

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Т.В. Быстрова¹, Е.А. Трошина¹, Ф.М. Абдулхабилова¹, Л.А. Панченкова², А.В. Ильин¹, Л.Д. Чиркова¹

¹ ГУ Эндокринологический научный центр РАМН (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

² Кафедра госпитальной терапии № 1 МГМСУ

С целью изучения влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему обследовано 30 женщин с субклиническим тиреотоксикозом в возрасте от 40 до 75 лет. Контрольную группу составили 20 женщин с эутиреозом. В ходе исследования было установлено, что средняя частота сердечных сокращений за сутки и уровень дневного систолического АД были выше у больных с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с контрольной группой. По данным ЭхоКГ у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы начинают развиваться уже на стадии субклинического тиреотоксикоза. С целью оценки функции щитовидной железы у пациентов с мерцательной аритмией проведен ретроспективный анализ 107 историй болезни. Выявлена более высокая распространенность тиреотоксикоза при мерцательной аритмии по сравнению с лицами без кардиальной патологии. Рекомендовано оценивать функцию щитовидной железы у всех пациентов с мерцательной аритмией для своевременной диагностики ее нарушений и выбора правильной тактики ведения. **Ключевые слова:** субклинический тиреотоксикоз, субклинический тиреотоксикоз и сердце, функция щитовидной железы при мерцательной аритмии.

Subclinical Hyperthyroidism and Cardiovascular System

Bystrova T.¹, Troshina E.¹, Abdulhabirova F.¹, Panchenkova L.², Ilyn A.¹, Chirkova L.¹

¹ Scientific Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

² Department of surgery of Moscow Medical and Stomatological university

The aim of the study was to assess function of cardiovascular system in patients with subclinical hyperthyroidism (SH). We studied 30 women with SH in the age of 40–75 yr, and 20 euthyroid subjects. The average daytime systolic blood pressure was significantly higher in patients than in controls. The patients with SH had increase of average heart rate compared with the control group. The Doppler echocardiography showed that diastolic function was significantly impaired. To assess the thyroid function we studied medical history of 107 patients with atrial fibrillation. The prevalence of thyrotoxicosis in patients with atrial fibrillation was higher than in subjects without them. Serum level TSH level should be measured in all patients with atrial fibrillation.

Введение

Субклинический тиреотоксикоз характеризуется снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ниже нормы в сочетании с нормальными уровнями свободных тироксина (св. Т4) и трийодтиронина (св. Т3). При этом, как правило, отсутствуют какие-либо симптомы или они неспецифичны. По данным различных исследований распространенность субклинического тиреотоксикоза варьирует от 0,6 до 3,9% в зависимости от чувствительности метода, используемого для определения ТТГ, и йодного обеспечения региона [5, 6, 8]. Основными причинами этого синдрома, как и манифестного тиреотоксикоза, являются узловой и многоузловой токсический зоб, болезнь Грейвса, экзогенное введение тиреоидных гормонов.

В отличие от манифестного тиреотоксикоза, влияние которого на кардиальную функцию описано достаточно полно, состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе остается предметом научных исследований до настоящего времени. В ряде работ отмечены: большая частота сердечных сокращений; большее количество предсердных экстрасистол; увеличение индекса массы миокарда левого желудочка; ухудшение конечного диастолического наполнения у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с лицами с эутиреозом [3, 7, 9]. В то же время некоторые авторы не обнаружили каких-либо особенностей кардиологического статуса у таких больных [10]. В связи с этим нами было предпринято исследование, целью которого явилось изучение влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему.

Материалы и методы

Результаты исследования представлены в виде двух фрагментов: в первой части оценивали уровень тиреоидных гормонов, липидный спектр, состояние гемокоагуляции, сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе; во второй — проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с мерцательной аритмией с целью оценки функции щитовидной железы.

В первую часть исследования включены 30 женщин с субклиническим тиреотоксикозом в возрасте от 40 до 75 лет (57 лет — 48; 65 лет) с индексом массы тела (ИМТ) 28 (25; 31). Из них 15 пациенток находились на супрессивной терапии левотироксином (L-T₄) от 6 мес до 20 лет (доза L-T₄ 125–200 мкг/сут) после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы. У 15 пациенток был узловой или многоузловой токсический зоб (функциональная автономия щитовидной железы). Диагноз субклинического тиреотоксикоза выставлялся при выявлении уровня ТТГ ниже референсных значений и нормальных уровней св. Т₃ и св. Т₄. Контрольную группу составили 20 женщин с эутиреозом, возраст которых составил 54 года (48; 60 лет), с ИМТ 28 (26; 32). В исследование не были включены больные с нарушениями углеводного обмена, ишемической болезнью сердца, пороками сердца, идиопатическими кардиомиопатиями, а также пациенты, перенесшие нарушение мозгового кровообращения.

Во второй части работы проведен ретроспективный анализ историй болезни 107 пациентов с постоянной (30 человек) и пароксизмальной (77 человек) формами фибрилляции предсердий, проходивших лечение в терапевтическом отделении Дорожной больницы им. Н.А. Семашко г. Москвы с января 2004 по август 2005 гг. Все пациенты имели подтвержденный диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, сердечная недостаточность. Из исследования исключались больные с миокардиодистрофией алкогольного генеза, пороками сердца. Среди обследованных пациентов мужчин было 34, женщин — 73. Возраст больных составил от 47 до 84 лет (60–53; 68 лет).

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем больным в первой части исследования определяли уровни ТТГ (референсные значения — 0,25–3,5 мЕд/л), св. Т₃ (референсные значения — 4,26–8,1 пмоль/л) и св. Т₄ (референсные значения — 9–20 пмоль/л) методом усиленной хемилюминесценции с использованием автоматического анализатора

Vitros (Johnson and Johnson, США). Липидный спектр крови — уровни общего холестерина (ОХС; норма — 3,3–5,2 ммоль/л), триглицеридов (ТГ; норма — 0,1–2,2 ммоль/л), ХС-ЛПВП (норма — 0,9–2,6 ммоль/л), ХС-ЛПНП (норма — 0–3,37 ммоль/л), оценивали при помощи стандартных наборов фирмы Roshe (Франция) на биохимическом анализаторе Hitachi 912. Коагулограмму определяли на автоматическом анализаторе гемокоагуляции STA-compact (Roshe, Франция). Проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) с помощью трехканального монитора Холтера (регистрирующее устройство Rozin, модель 151 (США), суточное мониторирование АД (СМАД) (комплекс ABPM for Windows, version 4.0, фирма Mobilograph, США) эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на приборе Toshiba 60A (Япония).

У больных с фибрилляцией предсердий (вторая часть работы) по данным историй болезни оценивались уровни ТТГ (референсные значения — 0,4–4,0 мЕд/л), при необходимости — св. Т₃ (референсные значения — 4,26–8,1 пмоль/л) и св. Т₄ (референсные значения — 9–20 пмоль/л), данные УЗИ щитовидной железы.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (версия 6.0, Stat-Soft Inc., США). Для сравнения групп использовали непараметрические методы (U-критерий Манна–Уитни). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме — 25; 75 (Ме — медиана; 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

I. Оценка уровней ТТГ и тиреоидных гормонов, липидного спектра, состояния гемокоагуляции и сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе

Медиана уровня ТТГ в основной группе составила 0,01 мЕд/л (0,01; 0,1). В ходе исследования выявлено, что уровни св. Т₃ и св. Т₄, хотя и не выходили за пределы нормальных значений, были выше в группе больных с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с эутиреоидной группой (рис. 1, 2). Анализ липидного спектра показал отсутствие статистически значимых различий уровней ОХС и ХС-ЛПНП между группами. У больных с субклиническим тиреотоксикозом уровень ТГ был ниже по сравнению с контрольной группой, а уровень ХС-ЛПВП — выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

С целью оценки состояния свертывающей системы крови определялись фибриноген, протромбиновое время, тромбиновое время, АЧТВ. Статистиче-

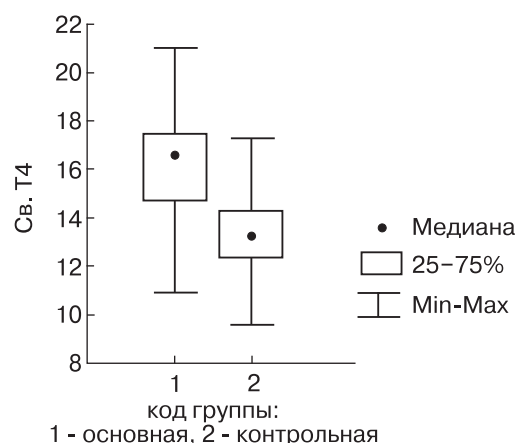


Рис. 1. Уровень св. Т4 в основной и контрольной группах ($p < 0,001$).

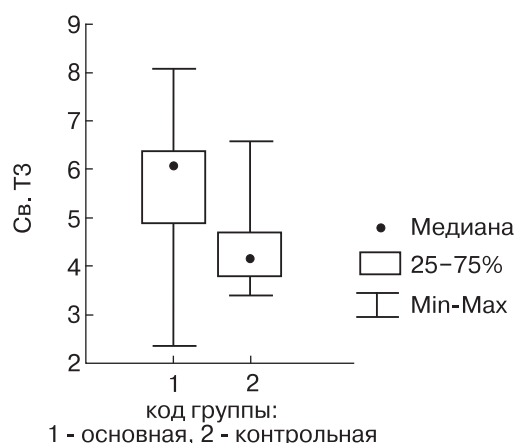


Рис. 2. Уровень св. Т3 в основной и контрольной группах ($p = 0,003$).

Таблица 1. Уровень липидов в обследованных группах

Липиды (ммоль/л)	Основная группа	Контрольная группа	p
ОХС	5,8 (4,6; 6,4)	5,5 (4,8; 6,5)	0,97
ТГ	1,2 (0,8; 1,5)	1,5 (1,4; 2,0)	0,004
ХС-ЛПВП	1,6 (1,5; 1,9)	1,3 (1,2; 1,7)	0,03
ХС-ЛПНП	3,5 (3,2; 3,9)	3,9 (3,3; 4,2)	0,14

Таблица 2. Уровень АДс в обследованных группах

АД (мм рт. ст.)	Основная группа	Контрольная группа	p
АДс дневное, среднее	128 (118; 136)	120 (115; 125)	0,02
АДс дневное, максимальное	159 (147; 170)	147 (137; 151)	0,003
АДс дневное, минимальное	101 (96; 111)	94 (88; 100)	0,02

Таблица 3. Уровень АДс после исключения лиц с артериальной гипертензией

АД (мм рт. ст.)	Основная группа	Контрольная группа	p
АДс дневное, среднее	122 (117; 130)	119 (114; 122)	0,03
АДс дневное, максимальное	153 (140; 159)	144 (136; 1150)	0,001
АДс дневное, минимальное	101 (91; 102)	92 (88; 99)	0,02

ски значимых различий между группами выявлено не было. Для оценки функции сердечно-сосудистой системы всем обследуемым проводилось ХМЭКГ, СМАД, ЭхоКГ. По данным ХМЭКГ средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки была выше у больных с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с контрольной группой (77 уд/мин (71; 81) и 72 уд/мин (69; 75) соответственно; $p = 0,03$). Статистически значимых различий в количестве желудочковых и наджелудочковых экстрасистол между группами не выявлено. При СМАД в основной группе больных уровень дневного систолического АД (АДс) был выше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Статистически значимых различий уровней дневного диастолического АД и ночного АД (систолического и диастолического) мы не выявили. При исключении из статистического анализа лиц с артериальной гипертензией сохранялись те же тенденции (табл. 3), что свидетельствует о том, что субклинический тиреотоксикоз оказывает самостоятельное влияние на уровень систолического артериального давления независимо от наличия в анамнезе артериальной гипертензии.

Кроме того, у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом при ЭхоКГ была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, которая проявлялась увеличением скорости пика А, снижением соотношения Е : А, увеличением времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка DTE, удлинением времени изоволюметрического расслабления левого желудочка IVRT (табл. 5).

Диастолические расстройства являются самым ранним маркером дисфункции миокарда. Нарушения диастолических свойств миокарда обычно пред-

Таблица 5. Показатели диастолической функции миокарда

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
E (см/с)	57 (53; 70)	62 (57; 64)	0,25
A (см/с)	58 (55; 61)	51 (49; 53)	0,005
E/A	1 (0,87; 1,21)	1,19 (1,14; 1,2)	0,04
DTE (мс)	184 (183; 185)	183 (178; 183)	0,03
IVRT (мс)	96 (89; 104)	72 (70; 72)	<0,001

шествуют снижению насосной функции левого желудочка и даже могут изолированно приводить к появлению признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности. Таким образом, можно сделать вывод, что начальные признаки поражения сердечно-сосудистой системы появляются уже на стадии субклинического тиреотоксикоза.

II. Оценка функции щитовидной железы у пациентов с мерцательной аритмией

Москва, как и большая часть западных регионов Российской Федерации, относится к регионам легкого йодного дефицита с медианой йодурии 92 мкг/л [1]. Согласно данным недавно проведенного на кафедре эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова исследования по эпидемиологии заболеваний щитовидной железы в Москве распространенность тиреотоксикоза в старшей возрастной группе составляет 4,2%, в том числе манифестного тиреотоксикоза – 1,2% [2].

Очень часто при тиреотоксикозе на первый план выходят такие симптомы, как тахикардия и наджелудочковые аритмии, в связи с чем это состояние может долго расцениваться как самостоятельная кардиальная патология. Целью этой части исследования были оценка функции щитовидной железы и определение распространенности тиреотоксикоза среди пациентов с мерцательной аритмией.

Ретроспективный анализ 107 историй болезни пациентов с мерцательной аритмией показал, что у 12 (11,2%) больных наблюдался тиреотоксикоз (медиана уровня ТТГ – 0,07 мЕд/л (0,01; 0,17). Среди 12 человек с тиреотоксикозом было 2 мужчин и 10 женщин. У 5 (4,7% от общего количества больных с мер-

цательной аритмией) человек из этой группы был манифестный тиреотоксикоз. У 7 (6,5% от общего количества больных) пациентов был сниженный уровень ТТГ при нормальных показателях св. Т4 и св. Т3. Эти пациенты не предъявляли специфических жалоб, и изменения в анализе крови были случайно определены при обследовании (–). Учитывая, что в нашем распоряжении имелись только данные однократного обследования, в эту группу могли попасть и больные с синдромом эутиреоидной патологии, который нередко встречается у наблюдающихся стационарно пожилых пациентов. Под этим термином понимают гормональные сдвиги, характерные для системных заболеваний при отсутствии патологии щитовидной железы. Поэтому мы не можем с уверенностью утверждать, что при более детальном обследовании (проведении повторного гормонального исследования, сцинтиграфии щитовидной железы) всем 7 пациентам был бы выставлен диагноз субклинический тиреотоксикоз. Такие больные требуют дальнейшего амбулаторного наблюдения с целью выяснения причины изменения уровня ТТГ и своевременного назначения лечения, направленного на устранение тиреотоксикоза и/или его причины.

Таким образом, распространенность тиреотоксикоза среди пациентов с мерцательной аритмией оказалась в 2,7 раза выше, чем среди людей, не страдающих сердечно-сосудистой патологией. Своевременная диагностика тиреотоксикоза у пожилых больных осложняется тем, что большинство из них не предъявляют каких-либо специфических жалоб и данная патология случайно выявляется при обследовании. Существуют рекомендации ряда зарубежных ассоциаций о скрининговом определении уровня ТТГ у всех пожилых людей независимо от наличия или отсутствия симптомов (например, Американской ассоциации тиреоидологов (АТА), 2000 г.; Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) 1995 г.). В настоящее время нет единого мнения эндокринологов о целесообразности такого скрининга. Однако более высокая распространенность тиреотоксикоза при мерцательной аритмии и частое отсутствие специфических жалоб у та-

Таблица 6. Распространенность тиреотоксикоза среди обследованных пациентов (n = 107)

Нарушение	n	Муж./жен.	Распространенность в общей выборке (%)	Возраст (лет), Me (25; 75)
↓ТТГ ↑св.Т4 и/или ↑св. Т3	5	1/4	11,2 (4,7)	59 (56; 69)
↓ТТГ Нсв. Т4 и Нсв. Т3	7	1/6	(6,5)	

↓ТТГ – уровень ТТГ ниже нижней границы нормы.

↑св. Т4 – уровень св. Т4 выше нормы.

↑св. Т3 – уровень св. Т3 выше нормы.

Нсв. Т4 и св. Т3 – значения св. Т4 и св. Т3 в пределах нормальных значений.

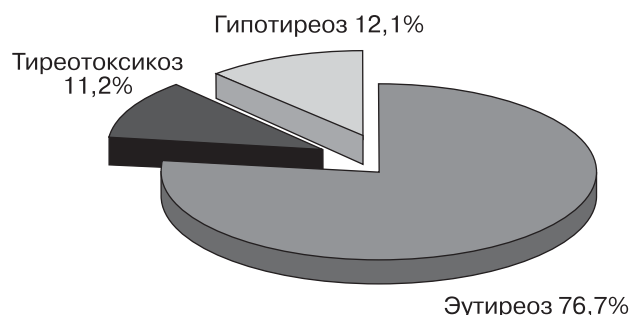


Рис. 3. Функция щитовидной железы у пациентов с мерцательной аритмией.

ких пациентов указывают на необходимость определения уровня ТТГ у всех больных с мерцательной аритмией.

Среди 12 пациентов с тиреотоксикозом 4 пациента (33,4%) страдали болезнью Грейвса (все имели манифестный тиреотоксикоз), у 8 (66,6%) по данным УЗИ был выявлен узловой зоб, что можно объяснить более высокой распространенностью функциональной автономии щитовидной железы (ФА ЩЖ) в данной возрастной группе в регионе легкого йодного дефицита.

У 13 (12,1%) обследованных определялся гипотиреоз, медиана уровня ТТГ — 5,7 мЕд/л (5,4; 8,0). Причем только у 2 (1,9% от общего количества больных с мерцательной аритмией) из них гипотиреоз был манифестным. Остальные 11 пациентов (10,5% от общего количества больных) имели повышенный уровень ТТГ при нормальных значениях св. Т4 и св. Т3. В эту группу по указанным выше причинам могли попасть и больные с синдромом эутиреоидной патологии. Следует отметить, что по данным различных исследований распространенность гипотиреоза среди пожилых лиц без кардиальной патологии колеблется от 0,9 до 17,5% [4, 11]. Среди пациентов с дисфункцией щитовидной железы не было больных, получавших амиодарон.

У остальных 82 (76,7%) пациентов наблюдалось эутиреоидное состояние (уровень ТТГ в пределах нормальных значений) (рис. 3).

Выводы

1. Начальные проявления сердечно-сосудистых осложнений тиреотоксикоза выявляются уже на субклинической стадии. Так, для субклинического тиреотоксикоза характерно повышение средней ЧСС и дневного систолического АД (АДс). Кроме того, у пациентов выявляется нарушение диастолической дисфункции левого желудочка, что является ранним маркером дисфункции миокарда.

2. У больных с субклиническим тиреотоксикозом уровни св. Т3 и св. Т4 выше, чем у лиц с эутире-

озом, хотя и не выходят за пределы нормальных значений.

3. Для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений следует начинать лечение, направленное на устранение тиреотоксикоза и/или его причины, уже на стадии субклинического тиреотоксикоза.

4. Учитывая более высокую распространенность тиреотоксикоза при мерцательной аритмии, отсутствие специфических жалоб у многих пациентов и наиболее высокую распространенность ФА ЩЖ в старшей возрастной группе, необходимо оценивать функцию щитовидной железы у всех пациентов с мерцательной аритмией для своевременной диагностики ее нарушений и выбора правильной тактики ведения.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005 гг.). М., 2005. С. 34.
2. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. Москва: Видар, 2005. с. 27.
3. Biondi B., Palmeri E.A., Fazio S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000. V. 85. P. 4701–4705.
4. Campbell A.J., Reinken J., Allan B.C. Thyroid disease in the elderly in the community // Age and Aging. 1981. V. 10. P. 47–52.
5. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Archives of Internal Medicine. 2000. V. 160. P. 526–532.
6. Hollowell J.G., Staehling N.W., Hannon W.H. et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, in press.
7. Mercurio G., Panzuto M.G., Bina A. et al. Cardiac function, physical exercise capacity and quality of life during long term thyrotropin – suppressive therapy with levo-thyroxine: effect of individual dose tailoring // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000. V. 85. P. 159–164.
8. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // The New England Journal of Medicine. 1994. V. 331. P. 1249–1252.
9. Sgarbi J.A., Villaca F., Scanduzzi S. et al. Improvement of cardiac effects of endogenous subclinical hyperthyroidism with methimazole treatment (Abstract). 12th International Thyroid Congress. Kyoto 2000 // Endocr. J. 2000. V. 47. P. 179.
10. Shapiro L.E., Sievert R., Ong L. et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin – suppressive doses of L-thyroxine // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997. V. 82. P. 2592–2595.
11. Turnbridge W.M.G., Evered D., Hall R. et al. Spectrum of thyroid disease in a community. The Whickham Study // Clinical Endocrinology. 1977. V. 7. P. 481–493.