

неза несет активацию фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который в норме присутствует в метаболизме арахидоновой кислоты. Практически каждый пациент принимает тот или иной НПВС в зависимости от выбора лечащего врача, собственной приверженности к лечению, ценовых параметров. Несмотря на ряд побочных эффектов, роль НПВС в симптоматической терапии ревматических заболеваний, в частности ОА, трудно переоценить. Данные средства названы в рекомендациях EULAR (2003) и международной организации по изучению ОА – OARSI (2008) [9]. Они эффективно снимают боль, тем самым облегчая его общее самочувствие и улучшая качество жизни. Несомненными достоинствами НПВС являются доказанная эффективность (особенно при умеренно выраженной боли, связанной с локальным повреждением и воспалением), удобство использования и финансовая доступность многих препаратов [10].

Однако побочное действие данных препаратов ни в коем случае не должно упускаться из виду на фоне всех положительных моментов данных препаратов [17]. Спектр побочных влияний НПВС достаточно велик, и в данном контексте одним из самых нежелательных действий является повышение рисков прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, вызванный в первую очередь дестабилизацией артериального давления, даже при условии приема антигипертензивной терапии, а так же прогрессированию сердечной недостаточности. Прием НПВС, по мнению исследователей, ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти [6].

Очень часто при проведении противовоспалительной терапии при лечении ОА назначаются миорелаксанты. Данная группа препаратов тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также, вероятно, вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. К основному побочному эффекту со стороны сердечно-сосудистой системы относится артериальная гипотензия. Однако, по мнению авторов, некоторые миорелаксанты, в частности, толперизон при длительном применении могут негативно влиять на миокард, за счет подавления его сократительных способностей, тем самым декомпенсируя течение сердечной недостаточности [43].

Следует отметить, что миорелаксанты, не смотря на свое широкое применение, не включены в рекомендации ESCO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), предложенные в 2014 г. Данная позиция аргументируется отсутствием крупномасштабных исследований по данной тематике. Так же в данные рекомендации не включены бисфосфонаты, препараты ризендроновой кислоты. Однако исследования по ним ведутся.

В работе М.Н. Gillam и соавт. (2017) продемонстрирована связь развития ХСН у больных с ОА тазобедренного сустава, которым выполнялось его эндопротезирование. В протокол были включены 4019 человек (47% мужчин и 53% женщин). Сравнение включало две группы вмешательства у пациентов с общепринятой артродпластикой бедра и у пациентов с использованием протеза «металл-на-полиэтилене». Было установлено прогрессирование ХСН в группе мужчин [18].

Патогенетические механизмы развития ХСН при остеоартрозе

По современным представлениям ухудшение течения сердечной недостаточности при ОА во многом связано с увеличением массы фибрированного миокарда, за счет постоянного поддержания воспалительных процессов. Это неизбежно ведет к нарушению сократительной способности и к увеличению застойных явлений в малом круге кровообращения.

Несколько провоспалительных цитокинов были подробно изучены. Фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин-1 и интерлейкин-6 считают основными провоспалительными цитокинами, которые участвуют в индукции и поддержании огромного количества воспалительных процессов, и в частности, в прогрессировании ХСН, однако причины этого до сегодняшнего момента неясны. Основная модель, предложенная в качестве индукции данного процесса, заключается в наличии хронического оксидативного процесса [45]. Данный тезис подтверждает факт усиленного выделения провоспалительных цитокинов и мононуклеаров, периферическими тканями, находящимися в состоянии гипоксии, а также самим миокардом.

Так же показано, что в данном процессе активно задействованы гормоны коры надпочечников – катехоламины, которые способны усиливать синтез цитокинов самим миокардом. Предполагается что это одна из важных связей патогенеза, формирующих порочный круг между нейрогуморальной активностью и воспалением.

Достаточно широко описывается применение натрийуретических пептидов [28]. В настоящий момент в стандарт обследования входит лишь один маркер – гормон, в большей степени удовлетворяющий данным критериям, – мозговой натрийуретический пептид (BNP), а так же его N-концевой фрагмент предшественник (NT-pro BNP) [8,14,31,40]. По данным рекомендаций при уровне BNP > 400 пг/мл и NT-pro BNP > 2000 пг/мл диагноз ХСН можно считать вероятным. Так же биомаркер используется для определения ранней диагностики ХСН [1,2]. Однако до сих пор не определены диагностические значения уровней этих гормонов, т.е. те уровни, на которые можно опираться для точной постановки диагноза [27,40]. В первую очередь, это связано с большим межиндивидуальным разбросом значений, связанными с такими параметрами, как пол, масса тела, наличием почечной недостаточности, фибрилляции и трепетаний предсердий. Пока что нет единого стандартизованного референтного значения у различных производителей тест систем. Так же широко обсуждается роль данных маркеров в установке диагноза ХСН. По данным Ю.А. Горяева и соавт., уровень BNP у пациентов, страдающих ХСН на фоне ревматического порока, может быть использован только для установки степени тяжести сердечной недостаточности, но не для установки диагноза [11]. По данным С.К. Brenden и соавт., существуют разногласия в определении серой зоны для исследуемых пептидов [14]. Так же на сегодняшний день не существует четкого представления об избирательной эффективности в диагностике ХСН между стандартными методами инструментальной диагностики и BNP, NT-proBNP.

Наибольший интерес сегодня представляет галектин-3 (Gal-3) Субстрат относится к семейству β -галактозид связывающих протеинов. Его свойства обуславливают усиление воспалительной реакции за счет активации нейтрофилов, индукции макрофагов, а так же ингибируют рост и дифференциацию клеток, регулируют апоптоза [43]. На экспериментальном этапе Schroen и соавт. обнаружили повышенный уровень Gal-3 у животных с СН. Так же были отмечена стимуляция депозиции коллагена в ответ на инфузию Gal-3 в полость перикарда. А также получены данные о роли Gal-3 в активации альдостерон индуцированного васкулярного фиброза [33]. Анализируя данные современных исследований о применении данного медиатора при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, можно утверждать, что Gal-3 является маркером фиброза и ремоделирования миокарда. Прогностическая ценность Gal-3 была проанализирована в недавно опубликованном исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН III–IV ФК. В течение периода наблюдения, составившего 6,5 лет, 42% пациентов умерли. Приблизительно 50% пациентов демонстрировали уровни ГЗ выше верхней границы нормы – 17,7 нг / мл [37].

Опираясь на данные крупных клинических исследо-

ваний, а так же многолетний практически опыт, можно значимо утверждать, что наличие почечной дисфункции является одним из ключевых факторов прогрессии и прогноза для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [22].

Признанным стандартизированным маркером оценки уровня почечной дисфункции является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD [42]. Опираясь на данные мета-анализов 40 клинических исследований с общим количеством респондентов свыше 425 тыс., за клинически значимый порог СКФ можно принимать уровень менее 60 мл/мин/1,73 м² [45]. Учитывая, что ОА имеет классический воспалительный характер заболевания, по данным J. Lu, увеличение уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка у пациентов с почечной дисфункцией, приводит к деструкции соединительнотканного матрикса фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, что ведет к дестабилизации течения ИБС и дальнейшей декомпенсации сердечной недостаточности [32]. Следовательно, предположительно, можно утверждать, что в группе пациентов с ХСН, ассоциированной с ОА, скрининг данных маркеров укажет необходимость и своевременность проведения противовоспалительной терапии. К сожалению, в настоящий момент, исследование ИЛ-6 и ФНО-альфа носит лишь характер исследовательской

активности и не применяется в повседневной практике. Так же уровень СРБ, по данным авторов, носит широко вариабельный характер и не может быть использован как независимый предиктор оценки уровня оксидативного стресса [13].

К сожалению, в силу малой изученности и недостатка данных о стандартизированных референтных значениях, пока еще нельзя говорить о значимом доказательном уровне данных маркеров в отношении роли независимых предикторов сердечной недостаточности у пациентов, страдающих ОА. Однако это положение ставит новые диагностические цели и мотивирует к нахождению ответов на поставленные вопросы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. №1. С.4-7.
3. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 99. №8. С.106-109.
4. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом // Современные проблемы ревматологии. 2012. Вып. 4. С.53-60.
5. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии. 2013. Вып. 5. С.22-31.
6. Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. 2013. №5. С.265-269.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2003. Т. 4. №3. С.116-121.
8. Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Журнал сердечная недостаточность. 2011. Vol. 12. №68. P.344-349.
9. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. Остеоартроз в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. 2008. №7. С.476-480.
10. Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии // Русский медицинский журнал. 2007. №4. С.19-25.
11. Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида у больных ревматическими пороками сердца. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 88. №5. С.149-151.
12. Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 113. №6. С.112-114.
13. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью // Кардиологический вестник. 2007. Т. 2. №2. С.55-61.
14. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив. 2003. №9. С.40-45.
15. Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. №3. С.191-198.
16. Жигалова О.В., Балабина Н.М. Оценка дезинтоксикационной функции печени у больных с остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 86. №3. С.70-71.
17. Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 27. С.1665-1670.
18. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Методические рекомендации. М., 2009. 168 с.
19. Копылова Д.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением интерлейкина-4 крови // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 27. №2. С.74-77.
20. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность // Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. №1. С.3-40.
21. Орлова Г.М. Хроническая почечная недостаточность в Прибайкалье: распространенность, эпидемиологическая характеристика, факторы риска ускорения прогрессирования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2003. Т. 40. №5. С.105-106.
22. Протасов К.В., Мягмарсурен Т. Распространенность ожирения и его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском среди работающего городского населения Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 34. №5. С.102-109.
23. Сидорова Г.В., Лебедев В.Ф., Монастырев В.В. и др. Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 90. №7. С.188-190.

24. Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Прогностическое значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2013. Т. 28. №2. С.44-47.

25. Brenden C.K., Hollander J.E., Guss D., et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study // *Am Heart*. 2006. Vol. 151. P.1006-1011.

26. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Redfield M.M., et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction // *Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 47. P.345-353.

27. Cowie M., Struthers A., Wood D., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P.1349-1353.

28. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C., et al. Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements // *Acta Orthop*. 2017. Vol. 88. №1. P.2-9. DOI: 10.1080/17453674.2016.1246276.

29. Goetze J.P., Kastrop, Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? // *Eur Heart*. 2003. Vol. 24. P.1471-1472.

30. Griffin T.M., Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis // *Exerc Sport Sci Rev*. 2005. Vol. 33. №4. P.195-200.

31. Gustafsson F., Steensgaard-Hansen F., Badskjaer J., et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure // *Card Fail*. 2005. Vol. 11. P.15-20.

32. Lu J., Deshmukh A., Wang X., et al. Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This Phenomenon // *Circulation*. 2011. Vol. 124. A9519.

33. Karlsson A., Christenson K., Matlak M., et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // *Glycobiology*. 2009. Vol. 19. №1. P.16-20. DOI: 10.1093/glycob/cwn104.

34. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study //

Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. №11. P.1771-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.

35. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model // *JAMA*. 2003. Vol. 290. №19. P.2581-2587.

36. Levey A., Stevens A.L., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann intern Med*. 2009. Vol. 150. №9. P.604-612.

37. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2013. Vol. 102. №2. P.103-110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y

38. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P.1594-1602.

39. McMurray J., Chopra M., Abdullah I., et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14. P.1493-1498.

40. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P.865-870.

41. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am Heart J*. 2008. Vol. 156. №1. P.13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014

42. Palmieri-Smith R.M., Thomas A.C., Karvonen-Gutierrez C., et al. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89. P.541-548. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3

43. Spertus J.A., Jones P.G., Kim J., et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res*. 2008. Vol. 17. №2. P.291-298. DOI: 10.1007/s11136-007-9302-5.

44. Taylor C.J., Harrison C., Britt H., et al. Heart failure and multimorbidity in Australian general practice // *J Comorb*. 2017. Vol. 7. №1. P.44-49. DOI: 10.15256/joc.2017.7.106.

45. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. №6. P.1048-1056.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov, Yu.N., et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 336 p. (in Russian)

2. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: characteristics of the cohort, diagnosis and treatment (based on the study of the EPOCH-O-CHF) // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2004. Vol. 5. №1. P.4-7. (in Russian)

3. Aleksenko E.Yu., Govorin A.V. The state of endothelial function in patients with primary osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2010. Vol. 99. №8. P.106-109. (in Russian)

4. Aleksenko E.Yu., Govorin A.V. Features of arterial hypertension in patients with primary generalized osteoarthritis // *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2012. Vol. 4. P.53-60. (in Russian)

5. Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis // *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2013. Vol. 5. P.22-31. (in Russian)

6. Balabanova R.M. Algorithm of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the practice of the general practitioner // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013. №5. P.265-269. (in Russian)

7. Belenkov Yu.H., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Danielyan M.O. The first results of a national epidemiological study – an epidemiological examination of patients with CHF in actual clinical practice (referral) – EPOCH-A-O-CHF // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2003. Vol. 4. №3. P.116-121. (in Russian)

8. Borisov S.N., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. The study of the N-terminal peptide fragment of the brain natriuretic peptide in the diagnosis of CHF with preserved left ventricular systolic function // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2011. Vol. 12. №68. P.344-349. (in Russian)

9. Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. Osteoarthritis in the practice of the general practitioner // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008. №7. P.476-480. (in Russian)

10. Vertkin A.L., Naumov A.V. Osteoarthritis: a strategy for managing patients with somatic pathology // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007. №4. P.19-25. (in Russian)

11. Goryaev Yu.A., Kalyagin A.N. Study of the brain natriuretic peptide level in patients with rheumatic heart disease // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2009. Vol. 88. №5. P.149-151. (in Russian)

12. Danchinova A.M., Batudaeva T.I., Menshikova L.V. Epidemiology of osteoarthritis in the Republic of Buryatia // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2012. T. 113. №6. P.112-114. (in Russian)

13. Dmitriev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N., et al. C-reactive protein and interleukin-6 in target organ damage in early-stage hypertensive disease // *Kardiologicheskiy vestnik*. 2007. Vol. 2. №2. P.55-61. (in Russian)

14. Eliseev O.M. Natriuretic peptides. Evolution of knowledge // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003. №9. P.40-45. (in Russian)

15. Emelyanov I.V., Protasov K.V., Dzizinsky A.A., Konradi A.O. The attitude of practitioners to achieve the target level of blood pressure and follow the recommendations for the treatment of hypertension. The problem of medical inertness // *Arterial'naya gipertenziya*. 2012. Vol. 18. №3. P.191-198. (in Russian)

16. Zhigalova O.V., Balabina N.M. Evaluation of liver detoxification function in patients with osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2009. Vol. 86. №3. P.70-71. (in Russian)

17. Zotkin E.G., Shkireeva S.Yu. Features of the management of patients with osteoarthritis in primary care // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012. Vol. 27. P.1665-1670. (in Russian)

18. Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B., et al. The use

of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Guidelines. Moscow, 2009. 168 p. (in Russian)

19. Kopylova D.A. Connection of clinical manifestations of osteoarthritis with a change in blood interleukin-4 // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2012. Vol. 27. №2. P.74-77. (in Russian)

20. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Chronic heart failure // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2017. Vol. 18. №1. P.3-40. (in Russian)

21. Orlova G.M. Chronic renal failure in the Baikal region: prevalence, epidemiological characteristics, risk factors for accelerated progression // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2003. Vol. 40. №5. P.105-106. (in Russian)

22. Protasov K.V., Myagmarsuren T. Prevalence of obesity and its relationship with cardiovascular risk among the working urban population of Mongolia // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2014. Vol. 34. №5. P.102-109. (in Russian)

23. Sidorova G.V., Lebedev V.F., Monastyrnev V.V., et al. The influence of lifestyle on the occurrence of osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2009. Vol. 90. №7. P.188-190. (in Russian)

24. Simakova E.S., Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., et al. Prognostic value of lipid metabolism disorders in patients with osteoarthritis // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2013. Vol. 28. №2. P.44-47. (in Russian)

25. Brenden C.K., Hollander J.E., Guss D., et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study // *Am Heart*. 2006. Vol. 151. P.1006-1011.

26. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Redfield M.M., et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction // *Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 47. P.345-353.

27. Cowie M., Struthers A., Wood D., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P.1349-1353.

28. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C., et al. Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements // *Acta Orthop*. 2017. Vol. 88. №1. P.2-9. DOI: 10.1080/17453674.2016.1246276.

29. Goetze J.P., Kastrup, Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? // *Eur Heart*. 2003. Vol. 24. P.1471-1472.

30. Griffin T.M., Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis // *Exerc Sport Sci Rev*. 2005. Vol. 33. №4. P.195-200.

31. Gustafsson F., Steensgaard-Hansen F., Badskjaer J., et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure // *Card Fail*. 2005. Vol. 11. P.15-20.

32. Lu J., Deshmukh A., Wang X., et al. Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local

Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This Phenomenon // *Circulation*. 2011. Vol. 124. A9519.

33. Karlsson A., Christenson K., Matlak M., et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // *Glycobiology*. 2009. Vol. 19. №1. P.16-20. DOI: 10.1093/glycob/cwn104.

34. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017. Vol. 25. №11. P.1771-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.

35. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model // *JAMA*. 2003. Vol. 290. №19. P.2581-2587.

36. Levey A., Stevens A.L., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann intern Med*. 2009. Vol. 150. №9. P.604-612.

37. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2013. Vol. 102. №2. P.103-110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y

38. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etorcept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P.1594-1602.

39. McMurray J., Chopra M., Abdullah I., et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14. P.1493-1498.

40. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P.865-870.

41. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am Heart J*. 2008. Vol. 156. №1. P.13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014

42. Palmieri-Smith R.M., Thomas A.C., Karvonen-Gutierrez C., et al. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89. P.541-548. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3

43. Spertus J.A., Jones P.G., Kim J., et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res*. 2008. Vol. 17. №2. P.291-298. DOI: 10.1007 / s11136-007-9302-5.

44. Taylor C.J., Harrison C., Britt H., et al. Heart failure and multimorbidity in Australian general practice // *J Comorb*. 2017. Vol. 7. №1. P.44-49. DOI: 10.15256/joc.2017.7.106.

45. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. №6. P.1048-1056.

Информация об авторах:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры медицинской симуляции, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: andruhin.box@ya.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2708-3972, e-mail: akalagin@mail.ru

Information About the Authors:

Ankudinov Andrey Sergeevich – Assistant of the Department of Medical Simulation, MD, PhD, e-mail: andruhin.box@ya.ru; Kalyagin Aleksey Nikolaevich – Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, ORCID: 0000-0002-2708-3972, e-mail: akalagin@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ИЛЬИЧЕВА Е.А., ТАРНУЕВА И.Ф., ПИВОВАРОВ Ю.И., КОРЯКИНА Л.Б., ТЮРЮМИНА Е.Э. - 2018
УДК 616.441-089.87-06:616.134.2:615.03

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ТИРЕОИДЭКТОМИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ГУАНИЛАТЦИКЛАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Ильичева Е.А.¹, Тарнуева И.Ф.¹, Пивоваров Ю.И.¹, Корякина Л.Б.^{2,3}, Тюрюмина Е.Э.¹
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия; ²Иркутская областная орден «Знак Почёта» клиническая больница, Иркутск, Россия; ³Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. *Введение.* Механизмы изменения сосудистой реактивности и синтетической функции эндотелия остаются спорными при тиреоидной патологии. Контролируемый гемостаз в местах сосудистого повреждения является одной из важных функций эндотелия. Несогласованность синтетической и вазомоторной функций эндотелия может быть возможной причиной повышенной кровоточивости тканей при хирургическом лечении токсического зоба. *Методы.* Изучена функция эндотелия и гуанилатциклазная активность гладкомышечных клеток плечевой артерии (ГЦАМ) в проспективном наблюдательном исследовании у 49 женщин в возрасте 44 (33; 50) лет. Измерена вазомоторная функция плечевой артерии в ответ на кратковременную ишемию и пероральный прием нитроглицерина, поток-индуцированная продукция эндотелина-1, простациклина и оксида азота. Параметры были оценены при декомпенсации тиреотоксикоза, перед тиреоидэктомией и на 4–5-е сутки после тиреоидэктомии. *Результаты.* Установлена согласованность поток-индуцированной продукции оксида азота и эндотелина-1 ($r = 0,78$; $p = 0,01$) при токсическом зобе. Парадоксальная вазоконстрикция в ответ на введение нитроглицерина или кратковременную ишемию оказалась связана с избыточным уровнем эндотелина-1 ($> 0,36$ фмоль/мл; $p = 0,05$) и супрессией ТТГ $< 0,03$ мМЕ/л ($p = 0,003$). Величина эндотелий-зависимой вазодилатации изменялась в зависимости от величины эндотелий-независимой вазодилатации и поток-индуцированного синтеза простациклина ($R = 0,87$; $RI = 0,75$; $p = 0,00001$). Удаление щитовидной железы привело к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличению гуанилатциклазной активности миоцитов. Зависимость между величинами изменчивости этих параметров имела линейный характер ($R = 0,66$; $p = 0,02$). *Выводы.* Супрессия ТТГ ниже $0,03$ мМЕ/л при токсическом зобе сопровождается избыточной синтетической функцией эндотелия, которая реализуется в парадоксальную вазоконстрикцию. Повышение способности эндотелия к синтезу простациклина является возможной причиной повышенной кровоточивости тканей при удалении токсического зоба.

Ключевые слова: эндотелий-зависимая вазодилатация; эндотелий-независимая вазодилатация; парадоксальная вазоконстрикция; тиреоидэктомия, эндотелин; оксид азота; простациклин; тиреотоксикоз; послеоперационный гипотиреоз.

EFFECTS OF DRUG THERAPY AND THYROIDECTOMY ON ENDOTHELIAL FUNCTION AND GUANYLATE CYCLASE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS WITH TOXIC GOITER

Ilicheva E.A.¹, Tarnueva I.F.¹, Pivovarov Yu.I.¹, Koryakina L.B.^{2,3}, Tyuryumina E.E.¹
(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. *Introduction.* Mechanisms of change in vascular reactivity and synthetic endothelial function remain controversial in thyroid pathology. Controlled hemostasis in areas of vascular injury is one of the important functions of the endothelium. Lack of coordination between synthetic and vasomotor endothelial function may be a possible cause of increased tissue bleeding in the surgical treatment of toxic goiter. *Methods.* Endothelial function and guanylate cyclase activity of smooth muscle cells of the brachial artery (GCAM) were studied in a prospective observational study. 49 women aged 44 (33; 50) years were examined. Vasomotor function of the brachial artery in response to short-term ischemia (EDVD) and oral administration of nitroglycerin (ENVD), flow-induced production of endothelin-1, prostacyclin and nitric oxide were measured. The parameters were evaluated in hyperthyroidism, drug-treated hyperthyroidism and on the 4–5 day after thyroidectomy in postoperative hypothyroidism. *Results.* We have established the consistency of flow-induced production of nitric oxide and endothelin-1 ($r = 0.78$; $p = 0.01$) in toxic goiter. Paradoxical vasoconstriction in response to sublingual glyceryl trinitrate administration or short-term ischemia was associated with excessive level of endothelin-1 (> 0.36 fmol/ml; $p = 0.05$) and TSH suppression < 0.03 mIU/L ($p = 0.003$). The magnitude of the EDVD varied depending on the ENVD and flow-induced production of prostacyclin ($R = 0.87$; $RI = 0.75$; $p = 0.00001$). Deleting of the thyroid gland led to a decrease of EDVD and increase of GCAM. The relationship between the magnitude of variability of these parameters had a linear character ($r = 0.66$; $p = 0.02$). *Findings.* TSH suppression below 0.03 mIU/L in toxic goiter is accompanied with excessive synthetic endothelial function, which is implemented in a paradoxical vasoconstriction. Increased ability of the endothelium to synthesize prostacyclin may be a possible cause of increased tissue bleeding while removing toxic goiter.

Key words: endothelium-dependent vasodilatation; endothelium-independent vasodilatation; paradoxical vasoconstriction; thyroidectomy; endothelin, nitric oxide; prostacyclin; hyperthyroidism; postoperative hypothyroidism.

Восстановление локального баланса гемостаза становится наиболее актуальным при хирургическом лечении диффузного токсического зоба, когда избыточная кровоточивость тканей существенно затрудняет действия хирурга. Контролируемый гемостаз в местах

сосудистого повреждения является одной из важных функций эндотелия.

Известно, что кратковременное повышение сдвига на эндотелий сопровождается индукцией эндотелиальной NO-синтазы, превращающей L-аргинин в оксид

азота (NO). NO является основным стимулятором образования цГМФ, который активизирует цГМФ-зависимую протеиназу, что создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов и приводит к расслаблению гладких мышц. Поэтому конечный эффект NO – вазодилаторный. [14]. Одним из способов изучения сохранности гуанилатциклазного механизма вазодилатации считают оценку прироста диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальное введение нитроглицерина. Этот показатель отражает величину эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД).

Имеются сообщения об увеличении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при декомпенсированном тиреотоксикозе и снижении этого показателя после достижения медикаментозной компенсации, а также после субтотальной резекции щитовидной железы. Изменений эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) у больных токсическим зобом (ТЗ) большинство авторов не выявляют [9]. В то же время, установлено изменение величины ЭНВД после тиреоидэктомии при ТЗ [1]. В экспериментальных исследованиях показано согласованное изменение синтетической функции эндотелия и экспрессии цГМФ при тиреотоксикозе и гипотиреозе. [13]. Известно, что непрерывное воздействие увеличенного напряжения сдвига на клетки эндотелия в течение 24 часов сопровождается повышенной экспрессией NO, эндотелина-1 и простаглицлина (в опытах *in vitro*) [20]. Кроме того, при экспериментальном тиреотоксикозе показано увеличение вазоконстрикции на фенилэфрин и вазодилатации в ответ на ацетилхолин и нитропруссид [5]. В то же время сосудистый гомеостаз может поддерживаться за счет увеличения производства простаглицлина, когда синтез NO нарушается в эндотелиальных клетках [15]. Известно также об увеличении частоты выявления токсического зоба при приеме эпопростенола по поводу первичной легочной гипертензии, лечение заболевания антагонистами эндотелина сопровождается значимым снижением частоты выявления тиреотоксикоза [17].

Сообщения о взаимосвязи ЭЗВД, ЭНВД, синтетической функции эндотелия и функции щитовидной железы весьма противоречивы по данным экспериментальных и клинических исследований. Механизмы изменения сосудистой реактивности и синтетической функции эндотелия остаются спорными при тиреоидной патологии [8,10]. Выявление закономерностей изменения сосудистой реактивности на фоне хирургического лечения токсического зоба позволит уточнить функциональное состояние эндотелия в различные периоды болезни и выявить ключевые точки для проведения периоперационной его коррекции.

Цель исследования: изучение согласованности изменения функции щитовидной железы, сосудистой реактивности и продукции факторов сосудистого эндотелия до и после тиреоидэктомии при токсическом зобе.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование было определено наличие показаний к хирургическому лечению токсического зоба (декомпенсированная функциональная автономия, рецидив тиреотоксикоза, синдром компрессии органов шеи). Критериями исключения из исследования больных было определено наличие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, нарушения ритма сердца, обострения интеркуррентных заболеваний.

В общей сложности было обследовано 49 женщин. Медиана возраста составила 44 (33; 50) года. Длительность декомпенсации тиреотоксикоза составила 60 (30; 90) дней. Длительность заболевания щитовидной железой была 5 (2; 8,5) лет. Больные обследованы в состоянии декомпенсации тиреотоксикоза (ДКТТ) и послеоперационного гипотиреоза (ПОГТ) на 5-6-е сутки после тиреоидэктомии до назначения заместительной терапии.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Состояние гуанилатциклазной активности миоцитов (ГЦАМ) было оценено по приросту диаметра плечевой артерии в ответ на нитроглицериновую пробу. Нитроглицериновая проба была выполнена путём сублингвального введения нитропруссид натрия и измерения диаметра плечевой артерии (D) с помощью дуплексного сканирования плечевой артерии на границе интима – медиа. Измерение диаметра артерии производили дважды – до и после приёма препарата. Расчёт отклонения диаметра сосуда проводили в сравнении с исходной величиной в относительных единицах (ΔDNO). Поток-индуцированную вазодилатацию исследовали путём сравнения D и др. изучаемых показателей до и после локальной ишемии, которая вызывалась накладыванием манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления, превышающего систолическое на 50 мм рт.ст. в течение 5 минут. Для этого был использован мультимодальный линейный датчик 5-10 МГц на ультразвуковом сканере «GE» LOGIC-700pro (США).

Пиковая систолическая скорость (PSV), конечная диастолическая скорость (EVD) и индекс сопротивления (RI) были измерены до проведения ишемической и нитроглицериновой проб.

Объемная скорость кровотока (Q) рассчитывалась по формуле $Q = \pi \cdot r^2 \cdot TAV$, где TAV – средняя интегральная скорость, r – радиус сосуда.

Напряжение сдвига (τ) в плечевой артерии была рассчитана по формуле: $\tau = (32 \cdot \eta \cdot Q) / (\pi \cdot D^3)$, где D – диаметр сосуда, η – вязкость крови в микроциркуляторном русле [2].

Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина ($свT_4$) в сыворотке крови производили методом иммуноферментного анализа («Stat Fax-2600» «Labsystems» (США). Клинико-инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование щитовидной железы, гамма-сцинтиграфию с использованием Tc^{99m} (74 МБк), электрокардиографию и эхокардиографию, оценку систолического и диастолического артериального давления.

Кроме того, забор венозной крови проводили непосредственно перед исследованием поток – индуцированной вазодилатации и через 1 минуту после снятия окклюзии. Концентрацию нитритов в плазме крови оценивали с помощью реактива Грисса по интенсивности окраски при длине волны 540 нм на фотометре V-50 (Германия). Уровень нитритов использовался как косвенный показатель продукции оксида азота (NO). Содержание эндотелина-1 в плазме определяли с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1-21) «Biomedica Gruppe» (№ 442-0052) на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax-2600» «Labsystems» (США). Простаглицлиновая активность плазмы крови оценивалась косвенно по степени снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в образце обогащенной тромбоцитами плазмы с добавлением к нему бедной тромбоцитами плазмы того же больного на анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (Россия). Повторный забор крови для определения концентрации эндотелий-зависимых факторов после кратковременной ишемии проводили через 1 минуту после снятия окклюзии. Расчёт отклонения концентрации эндотелий-зависимых факторов проводили в сравнении с исходной величиной ($\Delta \text{Э}$, ΔNO , $\Delta \text{ПЦ}$) в относительных единицах.

Группу сравнения (ГС) составили 10 женщин, не имеющих патологии щитовидной железы, артериальной гипертензии, не курящих, в возрасте от 24 до 53 лет.

Анализ полученных данных проводили методами описательной, непараметрической и параметрической (после проведения оценки нормальности распределения) статистики с использованием программного обеспечения «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Величина напряжения сдвига была 13 (8; 21) в группе сравнения. Величина напряжения сдвига оказалась выше у больных в сравнении с группой контроля. Величина напряжения сдвига составила 34 (14; 42) ($p < 0,01$) в группе декомпенсации тиреотоксикоза, 23 (13; 39) ($p = 0,056$) в группе компенсации, и 25 (12; 32) ($p = 0,26$) в группе после операции.

Непараметрическая зависимость выявлена между ΔD^{III} и HC ($R = 0,66$; $p = 0,04$) в ГС. Зависимости между ΔD^{NO} и HC, ΔD^{NO} и ΔD^{III} не выявлено ($p > 0,5$) в ГС.

Согласованность исследованных показателей у больных токсическим зобом представлена в таблице 1.

При ТЗ выявлена умеренная положительная корреляция Пирсона между HC и ΔNO ($r = 0,48$; $p = 0,028$).

Установлена отрицательная

была выявлена парадоксальная вазоконстрикция (сужение сосуда в ответ на одну из проб или обе пробы). Однако частота этой парадоксальной вазоконстрикции

Таблица 3

Показатели сосудистой реактивности в зависимости от тиреоидной функции, напряжения сдвига на эндотелий и направленности вазомоторной реакции

Показатель (ед. изм.)	Вазодилатация в ответ на проведение обеих проб							
	Тиреоидная функция							
	ДКТТ		МКТТ ^а		ПОГТ ^{а,б}		ГС ^{**}	
	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)
$\Delta D^{III} \%$	18	15 (5; 21)****	26	12 (7; 23)***	9	6 (6; 12)**	6	10 (5; 13)
$\Delta D^{NO} \%$	20	16 (9; 25)	22	22 (10; 32)****	9	21 (18; 23)	6	14 (8; 31)*
HC (Па)	20	36 (13; 45) ^а	26	24 (15; 39)	9	24 (13; 31)	6	17 (12; 31)*
EVD (м/с)	20	9 (0; 16)	26	0 (0; 13)	9	9 (0; 12)	6	0 (0; 18)
PSV (м/с)	20	95 (78; 118)** ^{а,б}	26	91 (66; 104)**	9	77 (66; 83)	6	65 (59; 71)
RI	20	0,92 (0,83; 1)	26	1 (0,89; 1)*	9	0,9 (0,83; 1)	6	1 (0,8; 1)
Парадоксальная реакция (сужение сосуда в ответ на одну из проб или обе пробы)								
$\Delta D^{III} \%$	6	-6 (-6; 0)**	7	-1 (-16; 6)	3	-17 (-19; 0)	4	2 (0; 9)
$\Delta D^{NO} \%$	5	10 (3; 14) ^а	6	-2 (-8; 3) ^а	3	7 (0; 28)	4	-2 (-5; 8)
HC	6	33 (26; 39)**	7	19 (10; 41)	3	33 (11; 40)*	4	8 (7; 12)
EVD	6	12 (0; 17)*	7	13 (0; 21)**	3	4 (0; 20)*	4	0 (0; 0)
PSV	6	93 (75; 115) ^{а,б}	7	84 (44; 113)	3	63 (61; 71)	4	51 (46; 71)
RI	6	0,9 (0,82; 1)*	7	0,89 (0,75; 1)**	3	0,95 (0,7; 1)*	4	1 (1; 1)

Примечания: непарный тест Манна-Уитни * - $p < 0,1$; ** - $p < 0,05$; ■ - $p > 0,95$ (в сравнении с группой контроля); ▲ - $p > 0,95$ (в сравнении с группой компенсации); Δ - $p < 0,1$; ΔΔ - $p < 0,05$; ▲ - $p > 0,95$ (в сравнении с группой после операции); • - $p < 0,1$; •• - $p < 0,05$; ••• - $p < 0,01$; •••• - $p < 0,01$ (в сравнении с показателем той же группы при парадоксальной вазоконстрикции).

Таблица 1

Характер зависимости между исследованными показателями у больных токсическим зобом

	ВЩЖ	Возраст	ΔD^{NO}	ΔD^{III}	$T^4_{св}$	ТТГ	PSV	EVD	HC	ΔNO
ΔD^{NO}	-	-0,37**	-	-	-	-	-	-	-	-
ΔD^{III}	-	-	0,58	-	-	-	-	-	-	-
ТТГ	-	-	-	0,29*	-0,54	-	-	-	-	-
PSV	-	-0,29*	-	-	-	-	-	-	-	-
EVD	-	-	-	-	0,44	-	0,29*	-	-	-
HC	-	-0,28*	-	-	0,37**	-0,40**	0,60	0,60	-	-
RI	-	-	-	-	-0,42**	-	-	-0,91	-0,61	-
ΔNO	-	-	-0,47*	-	-	-	-	-	-	-
$\Delta Э$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,75*
$\Delta ПЦ$	0,69**	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания: коэффициенты корреляции Спирмена * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; • - $p < 0,001$.

зависимость между ΔD^{NO} и ΔNO . Эта зависимость основана на том, что величина ΔD^{NO} составила 19 (15; 25)% и 11 (5; 14)% (Mann-Whitney U-Test; $p = 0,027$) при $\Delta NO < 50\%$ и $> 50\%$ соответственно (Mann-Whitney U-Test, $p = 0,027$). Кроме того, когда выявлялось снижение $\Delta D^{NO} < 15\%$, зависимость между ΔD^{NO} и ΔNO становилась линейной ($r = -0,72$; $p = 0,02$). Была также выявлена тесная положительная линейная зависимость между ΔNO и $\Delta Э$ ($r = 0,78$; $p = 0,01$).

При ТЗ выявлена непараметрическая зависимость между ΔD^{III} и ΔD^{NO} ($R = 0,58$; $p = 0,0000$). Согласованности изменения ΔD^{NO} и HC, HC и ΔD^{III} при ТЗ не выявлено ($p > 0,1$). Выявленная зависимость подтверждена в сравнительном анализе (табл. 2).

Таблица 2

ЭЗВД при различных показателях ΔD^{NO} в зависимости от тиреоидного статуса

Тиреоидная функция	$\Delta D^{NO} \geq 15\%$		$\Delta D^{NO} < 15\%$		p^*
	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	
ДКТТ	11	17 (14; 23)	12	2 (-3; 6)	0,005
ККТТ	14	21 (11; 29)	14	5 (1; 8)	0,002
ПОГТ	9	6 (6; 12)	3	0 (-17; 1)	0,052
ГС	4	10 (5; 12)	6	4 (3; 14)	0,91

Примечание: * - критерий Манна-Уитни; ° - $p < 0,05$ (в сравнении с контролем).

Как при токсическом зобе, так и в группе сравнения,

не была статистически значимо связана с тиреоидной функцией ($p > 0,1$).

Основные показатели сосудистой реактивности в зависимости от тиреоидной функции, напряжения сдвига на эндотелий и направленности вазомоторной реакции представлены в таблице 3.

При токсическом зобе парадоксальная вазоконстрикция оказалась связана с более высоким уровнем эндотелина-1, определяемым в крови до проведения проб. При парадоксальной вазоконстрикции он составил 0,48 (0,37; 0,41), при дилатации 0,29 (0,16; 0,36) ($p = 0,05$) (рис. 1).

Фактором, имеющим статистически значимые различия при наличии парадоксальной реакции при токсическом

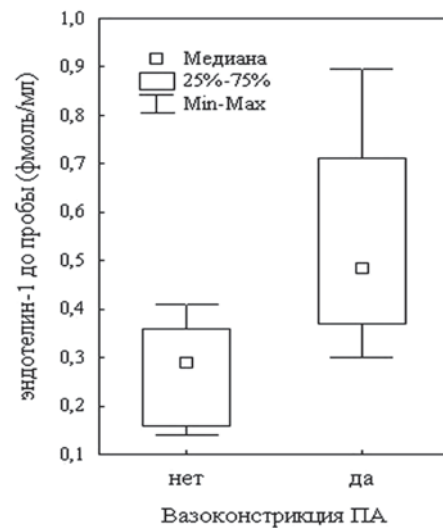


Рис. 1. Характер вазомоторной реакции в зависимости от уровня эндотелина-1 в крови больных ТЗ.

зобе, оказался уровень ТТГ. Так при парадоксальной реакции его значение составило 0,01 (0,007; 0,02), в то время как при вазодилатации 0,08 (0,03; 0,53) ($p = 0,003$;