

УДК 616.12-008.313.2:616.441

РЕБРОВ Б.А., СОРОКИНА Е.Е.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра внутренней медицины факультета последипломного образования

РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. В статье рассмотрено действие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, их роль в развитии нарушений ритма сердца, и в частности фибрилляции предсердий. Освещены клинические проявления и современные рекомендации по лечению заболеваний щитовидной железы в сочетании с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: нарушения функции щитовидной железы, фибрилляция предсердий, диагностика, лечение.

Щитовидная железа (ЩЖ) — это один из важнейших органов внутренней секреции. Гормоны ЩЖ оказывают действие практически на все виды обмена веществ, органы и системы в организме, в особенности на сердечно-сосудистую систему, что способствует развитию различных заболеваний, в частности нарушений ритма сердца.

В ЩЖ синтезируется два гормона (T_3 , T_4), которые связаны с белком тиреоглобулином, являющимся матрицей для их синтеза и последующего хранения в ЩЖ. Биологически активным является T_3 , который образуется из T_4 под действием ферментов, отщепляющих йод (дейодиназ). Биологическая активность T_3 в 5 раз выше, чем T_4 . Более 99 % циркулирующих в крови T_4 и T_3 находятся в связанной с белками форме и по мере необходимости быстро переходят в гормонально-активную свободную форму (св. T_4 и св. T_3), которая и проникает в клетки-мишени [18]. Продукция гормонов ЩЖ контролируется тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза, который, в свою очередь, контролируется гипоталамусом, вырабатывающим тиреолиберин. Регуляция секреции ТТГ и тиреолиберина осуществляется при помощи механизма отрицательной обратной связи и тесно связана с уровнем T_4 и T_3 в крови. При снижении уровня T_4 и T_3 секреция ТТГ и тиреолиберина быстро возрастает и концентрация тиреоидных гормонов восстанавливается [19].

Процесс перехода гормонов в активную форму происходит при участии металлофермента — селензависимой монодейодиназы. При дефиците микроэлемента селена развивается недостаточность ЩЖ, несмотря на нормальный уровень T_4 в плазме

крови, так называемая субклиническая тиреоидная дисфункция.

Фибрилляция предсердий (ФП) — разновидность наджелудочковой тахикардии, характеризующаяся нескоординированной электрической активностью предсердий, с последующим ухудшением их сократительной функции [13]. ФП встречается в общей популяции в 0,4–1 % случаев и имеет тенденцию к учащению с увеличением возраста [34]. Таким образом, распространенность ФП составляет менее 1 % у больных до 60 лет и более 6 % у пациентов старше 80 лет [17].

ФП является наиболее частой причиной госпитализации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе более трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности [22].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2010, 2012) лиц, страдающих заболеваниями ЩЖ, выделяют в отдельную категорию [16], что подчеркивает важность проблемы. ФП у таких больных регистрируется в 9–23 % случаев [7].

Как правило, пациентов с заболеваниями ЩЖ в зависимости от изменений ее функции разделяют на группы лиц с гипертиреозом (ТТГ < 0,45 мЕд/л, св. T_4 > 23 пмоль/л, св. T_3 > 12,3 пмоль/л), эутиреозом (ТТГ 0,45–4,5 мЕд/л, св. T_4 10–23 пмоль/л, св. T_3 5,4–12,3 пмоль/л) и гипотиреозом (ТТГ > 4,5 мЕд/л, св. T_4 < 10 пмоль/л, св. T_3 < 5,4 пмоль/л) [29].

Традиционно наибольшее внимание кардиологи уделяют больным с гиперфункцией ЩЖ [25]. И действи-

© Ребров Б.А., Сорокина Е.Е., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

тельно, гипертиреоз связан с высоким риском возникновения ФП [26]. Это вызвано тем, что при гипертиреозе возникает функциональная неоднородность различных участков миокарда и любое дополнительное воздействие, увеличивающее эту неоднородность, может вызвать полную дискоординацию деятельности различных участков сердечной мышцы, что приводит к развитию ФП [1]. Кроме того, установлено, что тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на кардиомиоциты, изменяют транспорт аминокислот, глюкозы, ионов Ca^{2+} и Na^+ через клеточную мембрану [6], увеличивают темпы аэробного окисления, утилизации пирувата и жирных кислот, повышают проницаемость митохондриальной мембраны кардиомиоцита, что приводит к разобщению процессов окислительного фосфорилирования, снижению эффективности тканевого обмена, усилению процессов метаболизма, увеличению потребности тканей в кислороде и усилению основного обмена [25]. Непосредственное и обменно-опосредованное действие тиреоидных гормонов на миокард вызывает положительный инотропный, хронотропный, дромотропный и батмотропный эффект [32], что ведет к усилению и учащению сердечных сокращений (ЧСС), улучшению проведения возбуждения по миокарду и повышению возбудимости сердечной мышцы, а также к снижению системного периферического сопротивления [37].

В настоящее время разработаны общепринятые алгоритмизированные подходы к лечению ФП при гипертиреозе ESC (2010, 2012) [25], которые включают:

- 1) антитромботическую терапию, которая назначается в соответствии с другими факторами риска (CHA₂DS₂-VASc);
- 2) β -адреноблокаторы для контроля ЧСС;
- 3) недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем/верапамил) при невозможности/неэффективности контроля ЧСС.

Лечение гипертиреоза бывает консервативным и хирургическим. Выбор тактики лечения индивидуален для каждого пациента и определяется с учетом показаний и противопоказаний [4]. Для достижения эутиреоидного состояния применяются:

1. Тиреостатические препараты: тиамазол (назначают по 20–50 мг); дозу снижают постепенно, в течение 3–4 недель, до поддерживающей (5–10 мг/сут). Для предотвращения рецидива данную дозу рекомендуют принимать длительное время — около 1–1,5 года.
2. Комбинированная терапия — у больных с высоким риском рецидивов тиреотоксикоза, включает в себя тиамазол 5–15 мг/сут и левотироксин 50 мг/сут.
3. Карбонат лития (суточная доза 900–1800 мг) — при легкой форме гипертиреоза или предоперационной подготовке при непереносимости тиреостатиков.
4. Бета-адреноблокаторы используются как симптоматическая терапия (пропранолол 40–120 мг или метопролол 100–150 мг) [4, 5].

Однако, по данным ESC (2012), несмотря на всю важность проблемы гипертиреоза, к повышению риска сердечно-сосудистой смерти у больных с ФП ведет не гипертиреоз [16], а гипотиреоз.

По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов (2010), риск сердечно-сосудистой смерти у больных с ФП и гипофункцией ЩЖ увеличивается в 1,5–2,6 раза [9, 18]. В то же время проблема сочетания гипотиреоза и ФП изучена недостаточно и кардиологи не уделяют ей должного внимания, либо не замечая вообще, либо просто «переправляя» больных к эндокринологу.

При гипотиреозе в сердечно-сосудистой системе, так же как и при гипертиреозе, происходят изменения метаболизма в организме в целом и миокарде в частности [33].

Изменения, происходящие в организме при гипотиреозе, весьма разнообразны [14]:

1. Нарушение процессов обмена веществ: ожирение, понижение температуры тела, снижение аппетита, нарушение синтеза и деградации липидов, повышение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, т.е. создаются предпосылки к развитию и прогрессированию атеросклероза.

2. Дермопатия и синдром эктодермальных нарушений: микседематозный и периорбитальный отек, желтушность кожных покровов, ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей, голове, вплоть до гнездной плешивости и алопеции.

3. Синдром нарушений органов чувств: затруднение носового дыхания, нарушение слуха, охрипший голос.

4. Поражение центральной и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, снижение памяти, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия, депрессии.

5. Поражение пищеварительной системы: гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка.

6. Анемический синдром: нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, V_{12} -дефицитная анемии. Снижение агрегации тромбоцитов, факторов VIII и IX.

7. Обструктивно-гипоксемический синдром: синдром апноэ во сне, нарушение хемочувствительности дыхательного центра. Микседематозное поражение дыхательной мускулатуры с уменьшением дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляцией [8].

Следует отметить, что при гипотиреозе установленным фактом является значительное увеличение сердечно-сосудистого риска в связи с прогрессированием атеросклеротической болезни сосудов, развитию которой способствует нарушение липидного обмена и поражение эндотелия сосудов, что приводит к образованию атеросклеротической бляшки [24].

При гипотиреозе в кардиомиоцитах прежде всего происходят изменения на клеточном уровне [23].

В ходе международных исследований оказалось, что при гипотиреозе воздействие на сердце происходит не столько за счет общего влияния на метаболизм, как при гипертиреозе, сколько за счет синхронной работы проводящей системы сердца и ЩЖ [30]. В настоящее время установлено, что K^+ -каналы (KCNQ1 , KCNE2)

существуют не только в сердце, но и в тироцитах и одновременно регулируют не только процессы реполяризации, но и биосинтез тироидных гормонов [21]. Мутации соответствующих генов (врожденные гипотироидные состояния) или недостаточное их функционирование вследствие приобретенного гипотиреоза приводят к укорочению предсердного рефрактерного периода и предрасполагают к возникновению ФП, усилению электрической активности желудочков — экстрасистолии и часто к летальной фибрилляции желудочков [31]. При этом также наблюдается пролапс митрального клапана I–II степени, удлинение интервала QT, увеличение длительности систолы и диастолы и скорости кровотока через митральное отверстие, усиление системного сосудистого сопротивления — ригидность сосудистой стенки [38].

Как уже отмечалось выше, при гипотиреозе происходит нарушение липидного метаболизма с увеличением уровня холестерина, развитие эндотелиальной дисфункции [21] и повышение риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых заболеваний в целом [29]. Также усиливаются метаболизм и клиренс витамина D, что приводит к гипокоагуляции, снижается выживаемость при сердечной недостаточности в зависимости от уровня T₃.

Наличие у больного установленных заболеваний ЩЖ без нарушения функции — эутиреоза — также не позволяет успокоиться и забыть об этой проблеме. Во-первых, эутиреоз при заболеваниях ЩЖ — это временное динамическое равновесие, которое в любой момент может сместиться в ту или иную сторону. А во-вторых, это очень часто наличие субклинической тироидной дисфункции.

Субклиническая тироидная дисфункция определяется как состояние, при котором нормальные уровни свободного тироксина и/или трийодтиронина сочетаются с ненормальным уровнем ТТГ. При низком (неопределяемом) показателе ТТГ диагностируется субклинический гипертиреоз, при повышенном — гипотиреоз [10].

Лечение гипотиреоза при ФП основано на заместительной терапии левотироксином (эутирокс, L-тироксин). У пожилых пациентов, больных с ИБС и нарушением ритма в анамнезе начальная доза составляет ≤ 25 мкг/сут. Дозу повышают каждые 4–6 недель на 25–50 мкг осторожно, под контролем ЭКГ и ТТГ, T₄. Второй составляющей является метаболическая терапия [4, 5].

В последние десятилетия появилось понятие об амиодарон-индуцированных нарушениях функции ЩЖ. Амиодарон приводит к развитию как гипертиреоза у 2–10 % больных, так и гипотиреоза у 5–25 % [12]. Его постоянный прием сопровождается устойчивыми изменениями результатов стандартных тироидных функциональных лабораторных тестов [15]. Такие больные должны периодически проверять уровень тироидных гормонов [5].

Нет единого подхода к лечению амиодарон-индуцированных нарушений функции ЩЖ, но разработаны рекомендации по тактике ведения таких больных.

Если у данной категории пациентов наблюдается изменение уровня тироидных гормонов, то необходимо прекратить прием амиодарона, период полувыведения которого составляет 30–150 дней. При гиперфункции лечение проводится как при гипертиреозе, при гипотиреозе — как при гипотиреозе [12].

Таким образом, действие тироидных гормонов на сердечно-сосудистую систему разнообразно, однако механизмы развития нарушения проведения импульса как при гипер-, так и при гипотиреозе недостаточно изучены. ФП в сочетании с нарушениями функции ЩЖ является очень актуальной проблемой современной медицины. В большинстве зарубежных руководств указывается, что лечение данных больных должно проводиться преимущественно эндокринологом. Однако не только у кардиологов, но и у эндокринологов нет единой тактики их ведения. В результате пациент оказывается между двумя специалистами, действия которых зачастую несогласованны.

Список литературы

1. Гратий К.Ф., Гроссу А.А., Кузор Т.С., Ченуша О.В. Особенности мерцательной аритмии у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2008. — № 7(6), прил. 1. — С. 98.
2. Димитриев Д.А., Саперова Е.В. *Электрофизиология кардиомиоцита: Учебное пособие*. — М., 2012. — С. 82–88.
3. Икоркин М.Р., Жаринов О.И., Левчук Н.П., Бобров В.А. Маркеры риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий // *Український кардіологічний журнал*. — 2009. — № 6. — С. 32–40.
4. Караченцев Ю.И., Хижняк О.А. Алгоритмы диагностики и лечения в клинической эндокринологии. — К.: Морион, 2011. — С. 28–29.
5. *Клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
6. Лейнова Е.В., Хохлов А.Л., Буйдина Т.А. Изменение параметров сердечно-сосудистой системы у пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от возраста и длительности течения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2008. — № 7(6), прил. 1. — С. 215–216.
7. *Нарушения сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Коваленко, О.С. Сычева*. — К., 2009.
8. Петунина Н.А. Гипотиреоз // *Consilium Medicum*. — 2009. — Т. 10, № 9. — С. 49–53.
9. Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // *Международный эндокринологический журнал*. — 2007. — № 4(10). — С. 97–102.
10. Ребров Б.А., Благодаренко А.Б., Реброва О.А. Диагностика и лечение субклинической тироидной дисфункции // *Международный эндокринологический журнал*. — 2008. — № 4(16) — С. 12–13.
11. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. Нарушения функции щитовидной железы при приеме амиодарона // *Проблемы эндокринологии*. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 22–27.

12. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога // *Лечащий врач.* — 2004. — № 2. — С. 16-20.
13. Сычев О.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // *Руководство по кардиологии / Под ред. Коваленко В.Н.* — К.: Морион, 2008. — С. 1114-1115.
14. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002. — С. 44-54.
15. Чазов Е.И., Дедов И.И., Голицын С.П. и др. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. — М., 2005. — 56 с.
16. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *Eur. Heart J.* — 2010, 2012. — Vol. 27. — P. 1979-2030.
17. American Heart Association. *International Cardiovascular Disease statistics, 2002.*
18. Baskin H.J. et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endocr. Pract.* — 2010. — Vol. 8. — P. 457-469.
19. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease // *Journal of Endocrinology.* — 2005. — Vol. 187. — P. 1-15.
20. Bono G., Fancellu R., Blandini F. et al. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment // *Acta Neurol. Scand.* — 2004. — Vol. 110. — P. 59-66.
21. Chen Y.H., Xu S.J. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // *Science.* — 2003. — Vol. 299 (5604). — P. 251-254. [PubMed: 12522251]
22. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1509-1513.
23. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *Minerva Endocrinol.* — 2004. — Vol. 29. — P. 139-150.
24. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 287-293.
25. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2012.
26. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter. A Population-Based Study // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 1675-1678.
27. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1979-2030.
28. Grabe H.J., Volzke H., Ludemann J. et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2005. — Vol. 112. — P. 286-293.
29. Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z. et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction // *Arch. Med. Res.* — 2006. — Vol. 37. — P. 133-139.
30. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J. et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2591-2599.
31. Heitzmann D., Grahmmer F. et al. Heteromeric KCNE2/KCNQ1 potassium channels in the luminal membrane of gastric parietal cells // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 561 (Pt 2). — P. 547-557. [PubMed: 15579540]
32. Jayaprasad N., Francis J. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* — 2005. — Vol. 5(4). — P. 305-311.
33. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 1725-1735.
34. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J. et al. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 709-715.
35. Nerbonne J.M., Kass R.S. Molecular physiology of cardiac repolarization // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85(4). — P. 1205-1253.
36. Razvi S., McMillan C.V., Weaver J.U. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2005. — Vol. 63. — P. 617-624.
37. Roffi M., Cattaneo F., Brandle M. Thyrotoxicosis and the cardiovascular system // *Minerva Endocrinol.* — 2005. — Vol. 30. — P. 47-58.
38. Tribulova N., Knezl V. et al. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias // *Vascul. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 52 (3-4). — P. 102-112.

Получено 15.04.14 ■

Ребров Б.О., Сорокіна О.Є.
 ДУ «Луганський державний медичний університет»,
 кафедра внутрішньої медицини факультету
 післядипломної освіти

РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У РОЗВИТКУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. У статті розглянуто дію тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему, їх роль у розвитку порушень ритму серця, і зокрема фібриляції передсердь. Висвітлено клінічні прояви та сучасні рекомендації з лікування захворювань щитоподібної залози в поєднанні з фібриляцією передсердь.

Ключові слова: порушення функції щитоподібної залози, фібриляція передсердь, діагностика, лікування.

Rebrov B.A., Sorokina Ye.Ye.
 State Institution «Lugansk State Medical University»,
 Department of Internal Medicine of the Faculty of
 Postgraduate Education, Lugansk, Ukraine

THE ROLE OF THYROID HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN THYROID PATHOLOGY

Summary. The article describes the effects of thyroid hormones on the cardiovascular system, their role in the development of cardiac arrhythmias and, particularly, atrial fibrillation. The clinical manifestations and current guidelines for the treatment of thyroid diseases in combination with atrial fibrillation are provided.

Key words: thyroid dysfunction, atrial fibrillation, diagnosis, treatment.