

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Майскова Е.А., Ушаков В.Ю., Труфанова Ю.Ю., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: elena.mayskova@gmail.ru

Тиреоидная дисфункция может оказывать значимое влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, особенно фибрилляции предсердий. Однако в стандарты обследования кардиологических больных не входит выявление нарушений работы щитовидной железы. Вместе с тем встречаемость скрытой тиреоидной патологии среди этих пациентов довольно высока, особенно если учесть, что большинство из них составляют лица пожилого возраста, длительно проживающие в условиях природного дефицита йода. Среди наиболее распространенных скрытых тиреоидных факторов, которые выявляются у данной категории больных и способны влиять на течение кардиологических заболеваний, можно выделить субклинический гипертиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, более частое выявления антитиреоидных антител, не связанных с развитием аутоиммунного тиреоидита, рост размеров уже имеющегося зоба, появление узлов в щитовидной железе и ее функциональной автономии. Оценку тиреоидного статуса у кардиальных больных стоит проводить с использованием не только ТТГ, но и свободного тироксина, особенно у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тиреоидная дисфункция, функциональная автономия щитовидной железы.

INFLUENCE OF THYROID DYSFUNCTION AT A COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN ELDERLY PATIENTS

Mayskova E.A., Ushakov V.Y., Trufanova Y.Y., Korsunova E.N., Aristarin M.A.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: elena.mayskova@gmail.ru

Thyroid dysfunction can influence significantly at the course of cardiovascular disorders, especially atrial fibrillation. However diagnostic of thyroid dysfunction is not included in standards of examination of cardiac patients. At the same time the incidence of latent thyroid pathology among these patients is quite high especially considering that most of them are elder, long-term living at endemic region of iodine deficiency. Among the most widespread latent thyroid factors which are usually revealed in this group of patients and are able to influence at cardiac disorders are subclinical hyperthyroidism, chronic autoimmune thyroiditis, more frequent occurrence of antithyroid antibodies without connection with development of autoimmune thyroiditis, growth of current goiter, appearing of nodules in thyroid gland and its functional autonomy. Evaluation of thyroid status in cardiac patients should be performed with not only TSH but free thyroxin as well, especially in those with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, thyroid dysfunction, functional autonomy of thyroid.

Постулат «Лечить не болезнь, а больного» актуален и сегодня. В этой связи, вне зависимости от выбранной специальности, крайне важным является системный подход к каждому пациенту, принимать во внимание не только настоящее, «профильное», заболевание, но и сопутствующую патологию, не говоря о личностных особенностях каждого человека. В большой степени это касается терапевтов и кардиологов, значимую когорту пациентов которых составляют люди пожилого и старческого возраста. В лечении таких больных приходится учитывать не только коморбидные состояния и принимаемые сопутствующие препараты. Немаловажную роль играет и сам возраст, а также регион

проживания. Как известно, большая часть территории России является эндемичной по дефициту йода, что существенно повышает риск наличия у наших больных тиреоидных расстройств, в большинстве случаев протекающих субклинически. Влияние щитовидной железы (ЩЖ) на сердечно-сосудистую систему (ССС) и развитие кардиальных заболеваний трудно переоценить. В том числе это касается и фибрилляции предсердий (ФП) – одной из наиболее частых аритмий, осложняющих сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и значительно снижающих качество и продолжительность жизни больных [4]. Распространенность ФП определяется множеством факторов и прогрессивно возрастает у пациентов старших возрастных групп и лиц, имеющих нарушения тиреоидного статуса.

Данный обзор посвящен причинам, механизмам появления и последствиям тиреоидной патологии у типичного кардиального пациента.

Первая проблема, которую необходимо проанализировать при рассмотрении преимущественно пожилых пациентов, это зависимость развития тиреоидной патологии от **возраста**. Принято считать, что ЩЖ с годами не подвергается значительным изменениям, поэтому ее структура и функция у пожилых пациентов оцениваются по общепринятым нормативам [3]. Вместе с тем в проведенных эпидемиологических исследованиях отмечается неодинаковая встречаемость различных заболеваний ЩЖ у пациентов разных возрастных категорий. Среди взрослого населения частота выявления субклинической дисфункции ЩЖ составляет около 12%, но с возрастом она повышается [8; 14]. Также у пожилых отмечается рост размеров уже имеющегося зоба, появление узлов в ЩЖ, чаще обнаруживается ее функциональная автономия и хронический аутоиммунный тиреодит [19]. Это свидетельствует в пользу того, что все-таки существуют возраст-ассоциированные факторы и процессы, влияющие на физиологию ЩЖ и провоцирующие появление в ней патологических изменений.

Изучению эпидемиологии субклинических заболеваний ЩЖ и их влияния на ССЗ и ФП в популяции пожилых людей было посвящено несколько масштабных исследований. В одном из них Cappola A.R. et al. [9] была проведена оценка тиреоидного статуса (уровни ТТГ, Т4св) у лиц старше 65 лет. Результаты обследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Тиреоидный статус у пожилых лиц по данным двух исследований

Исследование	Явный гипотиреоз	Субклин. гипотиреоз	Эутиреоз	Субклин. гипертиреоз	Явный гипертиреоз
Cappola A.R. et al., 2006 (США)	1,6%	15%	82%	1,5%	0
Gammage M.D. et al., 2007 (Великобритания)	0,4%	2,9%	94,4%	2,2%	0,2%

В популяции больных с субклиническим гипотиреозом преобладали женщины; у лиц с явным гипотиреозом значения общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) были достоверно выше, чем при эутиреозе, в то время как у пациентов с субклиническим гипертиреозом отмечалось снижение ОХС, ЛПНП и был более высокий индекс массы тела. Пациенты наблюдались в течение длительного времени (в среднем 12,5 лет). По истечении срока наблюдения оказалось, что у пациентов из группы субклинического гипертиреоза ФП развивалась почти в 2 раза чаще, чем в группе с эутиреозом. При этом различий по частоте сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий выявлено не было. Таким образом, была показана независимая ассоциация между скрытым гипертиреозом и последующим развитием ФП. Однако влияние скрытой тиреоидной дисфункции на повышение риска ССЗ, сердечно-сосудистой или общей смертности не установлено [9]. Полученные результаты косвенно доказывают, что на возникновение ФП гипертиреоз влияет непосредственно, а не опосредованно – через увеличение тяжести и частоты возникновения сердечно-сосудистых событий. Также не показана взаимосвязь ФП с гипотиреозом, который вообще не проявил себя как прогностически значимый фактор риска.

Похожее исследование по определению взаимосвязи между функцией ЩЖ и возникновением ФП было проведено английскими учеными. Gammage M.D. et al. [13] обследовали популяцию пациентов 65 лет и старше, исключая лиц с ранее установленной тиреоидной дисфункцией. Выявлена неодинаковая встречаемость ФП у мужчин и женщин (6,6% против 3,1% соответственно). Возраст больных с ФП в среднем был выше, чем у больных без аритмии (77 лет и 72 года соответственно). Частота ФП у больных с эутиреозом составила 4,7%, а с субклиническим гипертиреозом – 9,5%. Также было установлено, что у пациентов с ФП обнаруживается достоверно более высокий уровень Т4св (но в пределах нормальных значений) по сравнению с пациентами без аритмии (14,7 пмоль/л против 14,2 пмоль/л соответственно). При повышении уровня Т4св (в рамках нормы) на величину от 1 до 10 пмоль/л относительный риск развития ФП прогрессивно возрастал в 1,08–2,17 раза.

Таким образом, в приведенном исследовании была доказана независимая ассоциация ФП с мужским полом, возрастом, повышением уровня Т4св и субклиническим гипертиреозом, так же как и подтверждено ее наличие с ожидаемыми факторами риска: сахарным диабетом, артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. В то же время курение, ИБС и ТТГ не показали себя как значимые предикторы ФП [13].

Эти результаты несколько противоречат устоявшимся представлениям о вторичности ФП по отношению к коронарной недостаточности у больных с сочетанием ИБС и ФП. Также полученные результаты вступают в противоречие с распространенной точкой зрения о роли ТТГ как главного показателя риска развития ФП в случае ее тиреоидной природы [7; 26].

T4sv проявил себя как более чувствительный маркер тиреоидного статуса для ССС, возможно, за счет особой чувствительности сердца именно к этому гормону [13].

Рассмотрим пути влияния и физиологические эффекты гормонов ЩЖ на ССС. Это влияние может быть прямым – через ядерные рецепторы кардиомиоцитов, и опосредованным – через симпатoadреналовую систему (САС). Связь тиреоидных гормонов с ядерными рецепторами приводит к повышению транскрипции генов белков кардиомиоцитов [17]. В результате изменяется работа саркоплазматической кальциевой АТФ-азы, тяжелых α -цепей миозина, калиевых и натриевых каналов, β -адренорецепторов [11; 25; 28]. Как следствие, повышается частота сердечных сокращений (ЧСС) и сократимость желудочков, развивается систолическая гипертензия и гипертрофия сердечных волокон. Таким образом, повышается потребность тканей в кислороде, что способствует развитию ишемии в миокарде.

В настоящее время известно несколько механизмов действия тиреоидных гормонов на сердце, которые могут повышать вероятность развития ФП:

- нарушение расслабления левого желудочка и повышение давления в нем → повышение давления в левом предсердии [12];
- рост ЧСС, повышение эктопической активности предсердий → ишемия миокарда [27];
- изменение электрофизиологических свойств предсердных кардиомиоцитов:
- Т3 повышает ток ионов из клетки и замедляет их ток в клетку [29] → укорочение длительности потенциала действия, более выраженное в правом предсердии, чем в левом [15; 16], а также в кардиомиоцитах легочных вен (что повышает их автоматизм и триггерную активность, а также облегчает возникновение re-entry [16]);
- изменение проводимости основных ионных каналов, снижение тока ионов через Ca^{++} -каналы L-типа [16].

Электрокардиографическими проявлениями гипертиреоза являются удлинение и дисперсия зубца Р, которые служат предикторами пароксизмальной ФП [2; 6].

Опосредованное влияние тиреоидных гормонов через САС реализуется за счет увеличения чувствительности тканей к катехоламинам, что обусловлено повышением транскрипции β -адренорецепторов [21] и некоторой структурной схожестью тиреоидных гормонов и катехоламинов. Кроме того, гипертиреоз ассоциирован с уменьшением вагусного влияния на сердце и снижением вариабельности сердечного ритма [22].

Указанные изменения способствуют развитию аритмий, особенно ФП.

В некоторых исследованиях было показано, что наличие ФП ассоциировано с изменением вариабельности сердечного ритма и функциональной активности тромбоцитов

[1]. Нельзя исключить, что в ряде случаев комплекс указанных изменений может быть обусловлен влиянием третьего фактора, например скрытой тиреоидной дисфункцией.

Распространенность заболеваний ЩЖ в значительной степени зависит от потребления йода. В целом в йод-обеспеченных регионах чаще выявляется гипотиреоз, а в йод-дефицитных – гипертиреоз [24]. С возрастом наблюдается рост заболеваемости по данным формам патологии. Например, у пациентов старше 75 лет, не испытывающих недостатка йода в питании, распространенность гипотиреоза среди женщин достигает уже 17-20%, среди мужчин 3-16% [8]. А в йод-дефицитных регионах частота субклинического гипертиреоза у аналогичных пациентов составляет 15% [5].

Причины гипертиреоза у пожилых пациентов также различаются в зависимости от потребления йода: в йод-обеспеченных регионах это диффузный токсический зоб, а в регионах йодной эндемии – узловой зоб и функциональная автономия ЩЖ.

Систематический дефицит йода постепенно приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов, что влечет за собой некоторое повышение уровня ТТГ. В ответ на это компенсаторно происходит гиперплазия тиреоцитов. Активация обменных процессов в железистых клетках протекает за счет усиления процессов репликации. Однако это же, в свою очередь, повышает риск возникновения соматических мутаций рецептора к ТТГ (рТТГ) в отдельных клетках. Возникающая в результате этого активация рТТГ запускает аутокринные факторы к стимуляции дальнейшего роста ЩЖ за счет клональной пролиферации. Клеточные клоны в последующем дают начало множественным узлам ЩЖ [10]. Соматические мутации рТТГ рядом авторов также признаются ответственными за **функциональную автономию ЩЖ** [10; 18; 23].

Как известно, функциональная автономия ЩЖ – это способность ткани ЩЖ функционировать без участия ТТГ. Наиболее часто это состояние выявляется при многоузловом токсическом зобе. Таким образом, функциональная автономия ЩЖ оказывается часто сопряжена с ее узловым поражением. Понимание сути этого явления важно не только для диагностики заболеваний ЩЖ, но и прогнозирования течения сердечно-сосудистых нарушений, в частности ФП, а также лечения таких пациентов.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что наиболее часто многоузловой токсический зоб развивается у лиц с предшествующим эутиреоидным зобом, проживающих в йод-дефицитных регионах [20]. При этом мутации рТТГ определяются в 80% токсических узлов [23]. А автономия ЩЖ является причиной до 47% случаев гипертиреоза в районах йодной эндемии, в то время как в йод-обеспеченных областях это всего 6% [20]. Стоит отметить, что частота выявления этого состояния увеличивается с

возрастом и у людей старше 75 лет достигает 15% при условии проживания в йод-дефицитном регионе [5].

Таким образом, регионы йодной эндемии, которые широко покрывают евроазиатский континент и другие области земного шара, весьма изобилуют разнообразными формами скрытой тиреоидной патологии. Длительное латентное течение смещает пик заболеваемости в сторону пожилой категории больных, что неизбежно увеличивает у них количество неблагоприятных событий, в том числе и сердечно-сосудистых.

Подытоживая все вышесказанное, стоит выделить несколько основных аспектов, знание которых может быть полезно в клинической практике терапевта и кардиолога:

- у типичного кардиологического пациента, проживающего в условиях природного дефицита йода, имеется высокая вероятность наличия скрытой патологии ЩЖ, которая может быть важным фактором риска развития ФП;

- с возрастом, в частности у больных с ИБС, увеличивается встречаемость скрытой патологии ЩЖ, ее функциональной автономии, хронического аутоиммунного тиреоидита и выявления антитиреоидных антител, не связанных с развитием аутоиммунного тиреоидита, а также отмечается рост размеров уже имеющегося зоба и появление узлов в ЩЖ;

- пожилой возраст ассоциирован с некоторым снижением уровня Т3св, поэтому его повышенные значения ошибочно могут приниматься за нормальные, при этом субклинический гипертиреоз является независимым фактором риска ФП и повышает вероятность ее развития в 2 раза;

- при скрининговой оценке тиреоидного статуса наряду с анализом крови на ТТГ целесообразно определение концентрации Т4св, поскольку нарастание уровня этого гормона даже в рамках нормальных значений ассоциировано с повышением встречаемости ФП.

Таким образом, основным выводом из представленных данных является то, что у типичного кардиологического пациента, проживающего в условиях природного дефицита йода (каковых у нас большинство), имеется высокая вероятность наличия скрытой патологии ЩЖ, которая может быть важным фактором риска развития ФП.

Список литературы

1. Киричук В.Ф., Железнякова Н.А., Шварц Ю.Г. и др. Вариабельность ритма сердца и функциональная активность тромбоцитов у больных с мерцательной аритмией // Вестник аритмологии. - 2002. – № 30. – С. 39-42.
2. Салеева Е.В., Шварц Ю.Г. Регуляторные нарушения у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией // Вестник аритмологии. – 2000. – № 20. – С. 31-35.

3. Шварц Ю.Г., Власов В.В. Проблемы составления и использования клинических рекомендаций и формуляров в России // *Международный журнал медицинской практики*. – 2000. – № 11. – С. 5-8.
4. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 199-267. - 29.
5. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 561-566.
6. Aras D., Maden O., Ozdemir O. et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism // *Int. J. Cardiol.* – 2005. - № 99. – P. 59–64.
7. Auer J., Scheibner P., Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // *Am. Heart J.* – 2001. - № 142. – P. 838–842.
8. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* - 2000; 160:526-534.
9. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults // *JAMA*. – 2006. - № 295. – P. 1033-1041.
10. Davis AB et al. Goiter, Toxic Nodular [Электронный ресурс]. Medscape. eMedicine Specialties > Endocrinology > Thyroid. 2010, Apr 26. - URL: <http://emedicine.medscape.com/article/120497-overview> (дата обращения: 18.06.2010).
11. Dudley S.C., Baumgarten C.M. Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3_-triiodo-L-thyronine // *Circ Res.* – 1993. – № 73. – P. 301–313.
12. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G. et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004. – № 59. – P. 31-50.
13. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 9. – P. 928-934.
14. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. - № 87. – P. 489-499.
15. Hu Y., Jones S.V., Dillmann W.H. et al. Effects of Hyperthyroidism on Delayed Rectifier Potassium Currents in Left and Right Murine Atrium // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 4. – P. 1448-1455.
16. Jayaprasad N., Francis J. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2005. – Т. 5, № 4. – С. 305–311.

17. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 344. – P. 501–509.
18. Krohn K., Paschke R. Progress in Understanding the Etiology of Thyroid Autonomy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2001. – Vol. 86, № 7. – P. 3336-3345.
19. Latrofa F., Pinchera A. Aging and the thyroid [Электронный ресурс] // *Hot Thyroidology* (Journal owned by the European Thyroid Association). – 2005. - July. - No 1. - URL: <http://www.hotthyroidology.com/print.php?ID=148> (дата обращения: 18.06.2010).
20. Laurberg P., Pedersen K.M., Vestergaard H. et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland // *J. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 229. – P. 415-420.
21. Maciel B., Gallo L., Marin Neto J. et al. Autonomic control of heart rate during dynamic exercise in human hyperthyroidism // *Clin. Sci.* – 1988. – № 75. – P. 209-215.
22. Osman F., Daykin J., Sheppard M. et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis - the explanation for excess vascular mortality // *J. Endocrinol.* – 2000. – № 164. – P. 321.
23. Paschke R., Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1675–1681.
24. Pedersen B.I., Knudsen N., Jorgensen T. et al. Large Differences in Incidences of Overt Hyper- and Hypothyroidism Associated with a Small Difference in Iodine Intake: A Prospective Comparative Register-Based Population Survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4462-4469.
25. Rohrer D., Dillmann W.H. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart // *J. Biol. Chem.* – 1988. – № 263. – P. 6941–6944.
26. Sawin C.T., Geller A., Wolf P. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* – 1994. - № 331. – P. 1249–1252.
27. Sgarbi J.A., Villaca F.G., Garbeline B. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 1672-1677.
28. Shimoni Y., Severson D.L. Thyroid status and potassium currents in rat ventricular myocytes // *Am. J. Physiol.* – 1995. – № 268. – P. 576–583.
29. Watanabe H., Ma M., Washizuka T. et al. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 2003. – № 308. – P. 439–444.

Рецензенты:

Довгалецкий Я.П., д.м.н., заместитель директора по лечебной работе ГУЗ «СКЦК»
Минздрава Саратовской области, г. Саратов;

Шутов А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных
болезней ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», медицинский
факультет, г. Ульяновск.