

Роль дефицита микроэлементов в развитии поражения сердца при болезни Грейвса

Л. В. Квиткова, д.м.н., проф., кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии¹

Д. С. Виниченко, врач-эндокринолог²

С. А. Смакотина, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

²ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница имени С. В. Беляева», г. Кемерово

Role of micronutrient deficiency in development of heart disease in Graves' disease

L. V. Kvítikova, D. S. Vinichenko, S. A. Smakotina

Kemerovo State Medical University, Kuzbass Clinical Hospital n.a. S. V. Belyaev; Kemerovo, Russia

Резюме

Цель. Оценить вклад нарушения обеспечения организма цинком, селеном и медью в развитии сердечно-сосудистых осложнений при болезни Грейвса. **Методы.** В исследование включено 113 женщин 25–60 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» (БГ): 54,0% (n = 61) со средней степенью тяжести тиреотоксикоза, 46,0% (n = 52) – с тяжелой. Длительность заболевания – 1–5 лет. В контрольную группу вошли 37 женщин 25–60 лет без патологии щитовидной железы и сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов оценены: в крови – уровень тиреотропного гормона, свободного тироксина, концентрация антител к рецептору тиреотропного гормона; в волосах – концентрация цинка, селена, меди; результаты ультразвукового исследования щитовидной железы, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии. **Результаты.** При фибрилляции предсердий (ФП) был выявлен дефицит селена в 70,9% случаев (n = 22), цинка – в 77,4% (n = 24), меди – в 67,7% (n = 21) случаев, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) – дефицит селена выявлен в 76,9% (n = 40), цинка – в 82,7% (n = 43), меди – в 76,9% (n = 40) случаев. В группе контроля дефицит селена выявлен в 15,5% (n = 6) (p = 0,01), дефицит цинка – в 27,0% (n = 10) (p = 0,01), дефицит меди – в 10,8% (n = 4) (p = 0,01) случаев. С помощью логистической регрессии составлены диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах, учитывающая уровни селена, цинка, меди в волосах. Таблицу целесообразно использовать у всех больных с БГ для определения степени риска ХСН. При среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения БГ рекомендовано включать препараты селена, цинка, меди. **Заключение.** Полученные результаты показывают, что дефицит указанных микроэлементов повышает вероятность тяжелого течения БГ, развития сердечно-сосудистых осложнений, нуждается в диагностике и коррекции.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, поражение сердца, дефицит микроэлементов.

Summary

Purpose. To assess the contribution of impaired supply of the body with zinc, selenium and copper to the development of cardiovascular complications in patients with Graves' disease (HD). **Methods.** The study included 113 women aged 25–60 years with a diagnosis of HD: 54.0% (n = 61) with moderate thyrotoxicosis, 46.0% (n = 52) with severe. The duration of the disease is 1–5 years. The control group consisted of 37 women 25–60 years old without thyroid pathology and cardiovascular complications (CVC). All patients were assessed: in the blood – the level of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, the concentration of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor; in the hair – the concentration of zinc, selenium, copper; results of ultrasound examination of the thyroid gland, echocardiography, 24-hour monitoring of electrocardiography. **Results.** Selenium deficiency was found in AF in 70.9% of cases (n = 22), zinc in 77.4% (n = 24), copper in 67.7% (n = 21) of cases, in CHF, selenium deficiency in 76.9% (n = 40), zinc – 82.7% (n = 43), copper – 76.9% (n = 40). In the control group, selenium deficiency was detected in 15.5% (n = 6) (p = 0.01), zinc deficiency – in 27.0% (n = 10) (p = .01), copper deficiency – in 10.8% (n = 4) (p = 0.01) cases. Using logistic regression, a diagnostic model and a table of CHF risk factors in points were compiled, taking into account the levels of selenium, zinc, copper in the hair. It is advisable to use the table in all patients with HD to determine the degree of risk of CHF; with an average and high risk of developing CHF, it is recommended to include preparations of selenium, zinc, copper in the treatment regimen for HD. **Conclusion.** The results obtained show that the deficiency of these microelements increases the likelihood of a severe course of HD, the development of CVO, and requires diagnosis and correction.

Key words: graves' disease, heart damage, micronutrient deficiency.

Патология сердца при тиреотоксикозе нередко является ведущей в клинике заболевания и часто приводит к утрате трудоспособности. Так, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) осложняет течение болезни Грейвса (БГ) в 12–68% случаев [1], фибрилляция предсердий (ФП) – в 5–22% случаев [2]. Необратимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) возникают при длительном течении тиреотоксикоза, поздней диагностике, несвоевременно назначенной адекватной тиреостатической терапии [3]. В последние годы появились сведения о роли дисбаланса в организме макро- и микроэлементов в этиологии БГ: цинка, селена, меди, магния, железа и других [4, 5]. Данные микроэлементы необходимы для функционирования всех систем организ-

ма [6]. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о роли нарушенного микроэлементного состава организма в развитии ФП, ХСН, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) у больных с нормальной функцией щитовидной железы (ЩЖ) [7]. Однако вопрос о содержании селена, цинка, меди в организме больных БГ с тиреотоксической кардиомиопатией остается открытым. Не установлен характер связи между уровнем микроэлементов и состоянием ССС при тиреотоксикозе. Решению этих вопросов посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: оценить вклад нарушения обеспечения организма цинком, селеном и медью в развитии сердечно-сосудистых осложнений при БГ.

Материалы и методы

Исследование было контролируемым рандомизированным одномоментным. Обследованы 113 женщин с диагнозом БГ, которые поступили на оперативное лечение в отделение эндокринной хирургии Кемеровской областной клинической больницы имени С. В. Беляева (г. Кемерово).

Критериями включения в исследование были женский пол; возраст старше 25, но младше 60 лет; наличие БГ с тиреотоксикозом тяжелой и средней степени тяжести (согласно критериям РАЭ), концентрация свободного Т4 $\leq 22,0$ пмоль/л; уровень АТ к рТТГ $> 1,0$ МЕ/л; объем ЩЖ, по данным УЗИ, ≥ 18 см³; рецидивирующее течение тиреотоксикоза (два и более рецидива на фоне стандартной тиреостатической терапии тиамазолом). Критериями исключения были мужской пол; пожилой и старческий возраст (60 лет и старше); впервые выявленная БГ; уровень свободного Т4 $\geq 22,0$ пмоль/л; уровень АТ к рТТГ $\leq 1,0$ МЕ/л; объем ЩЖ, по данным УЗИ, < 18 см³, наличие сердечно-сосудистой патологии, развившейся в период, предшествующий дебюту БГ: ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости, ХСН, а также проведение химической окраски волос в последние 2 месяца, курение.

Диагноз БГ установлен и подтвержден в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) 2014 года [8]. Диагноз ХСН установлен и подтвержден в соответствии с национальными рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества [9].

В качестве контроля обследованы 37 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний и патологии ЩЖ. Пациенток разделили на группы в соответствии с тяжестью БГ: 1-я группа – 61 пациентка со средней степенью тяжести БГ; 2-я группа – 52 пациентки с тяжелым течением БГ. Для оценки возможного влияния возраста на исследуемые параметры в каждой группе были выделены две подгруппы: молодой возраст – 25–44 года ($n = 55$), средний возраст – 45–60 лет ($n = 58$) (классификация ВОЗ, 2012) [10].

У всех пациентов были собраны жалобы, данные анамнеза, показатели физикального обследования. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (Т4_{св.}), антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ); уровни цинка, меди, селена в волосах определяли методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии. Информативность исследования волос по сравнению с использованием других биосубстратов (кровь, моча) определяется следующими положениями: уровень химических элементов в волосах не подвергается суточным колебаниям, связанным с текущим поступлением макро- и микроэлементов с пищей, как это наблюдается в крови и моче; содержание химических элементов в волосах отражает их ретроспективное потребление, соизмеримое со скоростью роста и длиной волос, что позволяет дать характеристику общего элементного статуса организма, формирующегося в течение значительного временного промежутка (месяцы, годы); макро- и микроэлементы концентрируются в волосах, что обеспечивает большую надежность исследования

их следовых количеств в организме; содержание макро- и микроэлементов в волосах не изменяется при длительном хранении; между концентрацией макро- и микроэлементов в волосах и содержанием в плазме крови существует прямая взаимосвязь. Всем пациенткам выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ на аппарате Mindray DC-3. Записана электрокардиограмма в покое в 12 отведениях на аппарате Schiller Cardiovit AT-1. Показатели эхокардиографии (Эхо-КГ) взяты из амбулаторных карт пациентов. Для диагностики функционального состояния, определения функционального класса (ФК) у больных ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы. Масса миокарда вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастерального доступа. Оценка массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводилась согласно рекомендациям ASE-2005 [11]. $ММЛЖ = 0,8 \times M0 + 0,6$, (1) где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; $M0 = 1,04(\{ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ\}^3) - \{КДРЛЖ\}^3$, где 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка (диаметр ЛЖ).

Полученные данные проанализированы с использованием программы Statistica 6.1.

Результаты исследования

На момент поступления в клинику на оперативное лечение все обследованные пациенты находились в состоянии субклинического тиреотоксикоза, достигнутого стандартной тиреостатической терапией тиамазолом (табл. 1). Отличий в значениях ТТГ и Т4_{св.} у пациентов разного возраста и тяжести тиреотоксикоза не установлено. Тогда как в момент постановки диагноза БГ у молодых пациентов обеих групп показатели ТТГ были ниже, а Т4_{св.} – выше, чем у пациентов среднего возраста. Объем ЩЖ у лиц молодого возраста при разной тяжести БГ был также выше, чем у лиц среднего возраста, вероятно, из-за более высокого титра АТ к рТТГ.

Данные копий сведений из амбулаторных карт, историй болезни свидетельствовали, что до дебюта БГ 15,3% ($n = 8$) обследованных пациенток с тяжелым тиреотоксикозом имели ГБ II стадии, из них: I степени – 3,8% ($n = 2$), II степени – 11,5% ($n = 6$). У пациентов со средней степенью тиреотоксикоза ГБ в анамнезе не было (табл. 2). Во время декомпенсации БГ АГ симптоматическая тиреотоксического генеза выявлена у 34,6% ($n = 18$) пациентов тяжелой степени тиреотоксикоза: АГ I степени – у 15,3% ($n = 8$), АГ II степени – у 19,3% ($n = 10$). Среди больных со средней степенью тиреотоксикоза симптоматическая АГ диагностирована у 18,0% ($n = 11$): АГ I степени – у 9,8% ($n = 6$), АГ II степени – у 8,2% ($n = 5$). По поводу АГ проводилась стандартная антигипертензивная терапия: в структуре препаратов β -АБ – 50%. Присоединение тиреотоксикоза повлекло увеличение степени ГБ у 11,5% ($n = 6$) пациентов с тяжелой степенью тиреотоксикоза и интенсификации антигипертензивной терапии. При достижении эутиреоза градация АГ по степеням не отличалась от таковой до развития тиреотоксикоза.

Таблица 1

Характеристика функциональных показателей, размеров щитовидной железы, уровня антител к рецептору ТГ у больных с болезнью Грейвса в зависимости от степени тяжести в различных возрастных периодах и контрольной группе

Показатели	Контрольная группа (n = 37)	1-я группа Средняя степень БГ (n = 61)		2-я группа Тяжелая степень БГ (n = 52)	
		Молодой возраст – 25–44 года (n = 30)	Средний возраст – 45– 60 лет (n = 31)	Молодой возраст – 25–44 года (n = 25)	Средний возраст – 45–60 лет (n = 27)
На момент исследования					
ТТГ, мЕд/л	1,68 (1,20; 1,0)	0,06 ^a (0,03; 0,10)	0,08 ^a (0,05; 0,15)	0,05 ^a (0,03; 0,14)	0,08 ^a (0,05; 0,10)
T _{св.} , пмоль/л	18,0 (16,3; 20,0)	19,0 (16,0; 21,0)	19,0 (16,0; 20,0)	18,0 (16,5; 19,0)	19,0 (17,5; 20,0)
АТ к рТТГ, МЕ/л	0,0 (0,0; 0,08)	11,0 ^a (9,0; 14,5)	9,0 ^{ab} (6,0; 11,0)	22,0 ^{abc} (17,0; 25,5)	11,0 ^{abd} (8,0; 19,0)
Объем ЩЖ, (V _{сум.}), см ³	12,0 (11,0; 16,0)	32,0 ^a (25,0; 37,7)	29,0 ^{ab} (23,0; 31,2)	36,0 ^{ac} (29,5; 42,0)	28,0 ^{abd} (22,0; 38,5)
В момент постановки диагноза					
ТТГ, мЕд/л	–	0,005 ^{ae} (0,003; 0,010)	0,010 ^{abf} (0,009; 0,020)	0,0014 ^{ace} (0,0007; 0,0030)	0,003 ^{abdf} (0,001; 0,005)
T _{св.} , пмоль/л	–	36,5 ^{ae} (32,0; 42,0)	31,0 ^{abf} (29,0; 32,0)	40,0 ^{ace} (32,0; 46,0)	37,0 ^{abdf} (32,0; 44,0)
АТ к рТТГ, МЕ/л	–	13,0 ^{ae} (11,0; 16,0)	11,0 ^{abf} (7,0; 13,0)	23,0 ^{ace} (18,0; 26,5)	16,0 ^{abdf} (12,0; 22,0)
Объем ЩЖ, (V _{сум.}), см ³	–	30,0 ^a (24,0; 37,0)	27,5 ^{ab} (22,5; 30,0)	35,0 ^{ac} (29,5; 41,0)	27 ^{abd} (22,0; 37,0)

Примечание: U – значимый критерий Манна-Уитни; ^a – p < 0,05 с группой контроля, ^b – p < 0,05 между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы, ^c – p < 0,05 между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения БГ, ^d – p < 0,05 между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения БГ.

В ходе исследования установлено, что все больные с тяжелой степенью БГ при декомпенсации тиреотоксикоза имели ХСН: ХСН I функционального класса (ФК) (классификация NYHA, 1964 [9]) зарегистрирована у 17,3 % (n = 9) обследованных, ХСН II ФК – у 75,0 % (n = 39), ХСН III ФК – у 7,7 % (n = 4) (p₁₋₂ = 0,02, p₁₋₃ = 0,59, p₂₋₃ = 0,03). Проводимая тиреостатическая и кардиопротективная терапия способствовала снижению ФК ХСН. Так, в момент госпитализации в хирургический стационар ХСН I ФК зарегистрирована у 13,5 % (n = 7) пациентов, ХСН II ФК – у 55,8 % (n = 29) (p = 0,01), ХСН III и IV ФК выявлено не было.

Результаты копирования сведений из историй болезни и амбулаторных карт указывали на отсутствие нарушений ритма и сократительной функции сердца до дебюта БГ у об-

следованных пациентов. В период декомпенсации тяжелого тиреотоксикоза у 59,6 % (n = 31) пациентов регистрировалась ФП: у 19,2 % (n = 10) – персистирующей формы, у 40,4 % (n = 21) – пароксизмальной (p = 0,01). У остальных пациентов – 40,4 % (n = 21) – сохранялся синусовый ритм. При декомпенсации БГ ФП имели все больные с ХСН среднего возраста – 100,0 % (n = 27) и 16,0 % (n = 4) молодого возраста с ХСН. На фоне лечения тиреостатиками пароксизмальная и персистирующая формы ФП были купированы у всех пациентов, что подтверждало ее тиреогенный характер.

Согласно полученным данным, у пациентов со средней степенью тиреотоксикоза все показатели Эхо-КГ как при декомпенсации тиреотоксикоза, так и после терапии тиреостатиками не отличались от группы контроля (p < 0,05) (табл. 3). Тогда как при тяжелом тиреотоксикозе уве-

Таблица 2

Структура патологии сердечно-сосудистой системы у больных с тяжелой и средней степенью тяжести болезни Грейвса

Показатели	1-я группа Средняя степень тяжести БГ (n = 61)			2-я группа Тяжелая степень БГ (n = 52)		
	В анамнезе	Декомпенсация БГ	Клинический эутиреоз	В анамнезе	Декомпенсация БГ	Клинический эутиреоз
Стенокардия напряжения (I–IV ФК)	–	–	–	–	–	–
Постоянная форма ФП	–	–	–	–	–	–
Персистирующая форма ФП	–	–	–	–	19,2 % (n = 10)	–
Пароксизмальная форма ФП	–	–	–	–	40,4 % (n = 21)	–
ХСН I–IV ФК	–	–	–	–	100,0 % (n = 52)	69,3 % (n = 36)
ХСН I ФК	–	–	–	–	17,3 % (n = 9)	13,5 % (n = 7)
ХСН II ФК	–	–	–	–	75,0 % (n = 39)	55,8 % (n = 29)
ХСН III ФК	–	–	–	–	7,7 % (n = 4)	–
ХСН IV ФК	–	–	–	–	–	–
ГБ	–	–	–	15,3 % (n = 8)	15,3 % (n = 8)	15,3 % (n = 8)
Симптоматическая АГ	–	18,0 % (n = 11)	–	–	34,6 % (n = 18)	–
ФП + ХСН	–	–	–	–	59,6 % (n = 31)	–

Примечание: U – значимый критерий Манна-Уитни; ^a – p < 0,05 с группой контроля, ^b – p < 0,05 между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы, ^c – p < 0,05 между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения БГ, ^d – p < 0,05 между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения БГ, ^e – p < 0,05 у пациентов 25–44 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ, ^f – p < 0,05 у пациентов 45–60 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ.

Таблица 3
Показатели эхокардиографии у пациентов с болезнью Грейвса

Показатели	Группа контроля (n = 37)	1-я группа Средняя степень БГ (n = 61)		2-я группа Тяжелая степень БГ (n = 52)		Тяжелая степень БГ (ХСН + ФП) (n = 31)		Тяжелая степень БГ с ХСН, без ФП (n = 21)
		Молодой возраст – 25– 44 года (n = 30) 1-я группа	Средний возраст – 45– 60 лет (n = 31) 2-я группа	Молодой возраст – 25– 44 года (n = 25) 3-я группа	Средний возраст – 45– 60 лет (n = 27) 4-я группа	Молодой возраст – 25– 44 года (n = 4)	Средний возраст – 45– 60 лет (n = 27)	Молодой возраст – 25– 44 года (n = 21)
		При декомпенсации БГ						
ЛП (см)	3,6 [2,4; 3,3]	3,6 ^a [2,8; 3,4]	3,50 ^a [3,30; 3,75]	4,2 ^{abce} [3,8; 4,4]	4,4 ^{abdf} [3,9; 4,7]	4,2 [3,8; 4,4]	4,4 [3,9; 4,7]	4,2 [3,8; 4,4]
КСР ЛЖ, см	3,0 [2,9; 3,1]	3,0 [2,9; 3,2]	3,2 [2,9; 3,3]	3,4 [3,0; 3,8]	3,4 [3,4; 3,8]	3,4 [3,0; 3,8]	3,4 [3,4; 3,8]	3,4 [3,0; 3,8]
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,5; 5,0]	4,85 [4,70; 5,00]	4,9 [4,5; 5,2]	5,4 ^{abc} [4,7; 5,4]	5,5 ^{abd} [5,3; 5,5]	5,4 [4,7; 5,4]	5,5 [5,3; 5,5]	5,4 [4,7; 5,4]
КСО ЛЖ, мл	45,0 [32,2; 40,9]	46,6 [32,2; 40,9]	45,90 [32,20; 43,17]	46,1 [45,0; 48,0]	48,6 [46,4; 49,0]	46,1 [45,0; 48,0]	48,6 [46,4; 49,0]	46,1 [45,0; 48,0]
КДО ЛЖ, мл	117,0 [96,0; 105,0]	115,0 [99,0; 108,0]	110,0 [92,0; 105,0]	141,0 ^{abc} [110,0; 150,0]	153,0 ^{abd} [129,0; 161,0]	141,0 [110,0; 150,0]	153,0 [129,0; 161,0]	141,0* [110,0; 150,0]
ТЗСЛЖ, см	0,8 [0,7; 0,9]	0,85 [0,80; 0,90]	0,8 [0,8; 1,0]	1,0 ^{ac} [0,8; 1,0]	1,0 ^{ad} [1,0; 1,1]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0* [0,8; 1,0]
ФВ, %	69,0 [65,0; 72,0]	68,0 [65,0; 69,0]	69,0 [64,0; 67,0]	66,0 [59,0; 66,0]	66,0 [53,0; 67,0]	65,0 [64,0; 67,0]	66,0 [53,0; 67,0]	62,0 [53,0; 64,0]
ММ ЛЖ	130,0 [120,0; 140,0]	139,0 [132,0; 157,0]	141,0 [114,0; 169,0]	206,0 ^{abc} [122,0; 220,0]	226,0 ^{abd} [187,0; 241,0]	206,0 [122,0; 220,0]	226,0 [187,0; 241,0]	206,0 [122,0; 220,0]
ПЖ, см	2,0 [1,9; 2,4]	2,1 [1,9; 2,3]	2,0 [2,0; 2,5]	1,9 [1,6; 2,8]	2,2 [1,9; 2,7]	2,2 [2,2; 2,5]	2,2 [1,9; 2,7]	1,9 [1,6; 2,8]
МЖП, см	0,8 [0,7; 0,9]	0,85 [0,80; 0,90]	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 ^a [0,8; 1,1]	1,1 ^{ad} [0,9; 1,1]	1,0 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,1]	1,0 [0,8; 1,1]
УО	72,0 [69,0; 78,0]	73,0 [70,0; 77,0]	71,8 [60,0; 86,0]	83,2 [67,0; 118,0]	84,0 [68,0; 85,0]	83,0 [67,0; 83,0]	84,0 [68,0; 85,0]	83,0 [67,0; 83,0]
ПП	3,5 [3,9; 4,0]* 3,2 [3,2; 3,3]	3,9 [3,9; 4,0]* 3,2 [3,2; 3,3]	3,9 [3,9; 4,0]* 3,2 [3,2; 3,3]	4,2 ^{abce} [4,6; 5,0]* 3,6 [3,5; 4,1]	4,5 ^{abdf} [4,7; 5,4]* 4,0 [3,3; 4,9]	4,2 ^{abce} [4,6; 5,0]* 3,6 [3,5; 4,1]	4,5 ^{abdf} [4,7; 5,4]* 4,0 [3,3; 4,9]	4,2 ^{abce} [4,6; 5,0]* 3,6 [3,5; 4,1]
На момент исследования (при поступлении на оперативное лечение БГ)								
ЛП, см	3,6 [2,4; 3,3]	3,6 [2,8; 3,4]	3,50 [3,30; 3,75]	3,8 ^{be} [3,7; 3,8]	4,4 ^{abf} [3,9; 4,7]	3,8 [3,7; 3,8]	4,4 [3,9; 4,7]	3,8 [3,7; 3,8]
КСР ЛЖ, см	3,0 [2,9; 3,1]	3,0 [2,9; 3,2]	3,2 [2,9; 3,3]	3,4 [3,0; 3,8]	3,4 [3,4; 3,8]	3,4 [3,0; 3,8]	3,4 [3,4; 3,8]	3,4 [3,0; 3,8]
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,5; 5,0]	4,85 [4,70; 5,00]	4,9 [4,5; 5,2]	5,3 ^{ac} [4,7; 5,4]	5,5 ^{ad} [5,3; 5,5]	5,3 [4,7; 5,4]	5,5 [5,3; 5,5]	5,3 [4,7; 5,4]
КСО ЛЖ, мл	45,0 [32,2; 40,9]	46,6 [32,2; 40,9]	45,90 [32,20; 43,17]	46,1 [45,0; 48,0]	48,6 [46,4; 49,0]	46,1 [45,0; 48,0]	48,6 [46,4; 49,0]	46,1 [45,0; 48,0]
КДО ЛЖ, мл	117,0 [96,0; 105,0]	115,0 [99,0; 108,0]	110,0 [92,0; 105,0]	120,0 ^{abce} [110,0; 130,0]	145,0 ^{abd} [129,0; 161,0]	120,0 [110,0; 150,0]	145,0 [129,0; 161,0]	120,0 [110,0; 140,0]
ТЗСЛЖ, см	0,8 [0,7; 0,9]	0,85 [0,80; 0,90]	0,8 [0,8; 1,0]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,8; 1,0]
ФВ, %	69,0 [65,0; 72,0]	68,0 [65,0; 69,0]	69,0 [64,0; 67,0]	66,0 [59,0; 66,0]	66,0 [53,0; 67,0]	65,0 [64,0; 67,0]	66,0 [53,0; 67,0]	62,0 [53,0; 64,0]
ММ ЛЖ	130,0 [120,0; 140,0]	139,0 [132,0; 157,0]	141,0 [114,0; 169,0]	180,0 ^{abce} [122,0; 220,0]	226,0 ^{abd} [187,0; 241,0]	180,0 ^{abce} [122,0; 220,0]	226,0 [187,0; 241,0]	180,0 ^{abce} [122,0; 220,0]
ПЖ, см	2,0 [1,9; 2,4]	2,1 [1,9; 2,3]	2,0 [2,0; 2,5]	1,9 [1,6; 2,8]	2,2 [1,9; 2,7]	2,2 [2,2; 2,5]	2,2 [1,9; 2,7]	1,9 [1,6; 2,8]
МЖП, см	0,8 [0,7; 0,9]	0,85 [0,80; 0,90]	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 ^a [0,8; 1,1]	1,1 ^a [0,9; 1,1]	1,0 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,1]	1,0 [0,8; 1,1]
УО	72,0 [69,0; 78,0]	73,0 [70,0; 77,0]	71,8 [60,0; 86,0]	83,2 [67,0; 118,0]	84,0 [68,0; 85,0]	83,0 [67,0; 83,0]	84,0 [68,0; 85,0]	83,0 [67,0; 83,0]
ПП	3,5 [3,9; 4,0]* 3,2 [3,2; 3,3]	3,9 [3,9; 4,0]* 3,2 [3,2; 3,3]	3,9 [3,9; 4,0]* 3,2 [3,2; 3,3]	4,0 ^{abce} [4,6; 4,8]* 3,6 [3,5; 4,1]	4,5 ^{abd} [4,7; 4,8]* 4,0 [3,3; 4,6]	4,0 [4,6; 5,0]* 3,6 [3,5; 4,1]	4,5 ^{abd} [4,7; 4,8]* 4,0 [3,3; 4,6]	4,0 [4,6; 5,0]* 3,6 [3,5; 4,1]

Примечание: U – значимый критерий Манна-Уитни; ^a – $p < 0,05$ с группой контроля, ^b – $p < 0,05$ между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы, ^c – $p < 0,05$ между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения БГ, ^d – $p < 0,05$ между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения БГ, ^e – $p < 0,05$ у пациентов 25–44 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ, ^f – $p < 0,05$ у пациентов 45–60 лет между показателями на момент исследования и в момент постановки диагноза в зависимости от тяжести течения БГ.

личение размеров ЛП зарегистрировано у лиц молодого возраста – в 72,0% случаев ($n = 18$) ($p < 0,05$), а среднего возраста – в 100,0% случаев ($n = 27$) ($p < 0,05$). Более того, у значительной части пациентов с тяжелым тиреотоксикозом также отмечалась дилатация полости и левого желудочка, об этом свидетельствовало увеличение КДР ЛЖ и КДО ЛЖ: у лиц молодого возраста в 16,0% ($n = 4$) ($p < 0,05$) случаев. У лиц среднего возраста увеличение КДР ЛЖ и КДО ЛЖ регистрировалось в 92,5% ($n = 25$), и 100,0% ($n = 27$) ($p < 0,05$) случаев. Размеры ПП у больных с тяжелым тиреотоксикозом также превышали результаты контроля и результаты пациентов со средней степенью: в молодом возрасте – у 16,0% ($n = 4$), в среднем возрасте – в 74,0% ($n = 20$) ($p < 0,05$) случаев. При анализе показателей КСО ЛЖ, КСР ЛЖ показателей диастолической дисфункции значительных изменений не выявлено ($p < 0,05$).

Повторные исследования, Эхо-КГ в эутиреоидном состоянии показали, что у части пациентов с тяжелым тиреотоксикозом увеличение КДР ЛЖ сохраняется: у лиц молодого возраста – у 8,0% ($n = 2$), в среднем возрасте – в 74,0% ($n = 20$) случаев ($p < 0,05$), КДО ЛЖ у лиц молодого возраста – 8,0% ($n = 2$), у лиц среднего возраста – 74,0% ($n = 20$) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о неполном регрессе изменений. В эутиреозе остались изменения ЛП, ПП: так, дилатация ЛП выявлена у лиц молодого в 36,0% ($n = 9$) и среднего возраста – в 100,0% ($n = 27$) случаев, а дилатация ПП – у молодого в 8,0% ($n = 2$), среднего возраста – в 60,0% ($n = 16$) случаев ($p < 0,05$).

Далее были проанализированы корреляционные взаимосвязи концентрации тиреоидных гормонов и показателями Эхо-КГ (табл. 4). Были выявлены корреляционные связи между показателями, что подтверждает

Таблица 4
Корреляционные связи между гормонами щитовидной железы, антителами к рецепторам тиреотропного гормона и значениями Эхо-КГ

Показатели	1-я группа Средняя степень тяжести БГ (n = 61)		2-я группа Тяжелая степень БГ (n = 52)	
	Молодой возраст (n = 30)	Средний возраст (n = 31)	Молодой возраст (n = 25)	Средний возраст (n = 27)
ТТГ – ФВ	r = 0,10 p = 0,54	r = 0,21 p = 0,61	r = –0,42* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
ТТГ – ТЗС ЛЖ	r = 0,20 p = 0,70	r = 0,03 p = 0,80	r = –0,40* p = 0,01	r = –0,38* p = 0,01
ТТГ – КДО ЛЖ	r = –0,14 p = 0,80	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,50* p = 0,01	r = –0,42* p = 0,01
ТТГ – ЛП	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,001 p = 0,91	r = –0,39* p = 0,01	r = –0,40* p = 0,01
ТТГ – КДР ЛЖ	r = –0,14 p = 0,60	r = –0,09 p = 0,89	r = –0,41* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
T ₄ св. – ФВ	r = 0,001 p = 0,91	r = 0,01 p = 0,87	r = –0,38* p = 0,01	r = –0,40* p = 0,01
T ₄ св. – ТЗС ЛЖ	r = –0,14 p = 0,80	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,50* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
T ₄ св. – КДО ЛЖ	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,001 p = 0,91	r = –0,47* p = 0,01	r = –0,38* p = 0,01
T ₄ св. – ЛП	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,001 p = 0,90	r = –0,50* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
T ₄ св. – КДР ЛЖ	r = –0,001 p = 0,51	r = –0,005 p = 0,80	r = –0,45* p = 0,01	r = –0,42* p = 0,01
АТ к рТТГ – ФВ	r = –0,11 p = 0,80	r = –0,10 p = 0,90	r = –0,45* p = 0,01	r = –0,37* p = 0,01
АТ к рТТГ – ТЗС ЛЖ	r = –0,14 p = 0,60	r = –0,09 p = 0,89	r = –0,46* p = 0,01	r = –0,41* p = 0,01
АТ к рТТГ – КДО ЛЖ	r = –0,11 p = 0,72	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,43* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
АТ к рТТГ – ЛП	r = –0,06 p = 0,65	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,44* p = 0,01	r = –0,40* p = 0,01
АТ к рТТГ – КДР ЛЖ	r = 0,01 p = 0,66	r = –0,14 p = 0,60	r = –0,34* p = 0,01	r = –0,41* p = 0,01

данные литературы о том, что возможными причинами увеличения массы миокарда при гиперфункции ЩЖ следует считать непосредственное действие тиреоидных гормонов на миокард и активацию симпатoadренальной системы с увеличением ЧСС, ОЦК и снижение периферического сопротивления сосудов [12].

В ходе дальнейшего исследования мы предположили, что наряду с избытком тиреоидных гормонов причинами развития тиреотоксической кардиомиопатии может быть нарушение микроэлементного обмена. Так, среди больных с ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9% (n = 22), дефицит цинка – у 77,4% (n = 24), дефицит меди – у 67,7% (n = 21) пациентов, при ХСН дефицит селена встречался у 76,9% (n = 40), дефицит цинка – у 82,7% (n = 43), дефицит меди – у 76,9% (n = 40) пациентов. У больных с тяжелой степенью БГ выявлены корреляционные связи между большинством показателей Эхо-КГ и содержанием селена, цинка и меди (табл. 5).

Для сравнительной оценки взаимной сопряженности показателей ХСН и установленных в момент постановки диагноза БГ значений гормонального профиля (ТТГ, T₄св., АТ к рТТГ, меди, селена, цинка в волосах, объема ЩЖ, а также длительности периода, предшествовавшего поста-

Таблица 5
Корреляционные связи между концентрацией микроэлементов и показателями Эхо-КГ у пациентов с БГ при декомпенсации заболевания

Показатели	1-я группа Средняя степень тяжести БГ (n = 61)		2-я группа Тяжелая степень БГ (n = 52)	
	Молодой возраст	Средний возраст	Молодой возраст (n = 25)	Средний возраст (n = 27)
Селен – ФВ	r = 0,10 p = 0,54	r = 0,21 p = 0,61	r = –0,42* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
Селен – ТЗС ЛЖ	r = 0,20 p = 0,70	r = 0,03 p = 0,80	r = –0,40* p = 0,01	r = –0,38* p = 0,01
Селен – КДО ЛЖ	r = –0,14 p = 0,80	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,50* p = 0,01	r = –0,42* p = 0,01
Селен – ЛП	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,001 p = 0,91	r = –0,39* p = 0,01	r = –0,40* p = 0,01
Селен – КДР ЛЖ	r = –0,14 p = 0,60	r = –0,09 p = 0,89	r = –0,41* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
Цинк – ФВ	r = 0,001 p = 0,91	r = 0,01 p = 0,87	r = –0,38* p = 0,01	r = –0,40* p = 0,01
Цинк – ТЗС ЛЖ	r = –0,14 p = 0,80	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,50* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
Цинк – КДО ЛЖ	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,001 p = 0,91	r = –0,47* p = 0,01	r = –0,38* p = 0,01
Цинк – ЛП	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,001 p = 0,90	r = –0,50* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
Цинк – КДР ЛЖ	r = –0,001 p = 0,51	r = –0,005 p = 0,80	r = –0,45* p = 0,01	r = –0,42* p = 0,01
Медь – ФВ	r = –0,11 p = 0,80	r = –0,1 p = 0,90	r = –0,45* p = 0,01	r = –0,37* p = 0,01
Медь – ТЗС ЛЖ	r = –0,14 p = 0,60	r = –0,09 p = 0,89	r = –0,46* p = 0,01	r = –0,41* p = 0,01
Медь – КДО ЛЖ	r = –0,11 p = 0,72	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,43* p = 0,01	r = –0,39* p = 0,01
Медь – ЛП	r = –0,06 p = 0,65	r = –0,11 p = 0,90	r = –0,44* p = 0,01	r = –0,40* p = 0,01
Медь – КДР ЛЖ	r = 0,01 p = 0,66	r = –0,14 p = 0,60	r = –0,34* p = 0,01	r = –0,41* p = 0,01

новке диагноза и началу тиреостатической терапии, использован метод логистической регрессии и ROC-анализа (табл. 6). Для однофакторного анализа были использованы перечисленные показатели.

Результаты исследования продемонстрировали, что среди исследованных параметров наибольшей прогностической значимостью обладали уровень АТ к рТТГ (AUC –0,80; p = 0,01), ТТГ (AUC –0,79; p = 0,01), T₄св. (AUC –0,75; p = 0,01), концентрация в волосах селена (AUC –0,77; p = 0,01), меди (AUC –0,76; p = 0,01), цинка (AUC –0,69; p = 0,01), объем ЩЖ (AUC –0,71; p = 0,01). Таким образом, на возникновение осложнений ССС при БГ оказывает влияние не только высокий уровень тиреоидных гормонов, но и нарушенная обеспеченность организма микроэлементами – медью, селеном, цинком. Согласно уравнениям регрессии, минимальное количество баллов – 8 (12,0%) ассоциировано с отсутствием ХСН, а максимальное – 32 (97,0%) – с наличием ХСН. Значения суммарной балльной оценки выше 16,0 модели (при пороге отсечения, равном 0,5) определяют ХСН. Проведена градация рисков на низкий, средний и высокий. Низкому риску соответствовали 8, среднему – 9–16, высокому – 17–32 балла (табл. 7).

Таблица 6
Отношение шансов, 95%-ный доверительный интервал и площадь под характеристической ROC-кривой при выявлении сердечной недостаточности у пациентов с болезнью Грейвса

Показатель	Прогноз ХСН						
	ОШ	95% ДИ	P	Чувствительность, %	Специфичность, %	χ^2	AUC
АТ к рТТГ, МЕ/л	1,28	1,06–1,92	0,01	89,2	74,5	20,10	0,80
Объем ЩЖ, $V_{\text{сум.}}$, см ³	1,13	1,11–1,43	0,02	56,3	70,8	7,90	0,71
ТТГ, мЕд/л	1,27	0,99–1,39	0,01	57,1	70,8	18,70	0,79
T ₄ _{св.} , пмоль/л	1,24	1,15–1,43	0,02	63,5	60,8	2,29	0,75
Цинк в волосах, мкг/г	1,12	0,96–0,99	0,01	51,9	70,6	9,55	0,69
Период отсутствия лечения, мес.	1,09	1,03–1,15	0,01	80,8	56,9	15,70	0,68
Селен в волосах, мкг/г	1,23	1,12–1,30	0,01	70,1	70,3	19,50	0,77
Медь в волосах, мкг/г	1,22	1,11–1,43	0,01	71,9	70,9	21,50	0,76

Обсуждение

Полученные результаты показали, что поражение сердца при декомпенсированном тиреотоксикозе у больных БГ проявляется преимущественно дилатацией камер сердца при умеренно выраженной гипертрофии. Данные литературы не противоречат полученным результатам и свидетельствуют, что гиперфункция сердца при БГ происходит по типу «перегрузка объемом» [13].

Корреляционный анализ продемонстрировал, что в основе указанных изменений сердца лежит избыточный эффект тиреоидных гормонов, что, в соответствии с данными литературы, сопровождается нарушением энергообразующей функции миокарда [14].

Результаты свидетельствуют о нарушении обеспеченности организма селеном, цинком и медью при БГ, осложненной ХСН, ФП, а также о высокой частоте осложнений со стороны ССС у пациентов с тяжелой степенью этого заболевания. В литературе также имеются указания на отклонения концентрации микроэлементов от нормы у больных с БГ [15]. Большинство больных с тяжелой степенью БГ, особенно молодого возраста, имеют дефицит селена, что, по-видимому, связано с увеличенным расходом микроэлементов на удовлетворение высоких метаболических потребностей и истощением их запасов в условиях повышенного накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16]. Не исключено, что уровень микроэлементов до дебюта БГ может повлиять на активность антиоксидантных ферментов. Так, при дефиците селена снижается активность глутатиопероксидазы. Согласно литературным данным, активность глутатиопероксидазы, тиоредоксинредуктазы, супероксиддисмутазы у молодых выше, чем у лиц пожилого возраста – вероятно, растрачивание микроэлементов у молодых более активное и быстрое, чем у пожилых [17]. У пациентов с тяжелой степенью БГ происходит истощение депо меди, что сопровождается утяжелением степени тиреотоксикоза.

По литературным данным, селен, цинк, медь оказывают влияние на иммунную систему. Селен через рецепторы на митохондриях стимулирует активность лейкоцитов, повышает продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, потенцирует клеточные и гуморальные иммунные ответы, модулирует фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов, потенци-

рует антителогенез. Селен оказывает антиоксидантный эффект, выступая в качестве кофактора глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы, обеспечивающих инактивацию свободных форм кислорода, при избыточной их продукции возможно повреждение мембран иммунцитов [18]. Цинк – ключевой компонент тимозина – гормона, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы, воздействует на продукцию иммуноглобулинов через рецепторы на цитокинах, иммуноглобулинах, митохондриях лейкоцитов. Также в составе супероксиддисмутазы оказывает антиоксидантную защиту клеток иммунной системы. Медь является кофактором в составе супероксиддисмутазы, обеспечивая защиту макрофагов, моноцитов. Медь обладает противовоспалительными свойствами и смягчает проявление аутоиммунных заболеваний. Дисбаланс меди может отражаться на функции медь-зависимой лизилоксидазы и вызывать снижение репаративных и регенеративных свойств тканей в очаге воспаления [19].

Полученные в ходе исследования результаты показали, что у большинства больных с БГ, осложненной ФП и ХСН, снижено содержание селена, цинка, меди в волосах. По мнению ряда авторов, дефицит данных МЭ у больных с нарушением ритма и ХСН объясняется снижением антиоксидантной защиты и усилением апоптоза кардиомиоцитов [20]. Так, цинксодержащий фермент супероксиддисмутазы (СОД) играет важную роль в антиоксидантной защите клеток. Известно, что цинк участвует в образовании аденозинтрифосфата, необходимого для

Таблица 7
Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности в баллах

Показатель	Балльная оценка			
	1	2	3	4
АТ к рТТГ, МЕ/л	≤ 8,9	9,0–10,9	11,0–15,0	≥ 15,1
Объем ЩЖ, $V_{\text{сум.}}$, см ³	≤ 23,9	24,0–29,2	29,3–32,9	≥ 33,0
ТТГ, мЕд/л	≥ 0,09	0,0089–0,0890	0,005–0,009	≤ 0,0089
T ₄ _{св.} , пмоль/л	≤ 30,9	31,0–31,9	32,0–36,9	≥ 37
Отсутствие лечения, мес.	≤ 2	3	4–6	≥ 7
Цинк в волосах, мкг/г	≥ 183	172–182	137–171	≤ 136
Медь в волосах, мкг/г	≥ 21	14,0–20,9	8,0–13,9	≤ 7,9
Селен в волосах, мкг/г	≥ 0,8	0,21–0,79	0,15–0,20	≤ 0,14

сокращения миокарда, а также в биосинтезе белка, в том числе актина и миозина. Дефицит цинка может приводить к нарушению указанных процессов, к активации перекисного окисления липидов, нарушению целостности эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов [21]. Указанные механизмы негативно отражаются на состоянии ССС. Медь играет ключевую роль в антиоксидантной защите клеток: является необходимым компонентом фермента супероксиддисмутазы, входит в состав церулоплазмина. Медь необходима для синтеза АТФ: входит в состав фермента цитохромоксидазы. Медь-зависимый фермент лизилоксидаза участвует в образовании поперечных сшивок коллагеновых и эластических волокон. При дефиците меди активируется перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток [6]. Селен является кофактором глутатиопероксидазы, тиоредоксинредуктазы, играет антиоксидантную роль в защите клеточных мембран, входит в состав дейодиназы, участвующей в активации и трансформации ТГ. Селен – генопротектор, блокирует повреждение ДНК продуктами перекисного окисления липидов. Показано, что антиапоптотический эффект селена может реализоваться через блокирование активации каспазы-3 и фрагментации ДНК [23].

Таким образом, у большинства пациентов с тяжелой степенью БГ снижено содержание селена, меди, цинка, дефицит которых может быть одной из возможных причин развития осложнений БГ – ХСН. Итогом проведенного исследования стали разработанная с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах, позволяющая прогнозировать осложнение и дифференцированно подходить к его профилактике. При среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения БГ целесообразно включать препараты селена, цинка, меди.

Выводы

1. Тиреотоксическая кардиомиопатия у больных с БГ сопровождается дилатацией камер сердца и умеренной гипертрофией.
2. Тиреотоксическая кардиомиопатия при БГ сопровождается дефицитом микроэлементов. При ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9% ($n = 22$), дефицит цинка – у 77,4% ($n = 24$), дефицит меди – у 67,7% ($n = 21$) пациентов, при ХСН аналогичные показатели составили соответственно 76,9% ($n = 40$), 82,7% ($n = 43$) и 76,9% ($n = 40$). Между уровнем микроэлементов и параметрами Эхо-КГ установлены прямые корреляционные зависимости.
3. Разработанные с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска развития ХСН в баллах позволяют прогнозировать осложнение и дифференцированно подходить к его профилактике, в том числе и препаратами селена, цинка, меди.

Список литературы

1. Фролова А.В., Родионова Т.И. Роль цитокинов в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при диффузно-токсическом зобе. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (2): 412–418 [Frolova A.V., Rodionova T.I. The role of cytokines in the development of damage to the cardiovascular system in diffuse toxic goiter. *Basic research*. 2014; 7 (2): 412–418].
2. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Фармакотерапия в кардиологии*. 2003; 11: 660–663 [Ametov A.S., Konieva M.Yu., Lukyanova I.V. Cardiovascular system in thyrotoxicosis. *Pharmacotherapy in cardiology*. 2003; 11: 660–663].
3. Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. *Фарматека*. 2007; 138 (3): 51–56 [Petunina N.A. On the question of the state of the cardiovascular system in case of dysfunction of the thyroid gland. *Pharmateca*. 2007; 138 (3): 51–56].
4. Квиткова Л.В., Виниченко Д.С., Смакотина С.А., Бородин Д.А., Зинчук С.Ф. Нарушение микроэлементной обеспеченности: вклад в формирование тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (1): 42–51. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-42-51 [Kvitkova L.V., Vinichenko D.S., Smakotina S.A., Borodina D.A., Zinchuk S.F. Violation of trace element supply: contribution to the formation of thyrotoxic cardiomyopathy in patients with Graves' disease. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020; 9 (1): 42–51. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-42-51].
5. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010; 7 (2): 7–18 [Shabalina E.A., Morgunova T.B., Orlova S.V., Fadeev V.V. Selenium and the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010; 7 (2): 7–18].
6. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека. М. Медицина. 1991, 496 с. [Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A. Human microelementosis. M. Medicine. 1991, 496 p.].
7. Селезнев С.В., Якушин С.С., Петруханова А.В., Мазо В.К., Зорин С.Н., Абрамова Л.С., Петров В.С., Зотова Л.А. Обеспеченность селеном при хронической сердечной недостаточности различной этиологии. *Вопросы питания*. 2011; 6: 62–66 [Seleznev S.V., Yakushin S.S., Petrukhanova A.V., Mazo V.K., Zorin S.N., Abramova L.S., Petrov V.S., Zotova L.A. Selenium supply in chronic heart failure of various etiology. *Nutrition issues*. 2011; 6: 62–66].
8. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60 (6): 67–77 [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter. *Endocrinology problems*. 2014; 60 (6): 67–77].
9. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013; Т. 14. 7: 379–472 [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. and other National recommendations of the OSSH, RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of CHF (4th revision). *Heart Failure Journal*. 2013; 14 (7): 379–472].
10. Фёфилова И.Б. *Антивозрастная медицина. Современная энциклопедия*. М. Эксмо, 2015. 543 с. [Fefilova I.B. Anti-aging medicine. Modern encyclopedia. M. Eksmo, 2015. 543 p.].
11. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Приложение к Российскому кардиологическому журналу 95 (3) 2012. 28 с. Под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка. Перевод с английского: к.м.н. М.В. Копелева, к.м.н. О.Н. Корнеева, к.м.н. П.В. Крикунов, д.м.н. В.В. Рябов, к.м.н. Е.А. Суркова. [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. Supplement to the Russian Journal of Cardiology 95 (3) 2012. 28 p. Edited by: MD, prof. Yu. A. Vasyuka Translation from English: Ph.D. M.V. Kopeleva, Ph.D. O.N. Korneeva, Ph.D. P.V. Krikunov, MD V.V. Ryabov, Ph.D. E.A. Surkova].
12. Виниченко Д.С., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф. и др. О взаимосвязи развития диффузно-токсического зоба тяжелой и средней степени тяжести с обеспеченностью организма цинка. *Врач-аспирант*. 2016; 76 (3): 71–80 [Vinichenko D.S., Kvitkova L.V., Zinchuk S.F. and others. On the relationship between the development of diffuse-toxic goiter of severe and moderate severity with the body's supply of zinc. *Post-graduate doctor*. 2016; 76 (3): 71–80].
13. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2006; 2 (4): 21–30 [Shulgina V.Yu., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Myocardial damage in thyrotoxicosis: course features, outcomes, long-term prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006; 2 (4): 21–30].
14. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009; 5 (3): 37–42 [Karas A.S., Obrezan A.G. Thyroid gland and heart. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009; 5 (3): 37–42].
15. Wertenbruch T., Willenberg H., Sager C. et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves disease. *Med. Chem.* 2007; 3 (3): 281–284.
16. Zhang F., Liu N., Wang X. et al. Study of trace elements in blood of thyroid disorder subjects before and after 131 I Therapy. *Biol. Trace Element Res.* 2004. 2 (97): 33–40.
17. Abalovich M., Lesuy S., Gutierrez S. et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2003; 59 (3): 321–327.
18. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М. ГЭОТАР-Медиа, 2007; 543 с. [A.V. Kudrin, O.A. Gromova Trace elements in immunology and oncology. M. GEOTAR-Media, 2007; 543 p.].
19. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (6). С. 91–96 [Belmer S.V., Gasilina T.V. Microelements and microelementoses and their importance in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2008; 7 (6). P. 91–96].
20. Wu J., Song E., Moser D. et al. Racial differences in dietary antioxidant intake and cardiac event-free survival in patients with heart failure // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2018. Vol. 4, N 17. P. 305–313.
21. Raygan F., Behnejad M., Ostad Mohammadi V. et al. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Br. J. Nutr.* 2018. Vol. 120, N120. P. 33–40.

Для цитирования: Квиткова Л.В., Виниченко Д.С., Смакотина С.А. Роль дефицита микроэлементов в развитии поражения сердца при болезни Грейвса. *Медицинский алфавит*. 2020; (19): 70–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-70-76>.

For citation: Kvitkova L.V., Vinichenko D.S., Smakotina S.A. Role of micronutrient deficiency in development of heart disease in Graves' disease Medical alphabet. 2020; (19): 70–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-70-76>.

