

Оригинальные работы

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ –
ДЕТЕРМИНАНТЫ РАЗВИТИЯ И СОХРАНЕНИЯ****А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева, В.Н. Солнцев***ФГБУ “Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург*

А.Ю. Бабенко — канд. мед. наук, заведующая НИЛ сосудистых осложнений сахарного диабета института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Е.Н. Гринева — доктор мед. наук, директор института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; В.Н. Солнцев — канд. мат. наук, старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Фибрилляция предсердий является частым нарушением ритма при тиреотоксикозе и может привести к развитию серьезных осложнений (тромбоэмболии, инсульт) и смерти. Изучение факторов, повышающих риск развития фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе, продолжается многие годы, но внедрение новых методов обследования и математического анализа позволяет выявить новые детерминанты возникновения фибрилляции и ее сохранения после восстановления эутиреоза. В представленной работе было выполнено ЭхоКГ-обследование 254 пациентов с болезнью Грейвса и 110 человек с субклиническим тиреотоксикозом. Проведенный анализ позволил выявить ряд новых детерминант развития и сохранения фибрилляции предсердий. Это прежде всего длительность сохранения тиреотоксикоза, концентрический тип гипертрофии левого желудочка. Определен вклад различных факторов в формирование фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, ремоделирование миокарда.

**Determinants of development and preservation of atrial fibrillation
at thyrotoxicosis****A.Yu. Babenko, E.N. Grineva, V.N. Solncev***Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg*

Atrial fibrillation is a frequent violation of a heart rhythm at thyrotoxicosis and it can determine serious complications (tromboembolia, stroke) and death. The study of factors increasing risk development of atrial fibrillation at thyrotoxicosis is investigating many years but the occurrence of new diagnostic methods and mathematic analysis allows to reveal new determinants of development of atrial fibrillation and its persistence after restoration of euthyreosis. In our research we've studied the Echo-cardiography parameters in 254 normotensive patients with a thyrotoxicosis Graves' disease without any CVD and 110 patients with a subclinical thyrotoxicosis. We detected new factors of risk of atrial fibrillation: the duration of thyrotoxicosis and the left ventricular concentric hypertrophy. The contribution of different factors in development of atrial fibrillation is defined.

Key words: thyrotoxicosis, atrial fibrillation, myocardial remodeling.

Введение

В настоящее время установлено, что даже радикально пролеченный тиреотоксикоз приводит к ухудшению жизненного прогноза. Так, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, клапанных пороков, нарушений ритма, сердечной недостаточности и, в меньшей степени, ишемической болезни сердца (ИБС) увеличена в этой когорте в 1,2 раза, а цереброваскулярная — в 1,4 раза по сравнению с общей популяцией [18, 30]. Очевидной при-

чиной увеличения смертности считается развитие стойких изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в период тиреотоксикоза, что определяет актуальность их выявления и коррекции [17, 26, 34].

Наиболее типичными проявлениями тиреотоксического поражения сердца являются: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [10, 13, 22], фибрилляция предсердий (ФП) [15, 19], дилатация полостей сердца и развитие сердечной недостаточности (СН) [14, 23, 35, 36], легочная гипертензия [24, 29, 32], диасто-

Для корреспонденции: Бабенко Алина Юрьевна — 197341, С.-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Институт эндокринологии ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова. Тел.8-921-331-43-74. E-mail: alina_babenko@mail.ru

лическая дисфункция [6, 27]. Наиболее значимым фактором повышения смертности является формирование ФП [19, 20], которая нередко сохраняется и после устранения тиреотоксикоза (ТТ) [28].

ФП является вторым по частоте после синусовой тахикардии нарушением ритма сердца при ТТ. Ее частота при ТТ, по данным различных авторов, варьирует от 2 до 25%, тогда как распространенность в общей взрослой популяции составляет всего 0,4%. Вариабельность распространенности определяется значительными различиями в обследуемых выборках. Так, в исследованиях, включавших пациентов без сопутствующей патологии сердца, частота ФП составила соответственно 14 и 14,9% [30, 31]. В то же время в исследовании, включавшем женщин с кардиопатиями различной этиологии, ФП имела у 67% пациенток с тиреотоксикозом. Столь значимые различия в распространенности привлекли внимание к вопросу изучения факторов, влияющих на вероятность развития ФП при ТТ.

Результаты проведенных исследований выявили следующие факторы [19, 20]: возраст, мужской пол, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Однако вклад каждого из них в развитие ФП изучен недостаточно. Лишь возраст обозначен как достоверный предиктор, а по значимости других факторов (пол, длительность заболевания) имеются лишь единичные сообщения. Единичные работы посвящены влиянию на риск развития ФП ремоделирования сердца, и в них изучалось лишь влияние ремоделирования предсердий. Так, в исследовании Т. Iwasaki и соавт. (1989) с частотой развития ФП коррелировали степень увеличения левого предсердия (ЛП) и возраст [20]. В исследовании Н.К. Nakazawa (2000) при проведении регрессионного анализа была выявлена четкая зависимость от возраста, с пошаговым увеличением распространенности ФП, которая достигла максимума (15%) у больных старше 70 лет. Подробный анализ влияния различных факторов на риск развития ФП был проведен в работе L. Frost (2004) [19]. В результате изучения Датского национального регистра (обследовано 40 628 пациентов с тиреотоксикозом) было показано, что в целом по группе 8,3% пациентов имели ФП. При оценке вклада различных факторов в этом исследовании было выявлено, что мужской пол, ИБС или клапанная болезнь сердца, застойная СН были связаны с самым высоким риском ФП. Роль возраста и гендерных различий была отмечена и в работе А. Toft и N. Voop (2000), продемонстрировавшей, что распространенность ФП увеличивается с возрастом и более высока у мужчин [38]. Авторы отметили, что до 50% мужчин с тиреотоксикозом в возрасте 60 лет имеют ФП. В отношении влияния выраженности тиреотоксикоза

(клинический, субклинический) данные носят противоречивый характер. По данным одних исследователей, субклинический тиреотоксикоз (СТ) дает такой же относительный риск ФП, как и явный тиреотоксикоз. Так, А. Tenenitz и соавт. обнаружили развитие ФП у 28% женщин старше 65 лет с эндогенным неиммунным СТ (ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л) за 2 года наблюдения, в то время как в контрольной группе частота развития ФП составила 10% [37]. В большом ретроспективном исследовании J. Auer и соавт. обнаружили увеличение относительного риска ФП у пациентов с СТ (ТТГ < 0,4 мМЕ/л) в 5,2 раза [7]. Авторы также обнаружили, что ФП выявляется примерно с одинаковой частотой у больных с СТ (12,7%) и явным тиреотоксикозом (13,8%).

Еще меньше данных имеется по идентификации факторов, детерминирующих восстановление синусового ритма после достижения стойкого эутиреоза. По данным J. Auer и соавт., достижение эутиреоза привело к восстановлению синусового ритма только у 19% пациентов с СТ, имевших ФП [7]. В исследовании Т. Iwasaki и соавт. (1989) после устранения ТТ размер ЛП оставался увеличенным у 7% пациентов моложе 40 лет без ФП, у 2% больных старше 40 лет без ФП и у 94% лиц старше 40 лет с ФП [20], то есть увеличение ЛП коррелировало и с сохранением ФП. В исследовании Н.К. Nakazawa и соавт. (1982) было показано, что у 38% больных с тиреотоксикозом, осложнившимся развитием ФП, она сохранилась в постоянной форме даже после установления стойкого эутиреоза [28]. Вероятность сохранения ФП была связана с длительностью ее существования (более 4 мес). В недавнем исследовании С.В. Siu и соавт. (2007) было показано, что ФП является независимым предиктором развития СН при ТТ [35].

Между тем характер связи ФП с наличием ГЛЖ, ее характером (концентрическая или эксцентрическая), наличием диастолической дисфункции при ТТ не определен. Работы, посвященные изучению характера ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при тиреотоксикозе, немногочисленны, а их результаты противоречивы [10, 12, 13]. Так, к настоящему времени не уточнена связь различных вариантов ремоделирования ЛЖ и других факторов с развитием фибрилляции предсердий. В то же время выявление этих факторов позволит разработать эффективные меры профилактики и лечения тиреотоксической кардиомиопатии, что в свою очередь улучшит сердечно-сосудистый прогноз у пациентов, перенесших тиреотоксикоз.

Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка распространенности фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести, изучение ее связи с другими проявления-

ми тиреотоксического поражения сердца, в частности с характером ремоделирования ЛЖ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с тиреотоксикозом различного генеза, длительности, выраженности, направленные для консультации в Эндокринологический консультативно-диагностический центр СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 1999 по 2008 г. и соответствовавшие критериям включения. Критериями включения в исследование для пациентов с явным тиреотоксикозом были:

- 1) наличие явного тиреотоксикоза (св. T_3 и/или св. T_4 выше нормы, ТТГ ниже 0,1 мЕд/л);
- 2) мужчины и женщины в возрасте 18–55 лет;
- 3) информированное согласие больного на участие в данном исследовании;
- 4) удовлетворительное качество изображения при ЭхоКГ-исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- 1) сопутствующие заболевания, которые могли бы оказать влияние на структурно-функциональное состояние сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные поражения, кардиомиопатии нетиреотоксического генеза, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, сердечная недостаточность и гемодинамически значимые нарушения ритма нетиреотоксического генеза);
- 2) состояния, являющиеся противопоказанием для длительной тиреостатической терапии: патология печени (повышение трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, печеночная недостаточность), хроническая почечная недостаточность, данные о непереносимости тиреостатиков в анамнезе;
- 3) интоксикации (алкоголизм, токсикомания);
- 4) беременность и планирование беременности.

Согласно указанным критериям, в исследование было включено 254 пациента с клиническим тиреотоксикозом болезни Грейвса (табл. 1). Критериями

включения в исследование для пациентов с субклиническим тиреотоксикозом были:

1) наличие субклинического тиреотоксикоза (уровень ТТГ ниже нижней границы нормы 0,1 мЕд/л по результатам двух измерений с интервалом не менее 3 нед, нормальный уровень св. T_3 и св. T_4) следующего генеза:

- экзогенный СТ на фоне супрессивной терапии $L-T_4$ с подавлением уровня ТТГ < 0,1 мЕд/л (после экстирпации щитовидной железы по поводу высокодифференцированных карцином);
- СТ аутоиммунного генеза (субклиническая стадия болезни Грейвса);
- СТ при узловой автономии щитовидной железы (претоксическая аденома щитовидной железы, многоузловой токсический зоб в стадии СТ);
- 2) мужчины и женщины в возрасте 18–59 лет;
- 3) информированное согласие больного на участие в данном исследовании;
- 4) удовлетворительное качество изображения при ЭхоКГ-исследовании.

Критерии невключения:

- 1) сопутствующие заболевания, которые могли бы оказать влияние на структурно-функциональное состояние сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные поражения, кардиомиопатии нетиреотоксического генеза, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, патология печени (повышение трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность и гемодинамически значимые нарушения ритма нетиреотоксического генеза);
- 2) интоксикации (алкоголизм, токсикомания);
- 3) беременность;
- 4) явный тиреотоксикоз;
- 5) деструктивный тиреотоксикоз.

Согласно указанным критериям, в исследование было включено 110 пациентов с субклиническим ти-

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных лиц с явным тиреотоксикозом болезни Грейвса

Параметр	Болезнь Грейвса	
	М ± σ	Пределы колебаний
Возраст, годы	42,4 ± 0,59	19–55
Мужчины/женщины	36/218 (14% мужчин)	–
Длительность болезни, мес	49,1 ± 4,48	6–432
Длительность клинического тиреотоксикоза, мес	19,2 ± 1,51	4–120
АДс/АДд, мм рт.ст.	130,5 ± 1,17 / 77,1 ± 0,67	150/90 / 90/60
ЧСС, уд/мин	98,7 ± 1,44	61–200
Количество курящих, абс. (%)	35 (13,7%)	–
св. T_3 , пмоль/л	15,4 ± 1,05	3,5–50
св. T_4 , пмоль/л	43,3 ± 2,17	13,2–114,3
ТТГ, мЕд/л	0,04 ± 0,004	0,0001–0,2

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с субклиническим тиреотоксикозом и здоровых людей контрольной группы

Параметры	Больные с субклиническим тиреотоксикозом, $n = 110$ $M \pm \sigma$	Здоровые люди, $n = 27$ $M \pm \sigma$	p
Возраст, годы	$42,7 \pm 1,84$	$40,1 \pm 2,78$	нд
Пол (ж/м)	100/10	25/2	нд
Длительность СТ, мес	$19,8 \pm 1,88$	0	—
ЧСС, уд/мин	$81,4 \pm 1,35$	$75,1 \pm 2,16$	0,001
АДс, мм рт.ст.	$128,4 \pm 1,78$	$122,9 \pm 6,23$	нд
АДд, мм рт.ст.	$77,1 \pm 1,07$	$72,9 \pm 2,5$	0,005
ТТГ, мЕд/л	$0,09 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,31$	0,0001
св. T_3 , пмоль/л	$4,2 \pm 0,27$	$3,02 \pm 0,22$	0,0001
св. T_4 , пмоль/л	$19,9 \pm 1,12$	$10,8 \pm 0,63$	0,0001

Таблица 3. Нормальные показатели оценки тиреоидного статуса

Показатель	Норма
Свободный трийодтиронин, пмоль/л	1,4–6,5
Свободный тироксин, пмоль/л	10–24,5
ТТГ, мЕд/л	0,25–3,5
Антитела к тиреоидной пероксидазе, мЕд/л	0–30
Антитела к рецептору ТТГ, МЕ/л	<1,0

реотоксикозом (табл. 2). Контрольная группа была представлена 27 здоровыми людьми (25 женщин, 2 мужчин) (табл. 2).

Уровни свободного трийодтиронина (св. T_3), свободного тироксина (св. T_4), тиреотропина (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) определяли иммуноферментным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе “ACCESS 2” (“Beckman Coulter”, США) с использованием иммунохимических тест-систем “UNICEL DXI 800 ACCESS” (“Beckman Coulter”, США) (табл. 3).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось на аппарате “ADR-2002” датчиком высокого разрешения 7,5 МГц. По данным УЗИ оценивался объем щитовидной железы.

При необходимости уточнения генеза тиреотоксикоза проводились оценка поглощения радиоактивного йода (I^{123}) щитовидной железой (исключение деструктивного тиреотоксикоза) и скинтиграфия щитовидной железы.

АД определялось ртутным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт.ст. трехкратно с интервалом в 5 мин. Затем вычислялось среднее из двух последних измерений. ЧСС определялась по пульсу за 60 с. ЭКГ выполнялась на аппарате “Bioset-3500” по стандартной методике [5].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате “Vingmed CFM-800”

(“GE”, США) датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях.

Толщина стенок левого желудочка и размеры полости определялись из парастеральной позиции длинной оси ЛЖ. Измерения делались в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси левого желудочка. Масса миокарда вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастерального доступа. Оценка индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) проводилась согласно рекомендациям ASE-2005 [21]. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости.

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times M_0 + 0,6, \quad (1)$$

где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка;

$$M_0 = 1,04 \{ (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ})^3 - \{\text{КДРЛЖ}\}^3 \},$$

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).

ИММЛЖ рассчитывался по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}, \quad (2)$$

где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975).

Порог для ИММЛЖ был выбран согласно критериям, предложенным в рекомендациях ASE-2005. Для мужчин он составил 115 г/м², для женщин — 95 г/м² [21]. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась следующим способом:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДРЛЖ} \quad (3)$$

ОТС считалась увеличенной при значениях показателя 0,42 и более [21]. Признаком асимметричной гипертрофии перегородки считалось соотношение ТМЖП/ТЗСЛЖ более 1,5. Оба вышеуказанных количественных показателя (ИММЛЖ и ОТС) использовались для определения гипертрофии левого желудочка и конкретного вида геометрии ЛЖ. При оценке типа геометрии ремоделирования ЛЖ использовались пороговые значения для ИММЛЖ и ОТС.

Для выделения типов геометрии левого желудочка использовалась классификация G. Ganau 1992 года [16]. В соответствии с данной классификацией выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ); эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ); концентрическое ремоделирование (КР); концентрическая гипертрофия (КГЛЖ). Согласно обновленной классификации ASE-2005 [21], нормальная геометрия констатируется при отсутствии ГЛЖ и нормальном ОТС (менее 0,42); концентрическая ГЛЖ — при наличии ГЛЖ по ИМЛЖ и ОТС, равном 0,42 и более; эксцентрическая ГЛЖ — при наличии ГЛЖ, но значении ОТС менее 0,42; концентрическое ремоделирование — при отсутствии ГЛЖ, но ОТС 0,42 или более. Сократительная функция (фракция выброса — ФрВ) оценивалась по методу Теймхольца и Симпсона в соответствии с рекомендациями ASE-2005 [21].

Всем больным также проводилось доплеровское исследование в импульсном режиме. Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции, аортальный кровоток оценивался при помощи постоянно-волнового доплера.

Из параметров диастолической функции оценивались: максимальная скорость кровотока пика Е (Е), максимальная скорость кровотока пика А (А), их соотношение (Е/А), время замедления кровотока пика Е, время изоволемиического расслабления (ВИВР) — время от закрытия аортального клапана до открытия митрального. Признаками нарушения диастолической функции (“классический” тип кри- вой) считались:

- ВИВР более 100 мс;
- Е/А менее 1,0;
- время замедления пика Е более 240 мс.

Для дифференциального диагноза типов нарушений диастолической функции проводилось исследование кровотока в легочных венах.

Метод ЭхоКГ также использовался для оценки давления в легочной артерии (ДЛА) и диагностики легочной гипертензии (ЛГ). За норму принималось систолическое давление в легочной артерии до 25 мм рт.ст. в покое и до 30 мм рт.ст. при физической активности. ЛГ диагностировалась при систолическом давлении в легочной артерии 35 мм рт.ст. и выше. Для повышения достоверности и точности результатов исследования динамики для одного и того же пациента проводились одним и тем же исследователем.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 и Exel 6.0. Использовались методы многомерной статистики — факторный, кластерный и дискриминантный анализы, множественный регрессионный анализ. Для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2 , при ожидаемых частотах менее 5 — точный тест Фишера. При сравнении переменных в нескольких группах использовался тест ANOVA/MANOVA. Для оценки отличий количественных признаков между группами применялся критерий Стьюдента для больших выборок с распределением, приближенным к нормальному. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для устранения эффекта множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Для малых выборок при ненормальном распределении использовались непараметрические методы статистики — тест Манна—Уитни, для нескольких групп — тест Крускала—Уоллиса. Анализ зависимостей проводился методами корреляционного и регрессионного анализов, в том числе методом пошаговой множественной регрессии. Для оценки вероятности формирования отдельных признаков использовались методы дисперсионного и дискриминантного анализов. Для оценки влияния взаимосвязанных признаков оценивались частные коэффициенты корреляции. Для повторных изменений использовался непараметрический тест Вилкоксона [3, 4]. Все данные приведены в виде средних и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Общая характеристика выборки

Характеристика обследованных пациентов с явным ТТ иммунного и неиммунного генеза представлена в табл. 1. Характеристика обследованных паци-

Таблица 4. Частота фибрилляции предсердий в группах с гипертрофией левого желудочка и без гипертрофии левого желудочка

Группы больных	Количество больных с ФП, %/абс. (n = 42)	Количество больных с ФП, %, годовой контроль, (n = 28)	ИММЛЖ, г/м ²
Без ГЛЖ, n = 198	13,6/27	5	90,0 ± 1,26
С ГЛЖ, n = 56	26,8/15	25	132,2 ± 2,78
p	0,001	0,001	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 5: ФП – фибрилляция предсердий, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Таблица 5. Частота гипертрофии левого желудочка в группах с фибрилляцией предсердий и без нее

Группы больных	Количество больных с ГЛЖ, % (n = 56)	ИММЛЖ, г/м ²	ИММЛЖ, г/м ² , годовой контроль
Без ФП (n = 212)	19,3	96,7 ± 1,57	97,97 ± 2,03
С ФП (n = 42)	35,7	124,9 ± 5,06	128,98 ± 7,33
p	–	0,001	0,001

ентов с СТ и контрольной группы представлена в табл. 2. Были проанализированы факторы, которые могут оказывать влияние на развитие ремоделирования камер сердца, формирование “конечных точек” (ГЛЖ, ДЛП, ФП, ЛГ, СН), и их взаимосвязи. Был проведен анализ 20 факторов: демографические (пол, возраст), характеризующие клиническое течение заболевания (длительность сохранения явного тиреотоксикоза (повышенный уровень св. Т₃ и/или св. Т₄ при низком, ниже 0,1 мЕд/л, ТТГ), длительность сохранения субклинического тиреотоксикоза (нормальный уровень св. Т₃ и/или св. Т₄ при низком, ниже 0,1 мЕд/л, ТТГ), ЧСС, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД) и лабораторные параметры (уровень св. Т₃ и св. Т₄, ТТГ, титр антител к рецептору ТТГ). Для оценки взаимного влияния ремоделирования различных камер сердца и функциональных показателей были проанализированы параметры ЭхоКГ (абсолютная и относительная толщина стенок, диаметр полостей сердца: левого предсердия, левого и правого желудочков); давление в легочной артерии, показатели диастолической (время изоволюмического расслабления и соотношение пиков Е/А трансмитрального кровотока) и систолической (фракция выброса по Симпсону, фракция укорочения) функции.

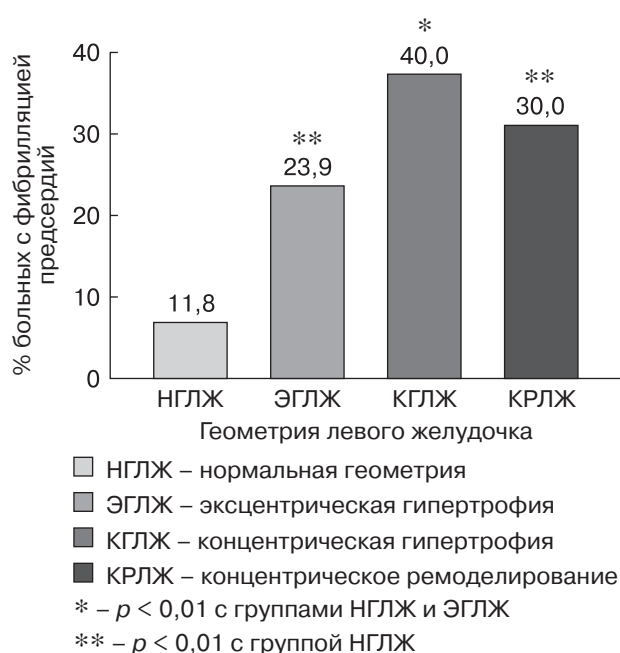
Фибрилляция предсердий у больных с явным тиреотоксикозом

Для сопоставления влияния различных вариантов ремоделирования на развитие ФП был оценен характер ремоделирования у обследованных больных ТТ. У пациентов с явным тиреотоксикозом частота ГЛЖ составила 22,1% (56 пациентов, из них 44 (20,2%) женщины и 12 (33,3%) мужчин); при этом

у 46 (18,2%) пациентов имела эксцентрическая ГЛЖ и лишь у 10 (3,9%) – концентрическая ГЛЖ. У 20 (8,0%) больных отмечено концентрическое ремоделирование ЛЖ. Таким образом, частота развития ГЛЖ у мужчин оказалась достоверно выше, чем у женщин (ОШ = 3,6; ДИ [1,8; 7,4]; $p < 0,05$).

Фибрилляция предсердий (ФП) оказалась одним из факторов, наличие которого влияло на развитие ГЛЖ. В группе больных с ГЛЖ фибрилляция предсердий встречалась в 2 раза чаще, чем у пациентов без таковой (табл. 4). И наоборот, число больных с ФП, имевших ГЛЖ, было в 2 раза выше количества пациентов без ГЛЖ (табл. 5). В динамике (годовой контроль) у пациентов с ФП и без нее ИММЛЖ достоверно не изменился, хотя у части больных (14 человек) восстановился синусовый ритм (табл. 4, 5). Распространенность фибрилляции предсердий была проанализирована в группах с различными типами геометрии ЛЖ. Распространенность ФП оказалась максимальной в группах с концентрическими вариантами ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ и КРЛЖ), а самая низкая отмечалась у больных с НГЛЖ (рис. 1).

Отмечалась значимая корреляция между наличием дилатации ЛП и ФП ($r = 0,4$, $p < 0,0001$). У пациентов, не имевших ФП, дилатация ЛП встречалась только в 35% случаев. Напротив, только у 25% больных с ФП не было дилатации ЛП ($p < 0,0001$). В обследованной выборке на этапе включения ФП была у 42 пациентов с болезнью Грейвса. ФП статистически значимо чаще развивалась у мужчин: 13 человек из 39 (33,3%), чем у женщин – 29 из 214 (13,5%) ($p = 0,001$). Учитывая большое количество факторов, влияющих на развитие ФП, был проведен анализ множества корреляций и многофакторный регрессионный анализ. Для оценки связи количеств



венных показателей ремоделирования левого желудочка (ИММЛЖ, ОТС, КДРЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ), клинических и демографических параметров выборки (возраст, пол, длительность ТТ, уровень тиреоидных гормонов и уровень АТ-рТТГ) с риском развития ФП использовался метод множественного пошагового регрессионного анализа. С помощью дискриминантного анализа установлено, что из клинико-анамнестических и демографических параметров наибольший вклад в развитие фибрилляции предсердий вносили длительность тиреотоксикоза (клинического и субклинического), ЧСС и пол (мужской), из ЭхоКГ – диаметр полостей (ЛП и ЛЖ) и масса миокарда ЛЖ (табл. 6). При учете всех показателей ($p < 0,0001$) вероятность правильной классификации составила 91,2%.

Фибрилляция предсердий у больных с субклиническим тиреотоксикозом

При субклиническом тиреотоксикозе ГЛЖ была выявлена у 18,2% больных. При этом ГЛЖ имела в 7 случаях ЯСТ (14%), а среди пациентов с эндогенным СТ ГЛЖ имели 25,7% больных СТ аутоиммунного генеза (9 из 35). Довольно близкий показатель был получен в группе больных неиммунным СТ – ГЛЖ отмечалась у 20% (5 из 25).

Дилатация ЛП была выявлена в 16 случаях ЯСТ (32%) и 8 случаях ЭНСТ (32%), однако самая высокая частота дилатации была зарегистрирована при ЭАСТ – в 42,9% случаев (у 15 человек из 35), что было достоверно больше, чем в двух других группах ($p < 0,05$).

Частота ФП в группе СТ составила 7% (3 мужчины (50%), 5 женщин (5%), $p < 0,005$), при этом она оказалась более высокой в группах ЯСТ и ЭНСТ – 8% (4 и 2 человека соответственно), при ЭАСТ ее частота составила 5,7% (2 человека), но различия были недостоверны. Все больные с ФП были старше 45 лет, у всех была ГЛЖ: в 62,5% случаев (5 человек) – КГЛЖ, у остальных – ЭГЛЖ (37,5%), дилатация ЛП была у всех больных с ФП. Таким образом, частота ФП в обследованной выборке была значимо выше при явном ТТ по сравнению с СТ. На развитие ФП при субклиническом тиреотоксикозе влияли те же факторы, что и при явном, – возраст, пол, концентрический характер ГЛЖ, наличие ДЛП.

Длительность СТ не оказывала существенного влияния на развитие ФП у обследованных больных СТ, что может быть обусловлено малым количеством больных с большой длительностью заболевания в обследованной выборке. Полученные данные продемонстрировали, что наличие как гипертрофии левого желудочка, так и концентрических вариантов ремоделирования левого желудочка было ассоции-

Таблица 6. Факторы, влияющие на развитие фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе по данным дискриминантного анализа

Показатель	p-level	1-Toler.
Пол	<0,0001	0,25
Длительность клинического тиреотоксикоза	<0,0001	0,68
Длительность субклинического тиреотоксикоза	0,04	0,67
ЧСС до лечения	<0,0001	0,18
Уровень свободного трийодтиронина до лечения	0,08	0,44
ЭхоКГ-параметры		
Индекс массы миокарда левого желудочка	0,0001	0,57
Диаметр левого предсердия	0,0002	0,48
Фракция выброса	0,04	0,15
Конечно-диастолический размер левого желудочка	<0,0001	0,68

Примечание. В последнем столбце отражена доля влияния каждого показателя.

ровано с увеличением частоты формирования ФП. Эти данные перекликаются с аналогичными результатами, полученными ранее у больных с артериальной гипертензией. В этой субпопуляции наличие КГЛЖ также было ассоциировано с существенным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [9].

Развитие фибрилляции предсердий достоверно чаще происходило у мужчин, и по данным дискриминантного анализа мужской пол был одним из наиболее значимых предикторов ее развития, наравне с длительностью тиреотоксикоза и частотой сердечных сокращений. Характер ремоделирования левого желудочка также имел значение для развития фибрилляции предсердий, и при концентрической гипертрофии частота ее возникновения была достоверно выше. Так же как и в исследовании C.W. Siu и соавт. (2007), ФП являлась фактором риска развития СН [33].

Таким образом, проведенный анализ подтвердил полученные в других исследованиях данные о значении пола, возраста и увеличения ЛП для развития ФП при ТТ. Также был выявлен ряд новых детерминант развития ФП — это концентрический характер ГЛЖ, степень повышения уровня св. Т₃. Было установлено, что для развития ФП наиболее значимым фактором оказалась длительность тиреотоксикоза. Следующими по степени вклада важными предикторами развития фибрилляции предсердий были выраженность тахикардии на фоне тиреотоксикоза и мужской пол. Наличие концентрической гипертрофии ЛЖ, которая с высокой частотой встречалась у мужчин в любом возрасте, а у женщин после 44 лет, также явилось серьезным предиктором развития ФП. Следует отметить, что концентрический вариант ГЛЖ является фактором риска развития не только ФП, но и нарушений функционального состояния миокарда и систолической и диастолической функций, что было отражено в наших более ранних работах [1, 2]. Особое внимание хочется обратить на тот факт, что целый ряд выявленных предикторов развития ФП являются модифицируемыми. Это прежде всего длительность заболевания, которая определяется тем, насколько своевременно больной будет направлен на радикальное лечение, а также ЧСС, нормализация уровня ТТГ в процессе лечения. Своевременная коррекция этих факторов позволит существенно снизить риск развития и сохранения ФП.

По результатам анализа полученных данных выделены группы высокого и низкого риска развития ФП:

1. Группа низкого риска: возраст менее 44 лет, женский пол, нормальная геометрия ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ.

2. Группа высокого риска: возраст более 44 лет, мужской пол, наличие КГЛЖ и ДЛП по данным ЭхоКГ.

Список литературы

1. *Бабенко А.Ю.* Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011; 9 (3): 49–59.
2. *Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н., Цой У.А., Шляхто Е.В.* Вклад различных факторов в характер поражения сердца при тиреотоксикозе. Мед. акад. журн. 2012. 10 (1): 6–12.
3. *Боровиков В.* Statistical искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
4. *Ланг Т., Сесик М.* Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
5. *Орлов В.Н.* Руководство по электрокардиографии. 6-е изд., стереот. М.: Мед. информ. агентство, 2007. 525 с.
6. *Шустов С.Б., Кицышин В.П.* Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями. Рус. мед. журн. <http://www.rusmg.ru/php/contents.php?id=9275>
7. *Auer J., Scheibner P., Mische T. et al.* Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. Am. Heart. J. 2001; 142: 838–842.
8. *Bahn R.S. et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. Endocrinol. Pract. 2011; 17: 456–520.
9. *Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al.* Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006; 295 (9): 1033–1041.
10. *Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J. et al.* Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. Heart 1996; 75: 363–368.
11. *De Simone G.* Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? Hypertension 2004; 43 (4): 714–715.
12. *Donatelli M., Assennato P., Abbadi V. et al.* Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study. Int. J. Cardiol. 2003; 90: 159–164.
13. *Dorr M., Wolff B., Robinson D.M. et al.* The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (2): 673–677.
14. *Dougherty M., Craige E.* Apathetic hyperthyroidism presenting as tricuspid regurgitation. Chest. 1973; 63: 767–772.
15. *Dunn M., Alexander J., de Silva R., Hildner F.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest. 1989; 95 (Suppl. 2): 118S–127S.
16. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–1558.
17. *Flynn R.W.V., McDonald T.M., Jung R.T. et al.* Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91 (6): 2159–2164.

18. Franklyn J.A., Sheppard M.C., Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA* 2005; 294 (1): 71–80.
19. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1675–1678.
20. Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *Cardiology* 1989; 76 (1): 10–17.
21. Lang R.M., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American of Society Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18: 1440–1463.
22. Marcisz C., Jonderko G., Wroblewski T. et al. Left ventricular mass in patients with hyperthyroidism. *Med. Sci Monit.* 2006; 12 (11): 481–486.
23. Marti V., Ballester M., Rigla M. et al. Myocardial damage does not occur in untreated hyperthyroidism unless associated with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1997. 134 (6): 1133–1137.
24. Marvisi M., Zambrelli P., Brianty M. et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17 (4): 267–271.
25. Merce J., Ferras S., Oltra C. et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. *Am. J. Med.* 2005; 118: 126–131.
26. Metso S., Auvinen A., Salmi J. et al. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2007; 92: 2190–2196.
27. Mintz G., Pizzarello R., Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1991; 73: 146–150.
28. Nakazawa H. et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 327–333.
29. Nakchbandi I.A., Wirth J.A., Inzucchi S.E. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis normal pulmonary hemodynamics restored by I131 treatment. *Chest.* 1999; 116: 1483–1485.
30. Osman F., Daykin J., Sheppard M. et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis — the explanation for excess vascular mortality. *J. Endocrinol.* 2000; 164: 321–322.
31. Petersen P., Hansen J.M. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988; 19: 15–18.
32. Rubin L.J., Badesch D.B. Thyrotoxicosis as a risk factor for pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 222–223.
33. Sandier G., Wilson G. The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: a review of 150 patients treated with I131. *QJM* 1959; 28: 347–352.
34. Sheu J.-J., Kang J.-H., Lin H.-C. et al. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2010; 41 (5): 961–966.
35. Siu C.W., Yeung C.Y., Lau C.P. et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 2007; 93: 483–487.
36. Soh M.C., Croxson M. Fatal thyrotoxic cardiomyopathy in a young man. *BMJ* 2008; 337: 531.
37. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J. Intern. Med.* 1990; 228: 229–233.
38. Toft A., Boon N. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000; 84: 455–460.