

УДК 616.12-008.313.2:[616.441-008.64-036.21:612.392.64]-07(045)

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ ЙОДНОЙ ЭНДЕМИИ

Шварц Ю.Г., Майскова Е.А.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Росздрава, Саратов, e-mail: lenokia@mail.ru*

Обследованы 90 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, проживающих в йоддефицитном регионе (60 больных с фибрилляцией предсердий – 1 группа и 30 больных без нарушений ритма – 2 группа). Выполнены ультразвуковое исследование щитовидной железы и лабораторный анализ крови на определение функции щитовидной железы и антитиреоидные антитела. У пациентов с фибрилляцией предсердий достоверно чаще встречается увеличение щитовидной железы 33 % против 13 %, $p < 0,05$). Также отмечается значимое повышение уровня свободного тироксина (но в рамках нормальных значений) у пациентов с фибрилляцией предсердий, особенно у лиц женского пола ($p = 0,05$). Только у пациентов 1 группы 8 %) выявлены стимулирующие антитела к рецептору к ТТГ. Полученные результаты могут свидетельствовать о большей функциональной активности щитовидной железы у лиц с фибрилляцией предсердий, возможно за счет ее функциональной автономии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, щитовидная железа

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма [1]. Однако, несмотря на хорошую изученность факторов риска и патогенеза, в ее возникновении и течении по-прежнему остается немало загадок. Самыми частыми этиологическими факторами, обуславливающими появление ФП, являются заболевания сердечно-сосудистой системы, вызывающие сложное органическое и функциональное поражение миокарда [1]. Однако учитывая то, что большинство населения России, в том числе

и пациентов с сердечно-сосудистой патологией, проживает в условиях йодной эндемии и высокого распространения болезней щитовидной железы (ЩЖ), представляется целесообразным изучение тиреоидного статуса у данной категории больных. Проведенные исследования в этой области не дают четкой картины в отношении прогностически значимых структурно-функциональных изменений ЩЖ, влияющих на развитие ФП, а масштабные популяционные исследования носят единичный характер [7, 9], и в качестве независимого фактора риска

развития ФП указывается только скрытый гипертиреоз [7].

Цель исследования

Изучение структурно-функциональных особенностей ЩЖ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия или отсутствия ФП.

Материал и методы

В исследование было включено 90 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении терапии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с ноября 2006 г. по март 2008 г. При этом Саратовская область относится к регионам с пониженным содержанием йода в почве и воде. Набор пациентов производился в случайном порядке. Все больные были разделены на 2 группы. Группу исследования (группа 1) составили 60 человек, имеющих ФП, группу сравнения (группа 2) – 30 больных без ФП, а также других нарушений сердечного ритма. Критерии включения для всех пациентов: возраст не менее 50 лет, совместное наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и хронической недостаточности кровообращения. Критерии исключения: любые заболевания ревматической природы, перенесенный инфекционный миокардит. Также в контрольную группу не включались пациенты, имеющие случаи частой, групповой или политопной экстрасистолии любой локализации, а так-

же установленные ранее и клинически манифестные гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит. Из исследования не исключались пациенты с прооперированной щитовидной железой и имеющие в анамнезе заболевания ЩЖ, протекающие в эутиреоидном состоянии и не требующие лечения.

Все обследования проводились на добровольной основе с устного согласия пациентов. Информация о больных собиралась на основании опроса и истории болезни. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. Если общий объем ЩЖ превышал 18 см³ у женщин и 25 см³ у мужчин, это расценивалось как увеличение органа [5].

Лабораторный анализ крови включал определение тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), свободного трийодтиронина (Т3св), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ).

Определение первых четырех из указанных маркеров проводилось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, США). Для работы были использованы следующие реактивы:

1. Тиреотропный гормон, набор «Rapid TSH», кат. №: LKRT5, серия: LKRT50329. Диапазон измерения 0,01–75 мМЕ/л. Референсный интервал 0,4–4,0 мМЕ/л.

2. Свободный тироксин, набор «Free T4», кат. №: LKF45, серия: LKF450346. Диапазон измерения 3,9–77,2 пмоль/л. Референсный интервал 10,3–24,4 пмоль/л.

3. Свободный трийодтиронин, набор «Free T3», кат. №: LKF31, серия: LKF310258. Диапазон измерения 1,5–61,0 пмоль/л. Референсный интервал 2,3–6,3 пмоль/л.

4. Антитела к тиреопероксидазе, набор «Anti-TPO Ab», кат. №: LKT01, серия: LKTO10230. Диапазон измерения 7,0–1000,0 МЕ/мл. Референсный интервал менее 35 МЕ/мл.

Стимулирующие АТ к рТТГ определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа. В работе были использованы микропланшетный ридер Multiskan Ascent (Thermo Electron Corporation, Финляндия); набор «Medizym TRAb clone», (производитель MEDIPAN, Германия), кат. №: 3805, серия: 86TMC 01/2. Диапазон измерения 0,01–30,0 МЕ/л. Референсный интервал: отрицательный результат – менее 0,3 МЕ/л; «серая зона» – 0,3–0,4 МЕ/л, положительный результат – более 0,4 МЕ/л.

Выбор данных показателей обусловлен следующим. Принято считать, что свободные фракции тироксина (Т4св) и трийодтиронина (Т3св) являются наиболее объективным показателем, отражающим функциональное состояние ЩЖ. При этом более важное значение уделяется Т4св, поскольку в отличие от Т3 тироксин продуцируется только непосредственно в ЩЖ и не мо-

жет образовываться на периферии. Анализ на ТТГ производился с целью выявления клинических или субклинических случаев гипер- и гипотиреоза у больных. Для установления случаев аутоиммунного поражения ЩЖ в качестве маркеров выбраны АТ к ТПО (по данным литературы [4] они обладают большей чувствительностью при аутоиммунном поражении ЩЖ, чем АТ к тиреоглобулину) и стимулирующие АТ к рТТГ (некоторые авторы [2, 4] называют их главным патогенетическим фактором развития диффузного токсического зоба со специфичностью выявления при данном заболевании около 97–100%). В процессе проведения лабораторного анализа один из образцов плазмы пациента 1 группы не был выполнен по техническим причинам.

Распределение данных проверялось на нормальность, использовались математическое ожидание (M), в качестве меры вариабельности использовалось среднее квадратичное отклонение(SD). Для сравнения выделенных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также таблицы сопряженности и критерии Хи-квадрат и Фишера.

Результаты и их обсуждение

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст больных в группе исследования составил 68,3 года, в группе сравнения – 66,7 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 33% и 67% в группе исследования про-

тив 27% и 73% в группе сравнения соответственно.

При анализе структурных изменений ЩЖ у пациентов разных групп получены следующие данные (табл.1): отсутствие патологических изменений (нормальная структура ЩЖ) наблюдалось лишь у каждого третьего пациента без нарушения рит-

ма и только у каждого пятого в группе исследования. Следует отметить, что диффузное увеличение ЩЖ (ДУЩЖ) встречалось только у больных с ФП (7%) и не было выявлено в группе сравнения. Однако эта тенденция оказалась статистически недостоверной, возможно, из-за объема выборки.

Таблица 1

Структурные изменения щитовидной железы у кардиологических больных

	Группа 1 (с ФП), n=60		Группа 2 (без ФП), n=30		p
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Норма	13	22%	10	33%	0,24
ДУЩЖ	4	7%	0	0%	0,19
Узловое поражение	22	37%	13	43%	0,54
Смешанный зоб	15	25%	4	13%	0,16
Тиреоидит	5	8%	2	7%	0,81
Кисты	1	2%	0	0%	0,66
Гипоплазия	0	0%	1	3%	0,33
Увеличение (всего)	19	33%	4	13%	0,04
Узлы (всего)	37	62%	17	57%	0,34

У ряда пациентов при УЗИ был выявлен смешанный зоб (узлообразование в ЩЖ на фоне ее увеличения). Достоверных различий между группами по данному параметру не получено, однако можно говорить о некоторой тенденции к более частому выявлению смешанного зоба у больных с ФП. Увеличение объема ЩЖ в целом в случае наличия у больных ФП встречалось почти в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без аритмических нарушений, что оказалось статистически достоверно. В отно-

шении других патологических УЗ находок значимых различий между группами получено не было.

Учитывая тот факт, что у большинства обследованных больных в анамнезе отсутствовали заболевания ЩЖ, выявленные отклонения от нормы стали УЗ находками. Таким образом, в условиях йодной эндемии структурные аномалии данного органа встречаются у большинства больных с сердечно-сосудистой патологией, при том, что среди них пациенты с ФП отличаются более значи-

мым увеличением ЩЖ как за счет диффузного увеличения, так и за счет смешанного поражения. Результаты исследования функции щитовидной железы приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты лабораторного исследования функции щитовидной железы и наличия анти тиреоидных антител у кардиологических больных

Параметр	Группа 1 (с ФП), n=59	Группа 2 (без ФП), n=30	p
Т4св, пмоль/л всего	18,17±2,04	15,17±1,02	0,05
мужчины	15,62±0,81	14,36±3,59	0,27
женщины	19,47±3,03	15,50±0,91	0,05
без увеличения ЩЖ	17,29±1,71	14,87±1,12	0,05
с увеличением ЩЖ	20,18±5,79	17,10±2,66	0,51
Т3св, пмоль/л	4,63±0,37	4,54±0,27	0,77
ТТГ, мМЕ/л	2,24±0,49	2,14±0,58	0,79
АТ к рТТГ, полож.	8%	0%	0,12
АТ к ТПО, полож.	17%	27%	0,21

Оказалось, что уровни Т3св и ТТГ между пациентами разных групп практически не различались, в то время как в отношении Т4св были выявлены значимые отличия. Средний уровень этого гормона у пациентов с ФП составил 18,17±2,04 пмоль/л, а при отсутствии аритмии этот же показатель равнялся 15,17±1,02 пмоль/л. Несмотря на то, что указанные значения в обоих случаях не выходили за рамки нормальных, данное отличие представляется клинически значимым и является статистически достоверным. У мужчин наблюдалась тенденция к более низким значениям Т4св, и в отличие от женщин этот показатель не зависел от наличия аритмии. Наивысшим уровнем Т4св оказался у женщин с ФП, причем у трех пациенток этот показатель выходил за верхнюю границу нормы.

Также был произведен анализ значений Т4св в зависимости от наличия увеличения ЩЖ – показатель, который различался у пациентов разных групп. Были получены следующие данные: значения Т4св прямо пропорционально зависели от наличия ФП и увеличения ЩЖ, таким образом, наивысшим уровнем Т4св оказался у пациентов, имеющих сочетание этих параметров. Закономерно было бы предположить, что наличие ФП ассоциировано с уровнем Т4св, близким к верхней границе нормы, и увеличением ЩЖ, которое также сопровождается более высокой продукцией тироксина. Однако такие пациенты встречались и в группе без аритмических осложнений. Из табл. 2 видно, что при наличии ФП при прочих равных условиях уровень свободного тироксина был несколько выше.

Таким образом, учитывая полученные данные, можно сделать вывод о большей функциональной активности ЩЖ у пациентов с ФП, особенно у женщин. Также очевидно, что имеется сложная взаимосвязь между значениями тироксина, полом, увеличением ЩЖ и наличием ФП. Интересно, что при сравнении групп относительное повышение уровня Т4св у больных с ФП не сопровождается более низкими значениями ТТГ. Вероятно, это может быть косвенным проявлением функциональной автономии щитовидной железы, которая является частой причиной субклинического тиреотоксикоза в регионах с йодным дефицитом [2, 6].

При анализе на АТ к ТПО было установлено, что их положительный титр встречался в 1,5 раза чаще у пациентов без ФП. Это статистически незначимое отличие не противоречит полученным данным в отношении Т4св, поскольку аутоиммунное поражение ткани ЩЖ постепенно приводит к снижению функции органа, а следовательно, и выработке тироксина. Однако положительный результат этого анализа не всегда говорит в пользу наличия аутоиммунного тиреоидита у пациента и встречается при ряде других заболеваний ЩЖ и даже у практически здоровых лиц [3, 4], в том числе старше 50 лет [8]. Постановка диагноза базируется на комплексе данных, которые, в том числе, включают УЗИ. Учитывая отсутствие различий между группами в этом отношении, полученные

результаты нельзя трактовать как склонность к аутоиммунному тиреоидиту у лиц без ФП.

При выполнении анализа на стимулирующие АТ к рТТГ положительный титр был отмечен у 5 пациентов (8%) группы исследования и не встречался в группе сравнения. Все 5 пациентов были женского пола. Выявленное различие, на наш взгляд, имеет клиническую значимость, хотя из-за небольшого количества больных не представляется возможным говорить о его статистической достоверности. Тем не менее было проведено детальное изучение этой выборки больных на предмет наличия структурно-функциональных отклонений в ЩЖ. Обнаружена прямая зависимость наличия и степени патологических изменений от титра стимулирующих АТ к рТТГ. При минимальном росте количества указанных АТ (2 пациента) при УЗИ выявлялись признаки многоузлового поражения ЩЖ, а все остальные показатели находились в пределах нормы; при превышении допустимого порога нормальных значений в 7 раз и более (3 пациента) отмечались падение уровня ТТГ до 0,01-0,02 мМЕ/л, рост размеров ЩЖ (в 1,5-2,5 раза), высокий титр АТ к ТПО, в 2-х случаях из 3-х – значительное повышение уровней Т4св и Т3св и узлообразование в ЩЖ. В среднем у этой группы пациентов уровень Т4св был $31,6 \pm 18,5$, т.е. был в 2 раз выше ($p < 0,001$), чем у остальных пациентов.

Сложно однозначно ответить на вопрос, почему стимулирующие АТ к рТТГ выявлены только у пациентов, имеющих ФП. Является ли поражение ЩЖ первичным, вызывающим развитие аритмии, или оба патологических состояния отмечаются в рамках другого, более масштабного процесса. Появление указанного вида АТ способствует переходу ЩЖ в режим автономного функционирования за счет конкурентного связывания с рецепторами к гормону гипофиза [10]. Учитывая то, что аутоиммунные процессы часто протекают системно и сопровождаются поражением нескольких органов-мишеней, нельзя исключить иммунологически опосредованное воспалительное поражение миокарда. Однако данная гипотеза, очевидно, требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Увеличение объема щитовидной железы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в случае наличия у них фибрилляции предсердий встречалось почти в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без аритмических нарушений (33% и 13% соответственно).

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий уровень Т4св достоверно выше, чем у больных без аритмических осложнений, что, вероятно, обусловлено большей функциональной активностью щитовидной железы у этой категории больных.

3. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и фибрилляцией предсердий наиболее значимое относительное повышение уровня Т4св отмечалось у лиц женского пола или имеющих увеличение щитовидной железы.

4. У некоторых пациентов с фибрилляцией предсердий выявляются стимулирующие АТ к рТТГ, что может способствовать формированию функциональной автономии щитовидной железы, а также являться проявлением системного иммуновоспалительного процесса с мультиорганным поражением.

Список литературы

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: В 2 т. – Киев: Здоровье, 2002. – Т.2. – С. 377-389.
2. Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – №3. – С. 15-18.
3. Ляликов С.А., Гаврилик Л.Л., Собеска М. и соавт. Уровень и микрогетерогенность некоторых острофазовых белков при аутоиммунном тиреоидите и латентном аутоантителоносительстве к антигенам щитовидной железы // *Цитокины и воспаление*. – 2002. – №4. – С. 26-28.
4. Рыков А.А., Васильева Т.В., Рыкова О.В. и соавт. К вопросу лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Здоровье Украины*. – 2006. – №14/1. – С. 12-14.
5. Шилин Д.Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // *«SonoAce-Ultrasound»*. – 2001. – №8. – С. 8-14.
6. Bauch K. Epidemiology of functional autonomy // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1998. – №4. – P. 16-22.
7. Cappola A.R., Fried L. P., Arnold A.M. et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk and Mortality in Older Adults // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 1033-1041.

8. Latrofa F, Pinchera A. Aging and the thyroid [Электронный ресурс] // Hot Thyroidology (Journal owned by the European Thyroid Association). – 2005, July. – №1. URL: <http://www.hotthyroidology.com/print.php?ID=148> (дата обращения 18.06.2010).

9. 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.

10. Knut Krohn, Ralf Paschke. Progress in Understanding the Etiology of Thyroid

Autonomy// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86, №7. – P. 3336-3345.

Рецензенты:

Олейников Валентин Элиевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии медицинского института Пензенского государственного университета.

Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий».

**STRUCTUROFUNCTIONAL SPECIFIC FEATURES OF THYROID
GLAND AT PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES
AND ATRIAL FIBRILLATION IN IODINE
DEFICIENCY REGION**

Shwartz Y.G., Mayskova E.A.

*GOU VPO «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskogo of Roszdrav»,
Saratov, e-mail: lenokia@mail.ru*

90 patients with cardiovascular diseases from iodine deficiency region were examined (60 patients with atrial fibrillation – 1 group and 30 patients without arrhythmia – 2 group). Ultrasound investigation of thyroid gland and laboratory analysis of blood to determine function of thyroid gland and antithyroid antibodies were done. At patients with atrial fibrillation enlargement of thyroid gland occurs more frequently with high level of evidence 33 % versus 13 %, $p < 0.05$). Also it's occurred significant elevation of free thyroxine level (but at normal range) at patients with atrial fibrillation especially of female gender ($p = 0.05$). Only at patients of 1 group 8 %) stimulated antiTSH-receptor antibodies were revealed. Such results could be a sign of increased functional activity of thyroid gland at persons with atrial fibrillation, maybe because of its functional autonomy.

Keywords: atrial fibrillation, cardiovascular diseases, thyroid gland