

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М. Орлова*

*ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России*

Т.В. Гома – аспирант кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ; Л.Ю. Хамнуева – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ; Г.М. Орлова – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ.

Исследование посвящено оценке уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), некоторых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10) у больных с болезнью Грейвса (БГ) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выявлению прогностических факторов формирования ХСН. При обследовании 89 больных БГ ХСН диагностирована у 46 (51,7%), из них 1-я стадия – у 27 (58,7%) больных, 2А стадия – у 17 (37%), 2Б стадия – у 2 (4,3%). Однако тахикардия, одышка и ряд других сердечно-сосудистых изменений при ХСН 1-й стадии могут быть проявлениями как ХСН, так и БГ, поэтому в 1-ю группу (“ХСН+”, или с ХСН) включили 19 (21,3%) больных БГ с ХСН 2А и 2Б стадии, во 2-ю группу (“ХСН-”, или без ХСН) – 43 больных БГ без признаков ХСН. Контрольную группу (3-я) составили 30 здоровых лиц. Выявлено, что с возникновением ХСН у больных БГ ассоциированы наличие постоянной формы фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии, возраст старше 40 лет, мужской пол, длительность БГ 10 лет и более, наличие 6 и более эпизодов тиреотоксикоза. Прямой связи между повышением уровня АТ-рТТГ и возникновением ХСН у больных БГ не обнаружено. У больных БГ по сравнению с контрольной группой выявлены дисбаланс системы цитокинов, преобладание “провоспалительной активации”, однако статистически значимых взаимосвязей между уровнями ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  и возникновением ХСН у больных БГ не обнаружено.

**Ключевые слова:** *болезнь Грейвса, хроническая сердечная недостаточность, цитокины, антитела к рецептору тиреотропного гормона.*

### Clinical and immunological aspects of cardiovascular disorders in Graves' disease and chronic heart failure

*T. V. Goma, L. Yu. Chamnueva, G. M. Orlova*

*Irkutsk State Medical University*

The aim of the study was to estimate a level of thyrotropin-receptor antibodies (TRAb), some cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10) in Graves' disease patients with chronic heart failure (CHF) and to reveal prognostic factors of CHF. 89 patients with Graves' disease were investigated, chronic heart failure was diagnosed in 46 (51.7%) cases, from them 1 stage – in 27 (58.7%) patients, 2A – in 17 (37.0%) and 2b – in 2 (4.3%) patients. However, the tachycardia, a dyspnea and other symptoms at CHF 1 stages could be explained by CHF as well as by Graves' disease, therefore the first group was composed from 19 (21.3%) patients with Graves' disease and CHF 2A and 2b. Second group – 43 patients with Graves' disease without any signs of CHF. The control group (3 group) was conducted from 30 healthy persons. It was revealed, that the most important risk factors of CHF in patients with Graves' disease are: presence of constant form atrial fibrillation and arterial hypertension, age older than 40 years, male sex, duration of Graves' disease 10 years and more, 6 and more episodes of thyrotoxicosis. There wasn't any correlation between the level of TRAb and the risk of CHF in Graves' disease. We found an imbalance of cytokines system in comparison with control group, prevalence of “proinflammatory activation”, however statistically significant interrelations between IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels in different groups of patients with Graves disease was not found.

**Key words:** *Graves' disease, chronic heart failure, cytokines, thyrotropin-receptor antibodies.*

## Введение

Болезнь Грейвса (БГ) - наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), сопровождающееся повышенной продукцией тиреоидных гормонов. Распространенность БГ в общей популяции достигает 1–3%, при соотношении мужчин и женщин 1:5 – 1:7, а заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 5–6 до 23 случаев на 100 000 населения в год [2, 9]. Одними из наиболее ранних и грозных проявлений тиреотоксикоза являются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, ведущие при отсутствии своевременной диагностики и лечения к тяжелым нарушениям ритма и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая нередко приводит к утрате трудоспособности и значительно ухудшает прогноз заболевания. Поэтому актуальным является изучение прогностических факторов, приводящих к формированию ХСН при БГ, а также спектра сердечно-сосудистой патологии.

К настоящему времени стало очевидно, что ключевым этапом патогенеза БГ является выработка антител, стимулирующих ЩЖ, которые связываются с рецептором тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) и активируют его. Одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе отводится системе цитокинов. В некоторых работах выявлена прямая корреляция между степенью активности аутоиммунных процессов в ЩЖ и содержанием в сыворотке крови больного провоспалительных (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- $\gamma$  и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, а также уровнем антител к рТТГ [6, 14]. Выявлена патогенетическая роль цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.) при развитии ХСН, однако эти данные противоречивы [1, 7, 8]. В ряде исследований было показано увеличение содержания АТ-рТТГ и некоторых цитокинов у больных БГ с тиреотоксической кардиомиопатией [9, 10], однако роль АТ-рТТГ и цитокинов у больных БГ с ХСН до конца не определена.

Цель работы – оценить уровень АТ-рТТГ, некоторых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10) у больных БГ с ХСН и выявить прогностические факторы формирования ХСН.

## Материал и методы

При обследовании 89 больных БГ [18 мужчин (20,2%) и 71 женщина (79,8%), медиана возраста – 42,0 [29,0; 50,0] года] ХСН диагностирована у 46 (51,7%), из них 1-й стадии – у 27 (58,7%) больных, 2А стадии – у 17 (37%), 2Б стадии – у 2 (4,3%). Однако тахикардия, одышка и ряд других сердечно-сосудистых изменений при ХСН 1-й стадии могут быть проявлениями как и ХСН, так и БГ, поэтому 1-ю группу

составили 19 (21,3%) больных БГ с ХСН 2А и 2Б стадии – 7 (36,8%) мужчин и 12 (63,2%) женщин. Из них у 13 (68,4%) больных диагностирована постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), у 6 (31,6%) – артериальная гипертензия (АГ), у 5 (26,3%) из них – сочетание АГ и ФП. I функциональный класс (ФК) установлен у 2 (10,5%), II ФК – у 15 (79,0%), III ФК – у 2 (10,5%) больных. Тиреотоксикоз в стадии субкомпенсации выявлен у 4 (21,1%) больных, декомпенсации – у 15 (78,9%) больных. 2-ю группу составили 43 больных БГ, у которых признаков ХСН не выявлено, среди них 3 (7, %) мужчины и 40 (93,0%) женщин, медиана возраста – 35,0 [23,0; 49,0] года. Группа составлена из 17 (39,5%) больных БГ без клинически значимого поражения сердечно-сосудистой системы, 22 (51,2%) больных с “изолированной” синусовой тахикардией, 3 (7%) – с АГ и 1 (2,3%) – с пароксизмальной ФП. Тиреотоксикоз был субкомпенсированным у 20 (46,5%) больных 2-й группы, декомпенсированным – у 23 (54,5%) пациентов. Все больные БГ 1-й и 2-й группы получали тиреостатическую терапию: 59 (95,2 %) – тиамазолом, медиана дозы 25,0 [10,0; 30,0] мг в сутки, 3 (4,8%) – пропилтиоурацилом в дозе 250,0 [50,0; 300,0] мг в сутки. Медиана дозы тиамазола у больных БГ с ХСН была 30,0 [15,0; 30,0] мг, без ХСН – 20,0 [5,0; 30,0] мг в сутки.

Критериями исключения из исследования явились: наличие других эндокринных заболеваний, сердечно-сосудистая патология, зарегистрированная до дебюта БГ, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения и требующие постоянной медикаментозной терапии, текущие острые заболевания, беременность и лактация у женщин. Контрольную группу (3-я) составили 30 здоровых лиц в возрасте от 20 до 48 лет, медиана возраста – 35,0 [25,0; 45,0] года, среди них мужчин – 5 (16,7%), женщин – 25 (83,3%).

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2008 г.), диагноз ФП – в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и Секции электрокардиографии и нарушений сердечного ритма по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2005 г.), ХСН – в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН (2010 г.).

Уровни свободного Т<sub>4</sub> и ТТГ в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов “Immunotech” (Чехия). Определение АТ-рТТГ осуществлялось с помощью диагностических наборов Medipan Medizym TRAb (Германия).

Уровень АТ-рТТГ 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- $\alpha$  проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов производства “Вектор-Бест” (Россия).

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 6.0. Так как распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка), данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов. При сравнении двух несвязанных групп использовался критерий Манна–Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ . Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов риска развития ХСН применен метод “случай–контроль” с расчетом отношения шансов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Медиана возраста у больных с ХСН (1-я группа) составила 49,0 [45,0; 57,0] года, без ХСН (2-я группа) – 35,0 [23,0; 49,0] года,  $p < 0,001$ . Возраст обследуемых контрольной группы был моложе, чем лиц 1-й группы (35,0 [25,0; 45,0] года,  $p < 0,001$ ) и не отличался от аналогичного показателя во 2-й группе ( $p > 0,05$ ).

Больные БГ 1-й и 2-й группы не отличались по полу от контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Однако в 1-й группе больных БГ по сравнению со 2-й группой выявлено преобладание мужчин. Так, в группе больных с ХСН мужчин было 7 (36,8%), без ХСН – 3 (7,0%),  $\chi^2 = 6,6$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,01$ .

Группы больных БГ (1-я и 2-я) не различались между собой по уровню свободного  $T_4$  – медиана уровня свободного  $T_4$  в 1-й группе (с ХСН) составила 32,2 [25,3; 61,0] пмоль/л, во 2-й группе (без ХСН) – 25,2 [13,2; 40,2] пмоль/л ( $p > 0,05$ ); ТТГ – 0,015 [0,005; 0,030] мЕД/л в 1-й группе и 0,020 [0,010; 0,140] мЕД/л во 2-й группе ( $p > 0,05$ ).

Длительность заболевания БГ в группе больных БГ с ХСН составила 6,0 [1,0; 14,0] года, без ХСН – 2,0 [1,0; 7,0] года,  $p = 0,04$ . У 4 (21,1%) больных

с ХСН длительность БГ не превышала 6 мес. Количество рецидивов тиреотоксикоза у больных с ХСН было 3,0 [1,0; 10,0], без ХСН – 2,0 [1,0; 3,0],  $p = 0,04$ .

Медиана уровня систолического АД в группе больных с ХСН составила 145,0 [120,0; 180,0] мм рт. ст., без ХСН – 120,0 [110,0; 130,0] мм рт. ст.,  $p = 0,005$ , диастолического у больных с ХСН – 80,0 [70,0; 90,0] мм рт. ст., без ХСН – 80,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст.,  $p = 0,04$ . ЧСС у больных ХСН была больше по сравнению с аналогичным показателем у больных БГ без ХСН – 100,0 [90,0; 120,0] и 92,0 [80,0; 110,0] в минуту,  $p = 0,04$ .

Количество больных с АГ в группе больных с ХСН составило 11 (57,9%), у всех этих пациентов диагностирована систолодиастолическая АГ, а в группе больных без ХСН – 3 (7%) с изолированной систолической АГ,  $\chi^2 = 16,7$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,001$ .

Далее были проанализированы медианы уровней АТ-рТТГ и цитокинов у больных БГ и лиц контрольной группы.

Медиана уровня АТ-рТТГ у больных БГ с ХСН составила 11,3 [7,9; 31,6] МЕ/мл и не отличалась от аналогичного показателя у больных БГ без ХСН – 9,6 [5,3; 26,9] МЕ/мл ( $p > 0,05$ ). В 1-й группе больных (“ХСН+”) наибольший уровень АТ-рТТГ выявлен у больных БГ с ФП и АГ и составил 23,1 [7,9; 24,6] МЕ/мл, а минимальный – у больных с АГ – 10,2 [9,0; 31,6] МЕ/мл. У больных с ФП этот показатель был равен 13,7 [7,8; 35,3] МЕ/мл, однако различия были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Во 2-й группе медиана уровня АТ-рТТГ у больных БГ без клинически значимого поражения сердечно-сосудистой системы составила 9,8 [3,8; 30,1] МЕ/мл, с синусовой тахикардией – 13,4 [8,4; 27,2] МЕ/мл, с АГ – 5,3 [2,2; 9,4] МЕ/мл, у 1 больного с ФП уровень АТ-рТТГ был равен 1,6 МЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Уровень ФНО- $\alpha$  у больных БГ (1-я и 2-я группы) не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных БГ 1-й и 2-й групп были одинаковыми ( $p > 0,05$ ) и многократно превышали контроль – уровень ИЛ-8 в группе больных БГ с ХСН и без ХСН был статистически значимо больше, чем в контрольной группе ( $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ), а уровень ИЛ-10 в группе больных с ХСН был выше, чем в контрольной группе, в 2,6 раза, в группе больных без ХСН – в 2,5 раза ( $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Иммунологическая характеристика больных БГ и контрольной группы

Показатель	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 43)	Контрольная группа (n = 30)
АТ-рТТГ, МЕ/мл	11,3[7,9;31,6]	9,6[5,3;26,9]	–
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	4,2[1,3;28,8]	4,2[1,1;30,0]	5,1[4,9;6,1]
ИЛ-8, пг/мл	27,2[17,2;33,8]*	21,0[14,5;22,5]*	0,1[0,1;16,6]
ИЛ-10, пг/мл	41,8[31,6;92,2]*	40,0[31,0;54,4]*	16,1[15,4;17,0]

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

Таблица 2. Относительный риск ХСН у больных БГ

Показатель	1-я группа (n = 19)		2-я группа (n = 43)		ОШ	ДИ	p
	да	нет	да	нет			
Количество больных мужского пола	7	12	3	40	7,8	1,5–46,0	0,01
Количество больных старше 40 лет	18	1	16	27	30,4	3,7–679,8	<0,001
Количество больных с длительностью БГ 10 лет и более	8	11	5	38	5,5	1,3–25,1	0,02
Количество больных с 6 и более рецидивами тиреотоксикоза	8	11	5	38	5,5	1,3–25,1	0,02
Количество больных с ФП	13	6	1	42	91,0	9,7–2206,5	<0,001
Количество больных с АГ	11	8	3	40	18,3	31,5–109,6	0,001

В общей группе больных БГ выявлена корреляционная связь между уровнями ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,29$ ,  $p=0,03$ ), что, вероятно, свидетельствует об однонаправленности действия этих цитокинов. Обратная связь средней силы обнаружена между уровнями ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  ( $r=-0,35$ ,  $p=0,01$ ), что, вероятно, свидетельствует о разнонаправленности действия и едином механизме регуляции у этих цитокинов. Выявлена слабая корреляционная связь между уровнями ФНО- $\alpha$  и АГ к рТТГ ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,048$ ).

С учетом различия между группами были выделены следующие факторы, ассоциированные с возникновением ХСН у больных БГ (табл. 2).

Наиболее значимым фактором риска, ассоциированным с ХСН у больных БГ, является наличие ФП, которая повышает риск развития ХСН в 91 раз (ДИ 9,7–2206,5,  $p < 0,001$ ). В 1-й группе постоянная форма ФП выявлена у 13 (68,4%) больных, во 2-й группе пароксизмальная форма ФП обнаружена у 1 (2,3%) больного ( $\chi^2 = 29,3$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, с ХСН ассоциировано наличие именно постоянной формы ФП.

Следующим фактором, ассоциированным с ХСН, является возраст больных 40 лет и старше. Возраст больных 40 лет и старше связан с увеличением риска развития ХСН у больных БГ в 30,4 раза (ДИ 3,7–679,8,  $p < 0,001$ ). Ассоциирован с возникновением ХСН и мужской пол. Так, в группе больных с ХСН мужчин было 7 (36,8%), без ХСН – 3 (7%), мужской пол связан с увеличением риска возникновения ХСН в 7,8 раза (ДИ 1,5–46,0,  $p = 0,01$ ).

Наличие АГ у больных БГ ассоциировано с увеличением риска развития ХСН в 18,3 раза (ДИ 31,5–109,6,  $p = 0,001$ ). Одинаковое (в 18,3 раза) увеличение риска развития ХСН наблюдается при повышении систолического АД до уровня 140 мм рт. ст. и более, а повышение уровня диастолического АД до 90 мм рт. ст. и более увеличивает риск ХСН в 7,8 раза (ДИ 1,5–46,0,  $p = 0,01$ ).

При длительности течения БГ 10 лет и более и количестве эпизодов (рецидивов) тиреотоксикоза 6

и более риск ХСН увеличивается в 5,5 раза (ДИ 1,3–25,1,  $p = 0,02$ ). Статистически значимых ассоциаций возникновения ХСН у больных БГ с повышением уровня АТ-рТТГ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и ИЛ-10 не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

ХСН является наиболее тяжелым осложнением тиреотоксикоза. При этом отмечено, что до 90% пациентов с тиреотоксикозом и ХСН страдали ФП [12]. Это согласуется с данными нашего исследования – у большинства больных (13; 68,4%) диагностирована постоянная форма ФП, которая является наиболее значимым фактором риска, ассоциированным с ХСН у больных БГ (повышает риск развития ХСН в 91 раз). Однако у 5 (26,3%) из них ФП сочеталась с АГ и у 6 (31,6%) больных причиной ХСН была АГ, что подчеркивает важность повышения АД в формировании ХСН. Наличие АГ у больных БГ увеличивает риск развития ХСН в 18,3 раза. Одинаковое (в 18,3 раза) увеличение риска развития ХСН наблюдается при повышении АД выше нормальных цифр – систолического до 140 мм рт. ст. и более, диастолического – до 90 мм рт. ст. и более (увеличивает риск ХСН в 7,8 раза).

По данным проведенных исследований, факторами, определяющими прогноз тиреотоксической кардиомиопатии, являются возраст больных старше 50 лет и мужской пол. ФП чаще развивается у мужчин, чем у женщин, хотя женщины страдают БГ чаще мужчин [12, 19]. По нашим данным, мужской пол, а также возраст больных старше 40 лет являются факторами, ассоциированными с возникновением ХСН у больных БГ. В исследовании П.Х. Джанашия и соавт. доказано, что более высокий уровень артериального давления наблюдается у пожилых пациентов с тиреотоксикозом вследствие БГ [3].

Однако сердечная недостаточность может развиваться и у молодых. В исследовании V. Marti и соавт. показаны ослабление насосной функции сердца при отсутствии предшествующей кардиальной патологии, а также обратимость этих изменений после достижения эутиреоза [17]. Поэтому длитель-

ность тиреотоксикоза является важнейшим фактором в патогенезе ХСН у больных БГ. В исследовании В.Ю. Шульгиной и соавт. прогностическими факторами неблагоприятного исхода тиреотоксической кардиомиопатии являются возраст на момент манифестации тиреотоксикоза, ФП и рецидивы тиреотоксикоза [13]. По нашим данным, количество эпизодов (рецидивов) тиреотоксикоза более 6, а также длительность течения БГ более 10 лет являются факторами, ассоциированными с возникновением ХСН.

БГ – аутоиммунное заболевание, ключевым этапом патогенеза которого является выработка антител, стимулирующих ЩЖ (АТ-рТТГ). В ряде исследований показана активация иммунных механизмов, в частности системы цитокинов, при ХСН [1, 7, 8]. Работы, посвященные изучению иммунологических показателей у больных БГ с сердечно-сосудистыми нарушениями, немногочисленны и их данные противоречивы. Так, в исследовании В.В. Лазанович более выраженные изменения иммунного спектра (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, АТ-рТТГ, к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину) отмечались в дебюте заболевания и в группе тяжелого течения БГ [4]. И.К. Латогуз и соавт. предположили участие ИЛ-6 и, в меньшей степени, ИЛ-4 в прогрессировании сердечной недостаточности и, с меньшей вероятностью, в формировании кардиомиопатии [5]. О.В. Серебрякова отмечает при тиреотоксической кардиомиопатии более высокий уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, чем у больных с манифестной формой БГ [9, 10].

В нашем исследовании выявлено увеличение уровней ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных БГ по сравнению с контролем, однако уровень ФНО- $\alpha$  у больных БГ и лиц контрольной группы не отличался. При этом уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10 и АТ-рТТГ в группе больных БГ с ХСН и в группе больных БГ без ХСН были одинаковыми. Однако уровень ИЛ-8 и ИЛ-10 в группах больных БГ с ХСН и без ХСН был выше, чем в контрольной группе. Выявлены слабые корреляционные связи между уровнями ФНО- $\alpha$  и АТ-рТТГ. Это позволяет думать о том, что тяжелые сердечно-сосудистые нарушения при БГ связаны не столько с кратковременной, сколько с долговременной гормональной активностью и иммунным дисбалансом.

## Выводы

1. С возникновением ХСН у больных БГ ассоциированы наличие постоянной формы ФП и АГ, возраст старше 40 лет, мужской пол, длительность БГ 10 лет и более, наличие 6 и более эпизодов (рецидивов) тиреотоксикоза.

2. Прямой связи между повышением уровня АТ-рТТГ и возникновением ХСН у больных БГ не выявлено.

3. У больных БГ по сравнению с контрольной группой обнаружены дисбаланс системы цитокинов, преобладание “провоспалительной активации”, однако статистически значимых взаимосвязей между уровнями ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  и возникновением ХСН у больных БГ не выявлено.

## Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1. №4. С. 135–138.
2. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000. С. 140–173.
3. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Возрастные различия динамики артериального давления, состояния ренин-альдостероновой системы и липидного спектра крови при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза // Рос. кардиол. журн. 2003. №6. С. 16–24.
4. Лазанович В.В. Иммунологические показатели, состояние системы цитокинов при диффузном токсическом зобе. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Владивосток, 2003.
5. Латогуз И.К., Зимина М.С. Активность цитокинов при тиреотоксической кардиомиопатии // Врач. 2005. N2. С. 23–26.
6. Маркелова Е.В., Лазанович В.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса–Базедова и их динамика на фоне лечения тионамидами // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. №2–3. С. 245–250.
7. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современные представления о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности // Клин. мед. 2000. №8. С. 22–27.
8. Поскребышева А.С., Смурова Ю.В., Трофимов Е.С. Хроническая сердечная недостаточность – нейроиммуноэндокринные взаимодействия // Вест. Рос. гос. мед. университета. 2010. №1. С. 54–59.
9. Серебрякова О.В., Говорин А.В. Тиреотоксическое сердце. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2007. С. 1–93.
10. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Чита, 2008.
11. Трошина Е.А., Юркина М.Ю., Огнева Н.А. и др. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система // Клин. и экспер. тиреолог. 2010. Т. 6. №1. С. 12–19.
12. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клин. и экспер. тиреолог. 2006. Т. 2. №4. С. 21–30.
13. Шульгина В.Ю., Мельниченко Г.А., Сыркин А.Л. и соавт. Прогностические факторы неблагоприятного исхода тиреотоксической кардиомиопатии // Кардиология. 2007. №11. С. 21–30.

14. *Alnaqdy A., Al-Maskari M.* Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease // *Br. J. Biomed. Sci.* 2007. N64(4). P. 164–167.
15. *Ferrari R., Bachetti T., Confortini R.* et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // *Circulation.* 1995. N92. P. 1479–1486.
16. *Kallmann B.A., Huther M., Tubes M.* et al. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease // *Diabetes.* 1997. N46. P. 237–243.
17. *Marti V., Ballester M., Rigla M.* Myocardial damage does not occurred in untreated hyperthyroidism unless associated with congestive heart failure // *Am. Heart. J.* 1997. V. 134. P. 1134–1137.
18. *Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A.D.* et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // *Neuroimmunomodulation.* 2004. N11(4). P. 209–213.
19. *Shimizu T., Koide S., Yoshimura Noh* et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation // *Thyroid.* 2002. V. 12. P. 811–823.
20. *Takeoka K., Watanabe M., Matsuzuka F.* et al. Increase of serum interleukin-10 in intractable Graves' disease // *Thyroid.* 2004. N14(3). P. 201–205.