*	19,8 [15,3;25,4]*	0,1 [0,1;16,6]
ИЛ-10, пг\мл	38,0 [27,9;58,8]*	41,2 [33,0;69,7]*	16,1 [15,4;17,0]

Примечание: \* - статистически значимые различия с контрольной группой ( $p<0,05$ ).

При корреляционном анализе по Спирмену у больных ДТЗ с ФП (1 группа) выявлены связи средней силы между длительностью заболевания ДТЗ и размерами ЛП ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ), ПП ( $r=0,52$ ,  $p=0,02$ ), между числом рецидивов тиреотоксикоза и размерами ЛП ( $r=0,58$ ,  $p=0,01$ ) и ПП ( $r=0,60$ ,

$p=0,006$ ). У больных ДТЗ с манифестным тиреотоксикозом (2 группа) с возрастом коррелируют размеры аорты (АО,  $r=0,30$ ,  $p=0,02$ ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП,  $r=0,37$ ,  $p=0,003$ ) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ,  $r=0,34$ ,  $p=0,007$ ), а с количеством рецидивов тиреотоксикоза - рПЖ ( $r=0,33$ ,  $p=0,01$ ).

У больных ДТЗ общей группы с возрастом связаны размеры АО ( $r=0,29$ ,  $p=0,007$ ), ЛП ( $r=0,39$ ,  $p=0,003$ ), ПП ( $r=0,40$ ,  $p=0,001$ ), ТМЖП ( $r=0,33$ ,  $p=0,03$ ), ТМЖП ( $r=0,31$ ,  $p=0,005$ ), с длительностью течения ДТЗ - размеры ЛП ( $r=0,25$ ,  $p=0,02$ ), ПП ( $r=0,31$ ,  $p=0,004$ ), ПЖ ( $r=0,24$ ,  $p=0,03$ ), КСР ( $r=0,29$ ,  $p=0,008$ ), рПЖ ( $r=0,25$ ,  $p=0,03$ ). Положительные корреляционные связи выявлены между количеством рецидивов тиреотоксикоза и размерами ЛП ( $r=0,28$ ,  $p=0,01$ ), ПП ( $r=0,34$ ,  $p=0,002$ ), ПЖ ( $r=0,28$ ,  $p=0,01$ ), КСР ( $r=0,28$ ,  $p=0,01$ ), рПЖ ( $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ), и отрицательные между количеством рецидивов и ФВ ( $r=-0,25$ ,  $p=0,03$ ).

При изучении корреляционных связей между параметрами ЭхоКГ и уровнем цитокинов и сАТ к рТТГ у больных ДТЗ обнаружено, что у больных 1 группы (с ФП) с уровнем ИЛ-8 положительно связаны размеры ЛП ( $r=0,56$ ,  $p=0,01$ ) и ПП ( $r=0,46$ ,  $p=0,04$ ). У больных 2 группы (без ФП) выявлены положительные корреляции между уровнем ИЛ-8 и размерами ПП ( $r=0,33$ ,  $p=0,009$ ), ТМЖП ( $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ), и отрицательные между уровнем ИЛ-10 и размерами ЛП ( $r=-0,32$ ,  $p=0,01$ ) и ПЖ ( $r=-0,31$ ,  $p=0,02$ ).

В общей группе больных с уровнем ИЛ-8 положительно коррелируют размеры ПП ( $r=0,29$ ,  $p=0,009$ ), а с уровнем ИЛ-10 отрицательно - размеры ЛП ( $r=-0,25$ ,  $p=0,03$ ), ПЖ ( $r=-0,23$ ,  $p=0,04$ ).

Статистически значимых корреляций между параметрами ЭхоКГ и уровнями ФНО- $\alpha$  и сАТ к рТТГ у больных ДТЗ не обнаружено ( $p>0,05$ ).

### Обсуждение.

Фибрилляция предсердий - самая распространенная стойкая сердечная аритмия, частота которой в общей популяции составляет 1-2% и заболеваемость ФП неуклонно увеличивается (13% за последние 20 лет). Нарушение функции щитовидной железы может

быть единственной причиной ФП и предрасполагает к развитию ее осложнений [8]. ФП при тиреотоксикозе регистрируется в 5-25% случаев [8,15]. В ходе проведенного исследования ФП диагностирована у 19 (22,9%) больных, что подтверждает высокую частоту возникновения данного вида аритмии при ДТЗ.

Известно, что ФП возникает чаще у мужчин, хотя женщины страдают ДТЗ чаще мужчин. Частота возникновения аритмии прямо коррелирует с возрастом, при низкой распространенности у молодых больных и высокой - у пожилых [8,15]. Больные ДТЗ с ФП были старше, по сравнению с больными с манифестным тиреотоксикозом (47,0 [42,0;54,0] и 35,0 [27,0;47,5,0] лет соответственно,  $p<0,001$ ), мужчин в 1 группе было больше (9-47,4% и 8 - 12,5%,  $\chi^2=10,9$ ,  $p<0,001$ ) по сравнению со 2 группой.

Наряду с возрастом, ведущую роль в возникновении ФП играют тяжесть, длительность тиреотоксикоза, а также исходное состояние миокарда. В ходе проведенного исследования было установлено, что длительность течения ДТЗ и количество рецидивов тиреотоксикоза у больных ДТЗ с ФП были больше, чем у больных ДТЗ без ФП, что подтверждает данные предшествующих исследований. Так, Вайчулис И.А. установила существенные взаимосвязи между постоянной формой ФП при ДТЗ и размерами левого предсердия (ЛП) и длительностью периода некомпенсированного тиреотоксикоза [2]. В популяционном исследовании Frost L. et al. факторами риска ФП на фоне тиреотоксикоза являются мужской пол, возраст, наличие ИБС, застойной сердечной недостаточности и патологии клапанного аппарата сердца [15].

При ЭхоКГ у больных ДТЗ с ФП по сравнению с больными без ФП отмечается выраженная дилатация полостей сердца: с высокой степенью достоверности ( $p<0,001$ ) были увеличены размеры ЛП и ПП, ПЖ, КСР. У больных с ФП выявлена легочная гипертензия и снижение ФВ,  $p<0,001$ .

Полученные результаты не противоречат данным других исследований, продемонстрировавших, что увеличение диаметра или объема предсердий является важнейшим предиктором возникновения ФП. Например, в

проспективном исследовании Osranek M. et al. увеличение объема ЛП $\geq$  32 мл/м<sup>2</sup> почти в пять раз повышало риск развития ФП, независимо от возраста и клинических характеристик пациентов [16]. Ватутин Н.Т. и соавт. у пациентов с ФП отметили повышение диаметра ЛП, высокую частоту развития ремоделирования ЛЖ, его диастолической дисфункции и выраженность митральной регургитации по сравнению с больными с сохранившимся синусовым ритмом [3].

У больных ДТЗ с ФП размеры ЛП и ПП ассоциированы с длительностью заболевания и числом рецидивов тиреотоксикоза. В общей группе больных ДТЗ также прослеживаются данные корреляционные связи, а также выявлена зависимость размеров предсердий от возраста больных ДТЗ, размеров ПЖ, КСР и рПЖ - от длительности ДТЗ и количества рецидивов тиреотоксикоза. Слабая корреляционная связь обнаружена между количеством рецидивов тиреотоксикоза и ФВ ( $r=-0,25$ ,  $p=0,03$ ).

Ключевым этапом патогенеза ДТЗ, является выработка антител, которые связываются с рТТГ и длительно его стимулируют. Уровень сАТ к рТТГ у больных ДТЗ с и без фибрилляции предсердий был одинаково высоким ( $p>0,05$ ), что говорит о напряженности аутоиммунных процессов в щитовидной железе и высокой предрасположенности к рецидиву тиреотоксикоза у обследуемых пациентов.

В соответствии с современными данными предполагается, что в патогенезе ФП определенную роль играют провоспалительные цитокины [5,9,11,18,19]. Однако в исследовании GISSI концентрация ИЛ-6 у больных с пароксизмом ФП и синусовым ритмом не отличалась, однако уровень цитокина через 6 и 12 месяцев возрастал в группе больных с ФП [17]. Liuba I. et al. отмечали повышение уровня ИЛ-8 у пациентов с постоянной формой ФП, тогда как уровень ИЛ-6 у больных с постоянной и пароксизмальной ФП не отличался [19]. Это согласуется с данными Дедковой А.А. и соавт., выявивших одинаковую концентрацию ФНО- $\alpha$  у больных постоянной ФП и контрольной группы [11].

Исследования, посвященные изучению иммунологических показателей у больных

ДТЗ с сердечно-сосудистыми нарушениями, немногочисленны и их данные противоречивы. Так, в ряде работ показаны более выраженные изменения иммунного спектра (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, антител к рТТГ) в группах тяжелого течения ДТЗ [6,7]. Латогуз И.К. и соавт. предположили участие ИЛ-6 и, в меньшей степени, ИЛ-4 в формировании тиреотоксической кардиомиопатии [6]. Содержание ФНО- $\alpha$  отрицательно коррелировало с параметрами ФВ и положительно с показателем диастолической дисфункции ЛЖ [12].

У больных ДТЗ выявлено увеличение уровней ИЛ-8 и ИЛ-10, в большей степени ИЛ-8, по сравнению с контролем, однако уровень ФНО- $\alpha$  у больных ДТЗ и контрольной группы не отличался. Уровни исследуемых цитокинов у больных ДТЗ с ФП и без нее были одинаковыми ( $p>0,05$ ).

При изучении корреляционных связей между параметрами ЭхоКГ и уровнем цитокинов и сАТ к рТТГ у больных ДТЗ обнаружено, что повышение уровня ИЛ-8 у больных ДТЗ всех групп ассоциировано с дилатацией предсердий. У больных ДТЗ с манифестным тиреотоксикозом и в общей группе выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем ИЛ-10 и размерами ЛП и ПЖ. Статистически достоверных корреляций между параметрами ЭхоКГ и уровнями ФНО- $\alpha$  и сАТ к рТТГ у больных ДТЗ не обнаружено ( $p>0,05$ ). Вышеизложенное позволяет думать о том, что ремоделирование полостей сердца при ДТЗ связано не столько с кратковременной, сколько с долговременной гормональной активностью и иммунным дисбалансом.

#### **Выводы.**

1. У больных ДТЗ с ФП при эхокардиографии выявлена дилатация полостей сердца, легочная гипертензия, снижение фракции выброса.
2. Расширение полостей сердца, легочная гипертензия ассоциированы с длительностью течения ДТЗ и количеством рецидивов тиреотоксикоза.
3. Повышение уровня ИЛ-8 ассоциировано с увеличением размеров левого и правого предсердия. У больных ДТЗ с ма-

нифестным тиреотоксикозом и в общей группе обнаружены отрицательные корреляционные связи между уровнем ИЛ-10 и размерами левого предсердия и правого желудочка. Статистически значимых корреляций между параметрами ЭхоКГ и уровнями ФНО- $\alpha$  и стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона у больных ДТЗ не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

- Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Браверманна. - М.: Медицина, 2000. - 432 с.
- Вайчулис И.А. Факторы, определяющие развитие фибрилляции предсердий у больных токсическим зобом / И.А. Вайчулис // Актуальные проблемы современной эндокринологии. - СПб, 2001. - С. 277.
- Ватутин Н.Т. Эхокардиографические предикторы развития рецидивов фибрилляции предсердий / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелёк // Буковинський медичний вісник. - 2010. - Т. 14, №4(56). - С. 19-23.
- Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Балаболкина, Е.М. Клебановой, В.М. Креминской. - М.: Медицина, 2002.
- Лазанович В.В. Иммунологические показатели, состояние системы цитокинов при диффузном токсическом зобе: автореф. дис.... канд. мед. наук / В.В. Лазанович. - Владивосток, 2003. - 25 с.
- Латогуз И.К. Активность цитокинов при тиреотоксической кардиомиопатии / И.К. Латогуз, М.С. Зимина // Врач. - 2005. - №2. - С. 23-26.
- Маркелова Е.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне лечения тионамидаами / Е.В. Маркелова, В.В. Лазанович // Медицинская иммунология. - 2008. - Т. 10, №2-3. - С. 245-250.
- Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // Приложение к журналу Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - №1-2. - С.2-66.
- Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: автореф. дис... д-ра мед. наук / О.В. Серебрякова. - Чита, 2008. - 40 с.
- Тарасова О.А. Маркеры воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость: автореф. дис... канд. мед. наук / О.А. Тарасова. - Пермь, 2007. - 23 с.
- Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий / А.А. Дедкова [и др.] // Вестник аритмологии. - 2010. - №60. - С. 49-53.
- Шульгина В.Ю. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз / В.Ю. Шульгина, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреодология. - 2006. - Т.2, №4. - С. 21-30.
- Alnaqdy A. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease / A. Alnaqdy, M. Al-Maskari / Br. J. Biomed. Sci. - 2007. - № 64(4). - P. 164-167.
- Biondi B. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism / B. Biondi, G.J. Kahaly // Nat. Rev. Endocrinol. - 2010. - Aug;6(8). - P. 431-43.
- Frost L. Hyperthyroidism and risk factors of atrial fibrillation or flutter: a population-based study / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // Arch. Intern. Med. - 2004. - V.164. - P. 1675-1678.
- Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery / M. Osranek[et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol.48. - P. 779-786.
- Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial / S. Masson [et al.] // Heart. - 2010. - Dec;96(23). - P. 1909-14.
- Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li [et al.] // Heart Rhythm. - 2010. - Apr;7(4). - P. 438-44.
- Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation / I. Liuba[et al.] // Europace. - 2008. - Jul;10(7). - P. 848-53.