

ЗАВИСИМОСТЬ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОТ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

¹Бугрова И.А., ²Шварц Ю.Г.

¹Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева СГМУ, г.Саратов, Россия. (410054, г.Саратов, ул. Б.Садовая, 137), e-mail: iabugrova@gmail.com

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет, им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия. (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: shwartz58@yandex.ru

Обследовано 160 пациентов с сердечно-сосудистой патологией (103 человека с фибрилляцией предсердий, 57 – без нарушений ритма). Выполнены общий анализ крови, исследование тиреоидных гормонов, тиреоидных антител (антиТПО) и С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и анемического синдрома отмечены самые высокие показатели свободного трийодтиронина и антиТПО по сравнению с пациентами, у которых имелась ФП при нормальных показателях красной крови ($p < 0,05$). Также отмечена тенденция к росту показателей свободного тироксина и тиреотропного гормона у пациентов с ФП и анемией, с косвенными признаками ее функциональной автономии. Повышенная активность щитовидной железы не сопровождалась увеличением уровня маркера воспаления – СРБ. Гемоконцентрация ассоциируется с относительным снижением уровня свободного трийодтиронина и достоверным уменьшением уровня антител к тиреопероксидазе. Учитывая способность тиреоидных гормонов влиять на гемопоэз, вероятно, являются адаптивным механизмом при изменениях показателей красной крови.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анемия, гемоконцентрация, щитовидная железа.

DEPENDENCE OF THYROID STATUS ON CHANGES IN RED BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH CAD

¹Bugrova I.A., ²Shvarts Y.G.

¹Clinical Hospital n.a. S.R. Mirotvortseva SGMU, Saratov, Russia. (410054, Saratov, B.Sadovaya, 137), e-mail: iabugrova@gmail.com

²"Saratov State Medical University n.a V.I. Razumovskogo " Minzdrava of Russia, Saratov, Russia. (410012, Saratov, B. Kazachya, 112), e-mail: shwartz58@yandex.ru

A total of 160 patients with cardiovascular diseases (103 with atrial fibrillation (AF), 57 - no rhythm disturbances) were examined. The investigation of hemoglobin, red blood cells, thyroid hormones, antithyroid antibodies and C-reactive protein (CRP) were done. In patients with a combination of AF and anemia observed the highest levels of free triiodothyronine and anti TPO in comparison with patients who had AF at normal levels of red blood cells and hemoglobin ($p < 0,05$). Also, there was a tendency to increase in rates of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in patients with atrial fibrillation and anemia, with indirect signs of functional autonomy. Hemoconcentration associated with a relative decrease of the level of free triiodothyronine, and significant decrease of the level of antibodies to thyroid peroxidase. Given the ability of thyroid hormones affect hematopoiesis are likely to be an adaptive mechanism with changes in red blood indices.

Keywords: atrial fibrillation, anemia, hemoconcentration, thyroid gland.

Фибрилляция предсердий (ФП), одна из наиболее частых расстройств ритма, значительно отягощает течение и прогноз кардиальной патологии. Пожилые люди с заболеваниями сердца страдают ФП в 9,1% случаев. ФП является независимым фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной ХСН [9]. Среди пациентов кардиологического профиля встречаются больные с сочетанием ФП как с анемией, так и противоположной ситуацией – с гемоконцентрацией. Анемия – независимый фактор риска более тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний и обуславливает существенные особенности в развитии и течении кардиальной патологии [8]. Факт

увеличения общей и сердечно–сосудистой смертности при наличии анемии у больных кардиологического профиля, в частности, при хронической сердечной недостаточности, либо с острым коронарным синдромом подтвержден в большом количестве исследований [2, 6]. По данным исследования ARIC-study (Atherosclerosis Risk in Communities), отмечено, что пациенты с анемией имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза выше, чем пациенты без таковой [5]. При остром инфаркте миокарда анемия сочетается с повышенным риском развития постинфарктной стенокардии, рецидивированием инфаркта миокарда, неблагоприятным течением кардиогенного шока и развитием более тяжелых проявлений сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [1]. Также получены результаты многочисленных исследований, посвященные исходам острого коронарного синдрома в зависимости от наличия анемии, в которых снижение уровня гемоглобина признается значительным фактором риска прогрессирования ИБС, развития ХСН и нарушений ритма [9]. Исследования, проведенные на популяционном уровне и у больных ИБС, подтверждают наличие U-образной зависимости между уровнем гемоглобина, гематокрита и сердечнососудистой заболеваемостью и смертностью, т. е. низкий уровень гемоглобина и гематокрита наряду с высоким уровнем ассоциирован с плохим прогнозом. В частности, отмечено увеличение смертности от всех причин, а также заболеваемости и смертности от сердечнососудистых заболеваний у пациентов с повышенным уровнем гематокрита [7]. При снижении показателей гематокрита риск развития кардиоваскулярной патологии зависел от пола. У мужчин снижение гематокрита не сопровождалось увеличением риска, у женщин риск развития сердечнососудистых заболеваний возрастал [5, 6]. Однако взаимосвязь изменений показателей красной крови и фибрилляции предсердий, механизмов развития этих состояний изучена недостаточно, в том числе это касается и такого важного фактора развития ФП, как нарушение функции щитовидной железы. Известно, что эндокринная система играет важную роль в регуляции эритропоэза. Влияние тиреоидных гормонов на гемопоэз изучено достаточно глубоко [3]. Однако не до конца раскрыты механизмы развития изменений показателей красной крови под влиянием эндокринных нарушений и их роль в формировании дисфункций тиреоидной системы.

Это послужило поводом для проведения данного исследования, задача которого – изучение особенности тиреоидного статуса пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от выявленных отклонений показателей красной крови.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 160 пациентов с сочетанием ИБС, артериальной гипертонии и ХСН, у 103 пациентов фиксировалось нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий. Все пациенты проходили лечение в условиях стационара, из них женщин – 104 (65%), мужчин – 56 (35%). Поводом для

госпитализации послужили: дестабилизация артериальной гипертонии, наличие нестабильной стенокардии. Возраст пациентов составил от 50 до 85 лет (средний возраст 67,9 ($\pm 8,4$) лет). Критерии включения: возраст 50 лет и старше, совместное наличие ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Критерии исключения: заболевания ревматической природы, перенесенный инфекционный миокардит, установленные ранее и клинически манифестные гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит, злокачественные новообразования, состояния и заболевания, которые очевидно могли осложниться анемией.

Диагноз ИБС включал в себя острые и хронические формы заболевания: нестабильную стенокардию, стенокардию напряжения II – III функциональных классов, перенесенный более 2-х месяцев назад инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию (ИКМП). ХСН фиксировалась при наличии характерных симптомов (одышка, утомляемость и ограничение физической активности, наличие отеков н/конечностей), оценивалась по классификации NYHA, функциональный класс уточнялся с помощью пробы с 6-минутной ходьбой. В исследовании учитывались любые формы ФП: пароксизмальная, персистирующая и постоянная. Наличие ФП у пациентов подтверждалось данными ЭКГ. Все пациенты получали консервативную терапию, основанную на рекомендациях ESC и ВНОК, в зависимости от формы заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы. В группу исследования вошли 103 человека с ФП, в группу сравнения – 57 человек без клинически значимых нарушений ритма. Длительность аритмического анамнеза в группе исследования в среднем составила 6,4 года ($\pm 8,2$ года).

Пациенты с ФП и без таковой были сопоставимы по функциональному классу ХСН, принимаемой диуретической терапии.

У всех обследуемых проведено определение уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, определялся уровень свободного трийодтиронина (Т3св), свободного тироксина (Т4св), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (Анти ТПО), С-реактивного белка высокой чувствительности (СРБвч). Использовали гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США), иммунохемилюминесцентную систему IMMULITE 2000 (США).

В зависимости от наличия у пациентов анемического синдрома (по критериям ВОЗ) каждая группа была разделена на две подгруппы.

Кроме того, выделялись пациенты со «сгущением» крови. Как критерий гемоконцентрации использовался уровень гематокрита $>42\%$ для женщин и $>48\%$ для мужчин [14].

Обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 97-2003, Statistica 6.0. Распределение данных проверялось на нормальность, применялось математическое ожидание (M), доверительный интервал, стандартное отклонение. В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались медиана и квантили. Для сравнения выделенных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также таблицы сопряженности и критерии Хи-квадрат и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний уровень гемоглобина у пациентов составил 134,3 г/л, средний уровень эритроцитов – $4,66 \cdot 10^{12}/л$. В целом в 16% случаев у первично обследуемых пациентов выявлена анемия (по критериям ВОЗ), что вполне соответствует описанному в современной литературе, распространению анемии у пациентов с ИБС, которое составляет от 10% до 30% [2]. В исследуемой группе пациентов (с ФП) анемия отмечена в 14% случаев, в контрольной группе пациентов (без нарушения ритма) – в 20%. Таким образом, при первичном анализе полученных данных, очевидно, что у пациентов с нарушением ритма анемический синдром встречается несколько реже. При детальном анализе оказалось, что средний уровень показателей красной крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) в группе пациентов с ФП превышал верхнюю границу нормы. Среднее количество лейкоцитов, тромбоцитов было в пределах нормальных значений и существенно не различалось между группами пациентов, результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели общеклинического анализа крови у обследуемых пациентов в зависимости от пола и наличия ФП (M±SD)

Исследуемая нозология в зависимости от пола Исследуемый Показатель	Синусовый ритм		ФП		Достоверность зависимости показателей, p*	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	ФП	Пол
	n=20	n=37	n=36	n=67		
Эритроциты* $10^{12}/л$	4,34±0,63	4,55±0,54	4,96±0,63	4,71±0,51	<0,05	>0,05
Лейкоциты* $10^9/л$	6,83±1,4	6,87±1,86	7,74±2,31	6,81±1,51	>0,05	>0,05
Тромбоциты* $10^9/л$	271,6±88,6	322,28±111,86	275,12±71,2	311,04±79,24	>0,05	>0,05
Гемоглобин, г/л	128,33 ±21,8	128,45±13,97	145,83±17,6	134,56±11,24	<0,05	<0,05
	6		4			
Гематокрит,%	39,43±5,8	41,4±4,5	46,53±4,77	42,75±4,04	<0,05	<0,05

Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; Пол – зависимость показателя от пола.

Как и предполагалось, учитывая данные литературы, у пациентов с ФП средний уровень Т4св оказался выше, чем у группы контроля (без нарушений ритма). Несмотря на то что данный показатель не выходил за рамки нормальных значений, отличие статистически значимо, и в этом случае можно говорить об относительном повышении уровня Т4св в группе пациентов с ФП. Существенных отличий остальных исследуемых показателей (ТТГ, Т3св, антиТПО, СРБ) у пациентов с ФП и без таковой не выявлено. Вместе с тем в подгруппе пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома средние значения Т4св, Т3св, а также ТТГ оказались несколько выше, чем у пациентов имеющих ФП при нормальных показателях красной крови. Эти отличия для Т4св и ТТГ были статистически незначимы, и в данном случае уместно говорить лишь о тенденции к повышению уровня Т4св и ТТГ у пациентов с ФП и анемией. Однако зависимость показателей Т3св от наличия анемии оказалась достоверной. Средний уровень антител к ТПО у пациентов обеих групп оказался выше нормы, процент больных с повышением этого показателя составил 18,9%. Учитывая большую вариабельность показателя анти ТПО у пациентов, с целью исключения влияния крайних величин на средний показатель использовалась непараметрическая статистика. Данный вид статистического анализа показал достоверное увеличение уровня анти ТПО у пациентов в подгруппе с сочетанием анемии и ФП. В данной подгруппе медиана этого показателя составила 19 (9;98)МЕ/мл, в остальных подгруппах – 9 МЕ/мл.

Наряду с тиреоидными гормонами исследовался уровень с-реактивного белка. В подгруппе пациентов с анемическим синдромом при синусовом ритме данный показатель был выше нормы, но различия этого показателя среди групп пациентов статистически незначимы, полученные показатели изложены в табл. 2.

Таблица 2

Тиреоидные показатели и маркеры воспаления в зависимости от наличия мерцательной аритмии и анемического синдрома. М ± SD или Me (Q25;Q75)

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов		
	Нет анемии	Анемия	Нет анемии	Анемия	ФП	А	ФП+А
Количество пациентов	n=24	n=16	n=50	n=19	p	p	p
Показатель							
ТТГ, мМЕ/л	1,67	1,34	2,11	1,77	>0,0	>0,0	>0,05

	(1,0;2,9)	(1,04;3,17)	(0,96;2,93)	(0,05;2,92)	5	5	
Т4св, пмоль/л	15,35±2,84	14,45±2,36	17,38±4,84	22,57±16,65	<0,0 5	>0,0 5	>0,05
Т3св, пмоль/л	4,62±0,71	4,25±0,79	4,47±1,09	5,50±2,54	>0,0 5	>0,0 5	0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	9 (9;167)	9 (9;9)	9 (9;9)	19 (9;98)	>0,0 5	>0,0 5	0,05
С-РБ, мг/л	4,2 (1,0;8,23)	9 (1,54;21,8)	2,56 (1,16;6,72)	5,09 (2,07;8,69)	>0,0 5	>0,0 5	>0,05

Примечание: ФП–зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А–зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А–зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

У пациентов, имеющих гемоконцентрацию, отмечена тенденция к снижению ТТГ, как при наличии ФП, так и при ее отсутствии ($p>0,05$); уровень Т4 достоверно зависел от наличия ФП, показатели Т3 существенно не отличались у пациентов всех подгрупп. Особого внимания заслуживают выявленные изменения анти ТПО, самый высокий уровень которого отмечен у пациентов с ФП, однако при сочетании ФП с гемоконцентрацией имеется значительное снижение показателе анти ТПО ($p<0,05$), у больных ИБС, имеющих синусовый ритм напротив гемоконцентрация сопровождается увеличением показателей анти ТПО (табл. 3).

Таблица 3

Тиреоидные показатели в зависимости от наличия мерцательной аритмии и гемоконцентрации (ГК). М ± SD

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов		
	Нет ГК ГК	ГК	Нет ГК	ГК	ФП	ГК	ФП+ГК
Количество пациентов	n=22	n=22	n=20	n=66	P	p	p
Показатель							
ТТГ, мМЕ/л	2,29±1,68	1,47±0,96	2,46±2,67	2,17±1,57	>0,0 5	>0,0 5	>0,05
Т4св, пмоль/л	15,28±2,41	15,38±2,41	22,02±13,69	16,78±2,28	<0,0	>0,0	>0,05

					5	5	
ТЗсв, пмоль/л	4,55±0,73	4,46±0,62	5,07±2,29	4,42±0,82	>0,0 5	>0,0 5	>0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	72,55±121, 50	101,8±195,77	159,51±283,60	10,94±6,65	>0,0 5	>0,0 5	<0,05
С-РБ, мг/л	9,55±10,74	2,96±2,28	6,98±6,32	6,33±7,97	>0,0 5	>0,0 5	>0,05
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,78±1,75	6,84±1,83	7,21±1,88	7,06±1,99	>0,0 5	>0,0 5	>0,05

Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; ГК – зависимость показателя от наличия гемоконцентрации; ФП+ГК – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и гемоконцентрации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ФП у пациентов отмечается относительно повышенная активность щитовидной железы. Данный факт является закономерным и объясняет частое развитие нарушений ритма на фоне тенденции к гипертиреозу. Однако при сочетании анемического синдрома и фибрилляции предсердий, судя по уровню гормонов, активность железы становится еще выше. В случае же сочетания нарушения ритма и гемоконцентрации имеются признаки снижения функциональной активности щитовидной железы. Конечно, установить причинно-следственные отношения между анемией, гемоконцентрацией, ФП и изменениями тиреоидного статуса на данном этапе не представляется возможным. Известная способность тиреоидных гормонов усиливать синтез эритропоэтина позволяет предположить первичное развитие анемии, и в последующем – компенсаторное увеличение уровня ТТГ, Т4св и ТЗсв. То есть повышение уровня гормонов, которое можно рассматривать как закономерный ответ на наличие анемического синдрома.

При этом тенденция к росту уровня ТТГ на фоне роста уровня ТЗсв, Т4св у пациентов с ФП и анемией, также как и снижение показателей ТТГ при снижении уровня ТЗ, Т4 может свидетельствовать о возможной автономности щитовидной железы.

Поскольку повышенная активность щитовидной железы в подгруппе больных с ФП и анемией ассоциировалась с повышением уровня анти-ТПО, то можно предположить, что это проявление одного процесса, в частности тиреоидита. Однако уровень СРБ у данной подгруппы пациентов существенно не отличался от среднего уровня пациентов других подгрупп. Таким образом, предположение, что у пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома воспалительные изменения в щитовидной железе более выражены, не получило веских доказательств. Повышение уровня антител к ТПО могло быть связано как раз с более

высокой реакцией аутоиммунных механизмов на повышенную активность щитовидной железы.

Возможно и иное объяснение полученных результатов. Как известно, при анемии имеет место гипоксемия и, как следствие, в той или иной степени ишемия органов и тканей. Это, в свою очередь, приводит к нарушению их функций. И если рассматривать метаболизм тиреоидных гормонов, в основном их экскреция производится почками, которые относятся к той группе органов, которые реагируют на снижение концентрации кислорода в циркулирующей крови в первую очередь. И увеличение уровня гормонов в крови может быть связано со снижением их утилизации в условиях анемии и более длительной циркуляцией их в периферической крови.

Заключение. Таким образом, у больных с сердечно-сосудистой патологией сочетание фибрилляции предсердий и анемии ассоциируется с повышенной активностью щитовидной железы и отдельными признаками тиреоидита. При наличии гемоконцентрации отмечается снижение ее функциональной активности. Причинно-следственные связи между этими явлениями остаются не выясненными, однако взаимоотношение в данном случае вполне вероятно.

Список литературы

1. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда/ Ю.Г. Шварц, Т.Ю. Калюта, Р.Н. Каримов и др.// Кардиоваскулярная практика. – 2006. - №4. – С. 65-69.
2. Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2011. - № 1. – С. 11-17.
3. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study/ Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G., et al. //J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 27-33.
4. Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H.S., et al., IMAJ. – 2004. – Vol. 6. – P. 16-18.
5. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year follow-up. /Gagnon D.R., Zhang T.J., Brand F.N., et al.// Am Heart J. – 1994. – 127, №3. – P. 674-682.
6. Hemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure with a U-shaped curve: a substudy of the ELITE II trial. ESC Congress 2002, abstract presented. /Anker SD, Sharma R, Francis D, et al. //September 2, 2002.

7. Pearson, T. C. Apparent polycythaemia / T. C. Pearson // Blood Rev. – 1991. – V. 5, №4. – P. 205-213.
8. Pereira A.A., Sarnak M.J.// Anemia as a risk factor for cardiovascular disease // KidneyIntSuppl – 2003. – P. 32-39.
9. SavelievaI., Camm A. // Oxford J. Med. – 2003. – Vol. 5 (1). — P. 5-19.

Рецензенты:

Клочков В.А., д.м.н., заведующий научной лабораторией артериальной гипертензии ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов;

Довгалецкий Я.П., д.м.н., заместитель директора по лечебной и инновационной работе ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов.