

*Рубрика: неинвазивная аритмология*

© О.Л. БОКЕРИЯ, И.В. ВОЛКОВСКАЯ, 2013

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2013

УДК 616.12-008.313.2:616.441-008.61

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ГИПЕРТИРЕОЗА (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ)

*Тип статьи: обзор*

*О.Л. Бокерия, д. м. н., профессор, г. н. с.; И.В. Волковская\*, к. м. н., с. н. с.*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»  
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Москва, Российская Федерация

*Выполнен анализ данных литературы, посвященных особенностям проявления сердечно-сосудистой патологии при субклинических нарушениях функции щитовидной железы. Описаны распространенность и факторы риска развития гипо- или гипертиреоза, приведены современные представления о патогенезе нарушений в сердечно-сосудистой системе при тиреоидной патологии, особенно при ее субклинических формах. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце приводит к положительному инотропному, хронотропному, дромотропному и батмотропному эффектам, что, в свою очередь, проявляется повышением частоты сердечных сокращений, а также улучшению проведения возбуждения по миокарду, повышению возбудимости сердечной мышцы и уменьшению системного периферического сопротивления.*

*Скрытое течение тиреоидной патологии рассматривается в качестве независимого фактора риска в отношении развития фибрилляции предсердий на фоне кардиоваскулярной патологии. Установлено, что тиреоидные гормоны реализуют как кратковременные, так и долговременные кардиотропные эффекты. Краткосрочные эффекты являются результатом влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и манифестируют тахикардией, предсердной экстрасистолией, фибрилляцией предсердий. Долговременные эффекты обусловлены увеличением нагрузки на сердце с вовлечением левого желудочка, что проявляется нарушением характеристик диастолы и систолы, особенно при физической нагрузке. Клинические проявления субклинического гипотиреоза зависят от индивидуальной чувствительности к избытку тиреоидных гормонов. Полагают, что скрытое течение гипертиреоза служит независимым фактором риска в отношении развития фибрилляции предсердий на фоне ряда болезней сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и пороков сердца.*

*Сделан вывод, что кроме лабораторного контроля функции щитовидной железы для уточнения диагноза при отсутствии клинических признаков следует выполнять ультразвуковое исследование щитовидной железы, оценку сердечного ритма, при необходимости – радиоизотопное сканирование. Рассмотрены современные подходы к лечению субклинической тиреоидной патологии, в частности необходимость применения тиреостатиков при субклиническом гипертиреозе в тех случаях, когда наблюдаются эпизоды фибрилляции предсердий. При кардиальных нарушениях в комплекс лечения включают  $\beta$ -адреноблокаторы (предпочтительнее неселективные). В ряде ситуаций показано хирургическое лечение, в частности при наличии признаков субклинического гипертиреоза на фоне большого узлового зоба. Рассмотрены подходы к прогнозированию заболевания на основании оценки уровня антител.*

*Имеющиеся рекомендации в отношении комплекса лечебно-диагностических мероприятий при бессимптомном течении патологии щитовидной железы противоречивы по ряду пунктов. Большинство специалистов считают оправданным целенаправленный скрининг популяций, подверженных влиянию факторов риска нарушения тиреоидной функции. Сделано заключение*

\* Волковская Ирина Васильевна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник, врач-кардиолог.  
Тел.: 8 (985) 423-22-36, e-mail: ivolkovskaya@gmail.com  
Почтовый адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ОХЛИП.

о необходимости совершенствования системы диспансерно-динамического наблюдения данной категории пациентов (регулярные осмотры у эндокринолога и кардиолога, определение концентрации тиреотропного гормона).

**Ключевые слова:** патология щитовидной железы; субклинический гипертиреоз; гипотиреоз; кардиоваскулярная патология; нарушения ритма сердца.

*The analysis of published data on clinical manifestation of cardiovascular diseases in patients with subclinical changes of thyroid gland functions. Prevalence and risk factors for hypothyroidism or hyperthyroidism, current understanding of cardiovascular pathology in thyroid disease, especially in its subclinical forms are discussed. The action of thyroid hormones on the heart is manifested by positive inotropic, chronotropic, dromotropic and bathmotropic effects, leading to rapid heart rate, improvement of impulses conduction in myocardium, increased excitability of the heart muscle and reduction in systemic peripheral vascular resistance.*

*Subclinical thyroid pathology is considered to be an independent risk factor for atrial fibrillation. It was found that thyroid hormones have short- and long-term cardiotropic effects. Short-term cardiotropic effects are characterized by tachycardia, atrial extrasystoles and atrial fibrillation. Long-term effects are the results of heart overload including left ventricular overload, which is manifested by impaired diastolic and systolic performance, especially during exercise. Clinical signs of the aspects of subclinical hypothyroidism depend on individual sensitivity to increased levels of thyroid hormones. It is believed that subclinical hyperthyroidism is an independent risk factor for atrial fibrillation associated with a number of cardiovascular diseases, including ischemic heart disease, arterial hypertension.*

*It was concluded that in addition to laboratory monitoring of thyroid function for the diagnosis in the absence of clinical signs thyroid ultrasound, heart rate assessment and, if necessary, radionuclide scanning should be performed. Modern approaches to the treatment of subclinical thyroid pathology, especially necessity of thyrostatics administration in subclinical hyperthyroidism accompanied by atrial fibrillation. The treatment of cardiac disorders includes  $\beta$ -blockers administration (preferably non-selective). In some cases, particularly if there is evidence of subclinical hyperthyroidism associated with a large nodular goiter. Approaches to the disease prediction on the basis of antibody levels are discussed.*

*It was concluded that current guidelines on the diagnosis and treatment of subclinical forms of thyroid disease are conflicting. Targeted screening of populations with risks factors for thyroid function disorders is considered to be feasible by most investigator. It was also noticed that these patients should be closely monitored, particularly they should regular visit cardiologist and endocrinologist and determine the TSH level.*

**Key words:** thyroid dysfunction; subclinical hyperthyroidism; hypothyroidism; cardiovascular disease; cardiac arrhythmias.

## Введение

В настоящее время заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают первое место по распространенности в структуре эндокринной патологии, при этом частота их выявления в популяции находится в прямой зависимости от уровня потребления йода [1, 2]. Так, в условиях легкого и умеренного йододефицита распространенность эутиреоидного зоба варьирует от 10 до 40%, приобретенного гипотиреоза – от 2 до 3%, частота врожденного гипотиреоза составляет 0,025%, рака щитовидной железы – 0,003%, тиреотоксикоза – около 5%, носительства антител к щитовидной железе – 10 – 20% [1–3].

Щитовидная железа – важнейшее звено нейроэндокринной системы, поэтому патологические процессы в ней, сопровождающиеся изменением продукции тиреоидных гормонов (тироксина –  $T_4$  и трийодтиронина –  $T_3$ ), влияют на параметры гормонального профиля, тем самым изменяя баланс нейроэндокринных медиаторов в организме, приводя к развитию различных проявлений патологии, в том числе нарушениям

функции сердечно-сосудистой системы (ССС) – гипертонической болезни, кардиосклерозу, порокам сердца, аритмии [2]. К важнейшим проявлениям патологии ССС у больных с тиреотоксикозом относится так называемое «тиреотоксическое сердце», наиболее частым симптомом которого является тахикардия, обнаруживаемая в 42–73% случаев у данного контингента больных. Следующая по частоте встречаемости – фибрилляция предсердий (ФП), которая наблюдается у 9–23% пациентов с тиреотоксикозом.

Фибрилляция предсердий представляет собой тяжелое нарушение ритма, неблагоприятно влияющее на внутрисердечную и общую гемодинамику, которое ассоциируется с повышенным риском смерти [4–7]. Смертность при данном нарушении ритма в 2–2,5 раза превышает таковую среди больных с синусовым ритмом. Кроме того, ФП значительно (в 5–7 раз) повышает риск тромбоэмболических осложнений, провоцирует развитие сердечной недостаточности (СН) или усугубляет ее течение. Следует отметить, что частота встречаемости ФП во всей

популяции населения составляет 0,4–1%. Кроме того, нередко у этих больных отмечаются экстрасистолии (в 5–7% случаев), пароксизмальная тахикардия (0,2–3,3%), трепетание предсердий (1,4%). Следует отметить, что частота выявления фибрилляции предсердий возрастает с увеличением возраста пациентов до 25 – 67% после 60 лет [8, 9]. При этом данный тип нарушения ритма чаще отмечается у мужчин и при Т<sub>3</sub>-форме тиреотоксикоза [1, 2].

Несмотря на высокую значимость изучения состояния ССС при заболеваниях ЩЖ, некоторые вопросы остаются нерешенными. В частности, требуют уточнения особенности нарушений сердечного ритма при так называемой скрытой тиреоидной патологии.

### Современные представления об особенностях развития субклинической патологии щитовидной железы

Нарушение функции ЩЖ, как правило, представляет собой постепенно прогрессирующий процесс, при этом тиреоидная патология может клинически явно манифестировать либо иметь скрытое течение. Независимо от проявлений диагностировать заболевания ЩЖ можно путем выявления изменений уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и концентрации периферических тиреоидных гормонов.

В связи с возрастанием возможностей диагностики в последние годы специалисты обращают все больше внимания на скрытую патологию ЩЖ (субклинический гипо- и гипертиреоз), которую выявляют с помощью чувствительных методов определения гормонов щитовидной железы (ТТГ, трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>)) в сыворотке крови. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем данных по субклиническому гипотиреозу, тогда как как субклинический гипертиреоз (СГРТ) относительно мало изучен [1, 2]. СГРТ представляет собой состояние, характеризующееся повышенной функцией ЩЖ, без выраженных клинических проявлений заболевания. Симптомы повышения функции железы при этом состоянии, как правило, отсутствуют, однако у части пациентов наблюдаются недомогание, тахикардия, повышенная тревожность. Увеличения размеров ЩЖ обычно не отмечается [3, 10].

В настоящее время большинство авторов полагают, что факторами риска развития гипо- или гипертиреоза являются: возраст старше 60 лет у

женщин; аутоиммунные заболевания в анамнезе пациента или его родственников, в том числе аутоиммунная патология ЩЖ в семейном анамнезе; лечение гипертиреоза радиоактивным йодом или внешняя лучевая терапия на область ЩЖ в анамнезе; гиперлипидемия, сахарный диабет I типа в анамнезе; прием ряда препаратов (например, лития карбонат, амиодарон); беременность, послеродовой период (от 6 нед до 6 мес), бесплодие у женщин.

Для субклинического течения тиреоидной патологии характерна высокая частота встречаемости (относительно заболеваний ЩЖ с манифестацией) и вероятность прогрессирования до клинически выраженного заболевания (что может быть вызвано факторами риска) [11, 12].

По мнению рабочей группы экспертов, включающей представителей Американской тиреоидологической ассоциации (АТА), Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСА), Эндокринологического общества (ES), референсный интервал нормальных значений ТТГ составляет 0,45–4,50 мМЕ/л [13]. Уровень ТТГ менее 0,1 мМЕ/л предложено считать существенно сниженным, диапазон 0,1–0,45 мМЕ/л рекомендуется рассматривать как незначительное снижение.

Необходимо отметить, что низкая концентрация ТТГ наряду с нормальными значениями свободных Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> может быть определена и при ряде других состояний. Этому могут способствовать гипотиреоз центрального генеза (вторичный – при недостаточной секреции ТТГ или третичный – при сниженной продукции тиреотропин-рилизинг фактора), прием лекарственных средств (ЛС), ингибирующих выработку ТТГ (допамин, глюкокортикоиды, добутамин), физиологические состояния (беременность, старческий возраст), травмы, ожоги, хроническая почечная недостаточность, анорексия, гиперкортицизм [11–14].

### Субклинический гипертиреоз

При данной патологии явные клинические симптомы не выявляются. Распространенность этого состояния в общей популяции варьирует от 0,7 до 12,4%. Рассматривая этиологию субклинического гипертиреоза, следует выделить три причины его развития:

– болезнь Грейвса – аутоиммунная патология, при которой вырабатываются антитела, направленные против рецептора ТТГ, что приводит к постоянной стимуляции активности ЩЖ,

секреции тиреоидных гормонов; нередко заболевание сочетается с такой экстраклеточной патологией, как офтальмопатия, претибиальная микседема, тиреоидная акропахия [15–23];

– многоузловой токсический зоб (МУТЗ) – как правило, развивается при наличии длительно существующего многоузлового зоба, отдельные узлы которого начинают автономно функционировать; у пациентов с мягким или явным МУТЗ повышен риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза (так называемый йод-Базедов эффект) после внутривенного введения контраста или лечения йодсодержащими препаратами;

– токсическая аденома или автономно функционирующие тиреоидные узлы (АФТУ) – доброкачественные опухоли, наличие которых способствует избыточной активации ТТГ-рецептора или аппарата трансдукции сигнала этого рецептора; данный вариант опухоли нередко приводит к развитию субклинического тиреотоксикоза; для достижения достаточного уровня секреции и соответственно развития явного гипертиреоза АФТУ должны быть не менее 3 см в диаметре [2, 12, 14–20].

К нечасто встречающимся причинам гипертиреоза могут быть отнесены стимуляция ТТГ-рецептора человеческим хорионическим гонадотропином (ХГч) в очень больших концентрациях в случае хориокарцином у женщин или опухоли из зародышевых клеток у мужчин; ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза; *struma ovarii* (эктопическая продукция тиреоидных гормонов тератомами, содержащими ткань щитовидной железы); резистентность тиреоидных гормонов к ТТГ. Введение избыточного количества экзогенных тиреоидных гормонов (например, ятрогенное) и тиреоидит являются причинами тиреотоксикоза, но не гипертиреоза [14].

### Патогенез нарушений в сердечно-сосудистой системе при тиреоидной патологии

Исследуя этиологию и патогенез субклинического гипертиреоза, следует учитывать аутоиммунную природу заболевания, достаточно часто сочетающуюся с другой аутоиммунной патологией – ревматоидным артритом, сахарным диабетом I типа, аутоиммунной тромбоцитопенией. У больных с субклинической формой гипертиреоза в сыворотке крови могут обнаруживаться аутоантитела к антигенам щитовидной железы, тиреопероксидазе (АТ-ТПО), рецеп-

торам к ТТГ (АТ-рТТГ). Нужно отметить, что антитела к тиреоглобулину менее специфичны. Эти антитиреоидные антитела принадлежат к типу IgG.

Факторами, запускающими аутоиммунный процесс, могут быть вирусные инфекции, стрессы, беременность, операции и травмы, прием ряда лекарственных препаратов, в частности амиодарона, состоящего примерно на треть из йода. Общеизвестно, что избыток йода может вызывать как явный, так и субклинический гипертиреоз (а также гипотиреоз, тиреоидит и рак щитовидной железы), наиболее часто этому подвержены мужчины, находящиеся в регионах с геохимической йодной недостаточностью. Следует отметить, что субклиническая и манифестная формы гипертиреоза, вызванные амиодароном, имеют атипичную клиническую картину. Во многих странах мира один раз в 4–6 мес принято осуществлять обязательный контроль в крови антитиреоидных антител, ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , в том числе и после отмены амиодарона. Однако в Российской Федерации такого рода мониторинг на сегодняшний день пока не осуществляется. Также к проявлениям СГРТ может приводить прием противоэпилептических препаратов.

Известно, что влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему приводит к положительному инотропному, хронотропному, дромотропному и батмотропному эффектам, которые, в свою очередь, усиливают частоту сердечных сокращений, способствуют улучшению проведения возбуждения по миокарду, повышению возбудимости сердечной мышцы и снижению системного периферического сопротивления [20].

Установлено, что сниженная концентрация ТТГ в крови является фактором риска развития фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Несмотря на то что при субклинической форме гипертиреоза снижен уровень ТТГ в крови, в то время как повышение концентраций  $T_3$  и  $T_4$  не определяется, имеется определенный скрытый избыток тиреоидных гормонов. Следует учитывать, что трийодтиронин ( $T_3$ ) влияет на Са-активируемую АТФ-азу саркоплазматического ретикулума, миозин, адренергические рецепторы, аденилатциклазу и протеинкиназу, вызывает повышение внутриклеточного содержания  $Na^+$  и усиление вторичной активации  $Na^+/Ca_2^+$ -обмена. Вышеперечисленные механизмы и обуславливают инотропный эффект этого гормона.

Также доказано, что трийодтиронин ( $T_3$ ) оказывает непосредственное влияние на кальциевые каналы L-типа, усиливает вход кальция в кардиомиоциты, стимулирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), экспрессию гликолитических ферментов, доступ глюкозы и инсулина к мембранным рецепторам, в том числе к мембранным рецепторам кардиомиоцитов. Продемонстрировано, что даже незначительный и непостоянный избыток трийодтиронина ( $T_3$ ) в организме, как при субклиническом гипертиреозе, может играть существенную роль в развитии мерцательной аритмии и СН [24].

В результате реализации вышеописанных механизмов СГРТ не только трансформируется в манифестный прогрессирующий гипертиреозидизм, но и способствует развитию патологии ССС, в частности фибрилляции предсердий. Следует отметить, что проявлениями кардиальной патологии могут способствовать и нейропсихические расстройства, часто наблюдающиеся при гипертиреозидизме [25].

Установлено, что тиреоидные гормоны реализуют как кратковременные, так и долговременные кардиотропные эффекты. Краткосрочные эффекты являются результатом влияния тиреоидных гормонов на электрофизиологию ССС и манифестируют тахикардией, предсердной экстрасистолией, фибрилляцией предсердий. Долговременные же эффекты обусловлены увеличением нагрузки на сердце с вовлечением левого желудочка, что проявляется нарушениями характеристик диастолы и систолы, особенно при физической нагрузке [26].

Клинические проявления СГРТ зависят от индивидуальной чувствительности к избытку тиреоидных гормонов, которая, в свою очередь, обусловлена исходным функционированием ЩЖ, а также влиянием факторов риска. В настоящее время исследователи полагают, что скрытое течение гипертиреоза является независимым фактором риска в отношении развития фибрилляции предсердий на фоне ряда болезней ССС, в частности ИБС, АГ, пороков сердца [26, 27].

Доказано, что высоким является риск развития фибрилляции предсердий при уровне тиреотропного гормона менее 0,1 мМЕ/л. Так, в ходе исследования, в которое был включен 1191 пациент (возраст старше 60 лет), в течение 10 лет было показано, что у больных с низкими концентрациями ТТГ, не получавших медикамен-

тозного лечения, наблюдается более высокий уровень летальных исходов [28].

При проведении Фрамингемского исследования, в рамках которого были обследованы 2007 человек в возрасте 60 лет и старше без случаев возникновения мерцательной аритмии в анамнезе, в течение 10 лет была изучена частота выявления аритмии по данным ЭКГ. Все участники исследования были разделены на четыре подгруппы в зависимости от исходного уровня ТТГ: низкий уровень – ТТГ < 0,1 мМЕ/л, незначительно сниженный – ТТГ 0,1–0,4 мМЕ/л, нормальный – ТТГ > 0,4–5,0 мМЕ/л, высокий – ТТГ > 5,0 мМЕ/л. Установлено, что мерцательная аритмия развилась у 21% пациентов с низким уровнем ТТГ, у 12% – с незначительно сниженным ТТГ и у 8% – с нормальными значениями ТТГ. Исследование показало, что у пациентов старше 60 лет низкая концентрация сывороточного ТТГ ассоциируется с трехкратным увеличением риска развития фибрилляции предсердий в последующее десятилетие по сравнению с лицами с нормальным уровнем ТТГ.

В ходе проведения исследования было продемонстрировано увеличение смертности в группе больных с заболеваниями ССС при сниженном уровне ТТГ в сыворотке крови.

Установлено, что субклинический гипертиреоз повышает риск развития внезапной смерти. По мнению авторов, тиреотоксикоз, в том числе субклиническая форма гипертиреоза, достаточно часто сопровождается пролапсом митрального клапана и/или других клапанов сердца, что, в свою очередь, может способствовать повышению риска внезапной смерти.

На электрокардиограмме может регистрироваться замедление внутрипредсердной проводимости неясного генеза (увеличение длительности зубца P или появление на нем «зарубки»), реже встречается задержка внутрижелудочковой проводимости в результате блокады правой ножки пучка Гиса, иногда – прогрессирующая атриовентрикулярная блокада.

C. Sawin et al. делают вывод, что лица пожилого возраста с низкой концентрацией сывороточного ТТГ должны следить за возможным развитием явного тиреотоксикоза и мерцательной аритмии, поскольку тиреотоксикоз является одним из факторов риска ее развития [28, 29].

В ряде исследований была оценена роль субклинического гипертиреоза в качестве фактора риска развития мерцательной аритмии [10, 30].

В частности, в одной из работ были обследованы 23 638 человек, из них у 22 300 функция ЩЖ была в норме, у 725 обнаружен манифестный тиреотоксикоз, у 613 – субклинический тиреотоксикоз (ТТГ < 0,4 мМЕ/л, нормальные свободный (св.) Т<sub>3</sub>, св. Т<sub>4</sub>). Фибрилляция предсердий определялась с помощью ЭКГ. Показано, что мерцательная аритмия гораздо чаще наблюдалась у пациентов с низкой концентрацией ТТГ по сравнению с лицами с нормальными значениями ТТГ ( $p < 0,01$ ). Случаи возникновения фибрилляции предсердий были одинаково часты у пациентов с манифестным (13,8%) и субклиническим (12,7%) гипертиреозом, в то время как у лиц с нормальным уровнем ТТГ частота мерцательной аритмии составила 2% [30].

Данные, полученные при наблюдении пациентов старше 73 и 85 лет, показали, что повышение концентрации ТТГ и/или снижение уровня свободного Т<sub>4</sub> связано с относительно низким уровнем смертности. Исследователи тем самым подтвердили наличие связи СГРТ с повышенным уровнем летальности вследствие сердечно-сосудистых катастроф, на основании чего многие авторы рекомендуют лечение пожилых пациентов даже при легкой степени субклинического гипертиреоза, в том числе для профилактики риска возникновения фибрилляции предсердий [31–36].

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что субклиническая форма гипертиреоза является одним из факторов риска возникновения нарушений ритма сердца – фибрилляции предсердий. Приведенные данные подтверждают, что кроме лабораторного контроля функции ЩЖ для уточнения диагноза при отсутствии клинических признаков и предшествующего анамнеза тиреоидной патологии следует выполнить УЗИ ЩЖ, оценку сердечного ритма (холтеровское мониторирование), при необходимости – радиоизотопное сканирование на предмет выявления повышенного накопления радиофармпрепарата тканью ЩЖ, что, в свою очередь, может быть причиной снижения концентрации ТТГ при болезни Грейвса, МУТЗ.

### Лечение субклинического гипертиреоза

Несмотря на продолжающиеся дискуссии по поводу лечения СГРТ, все больше специалистов придерживаются точки зрения о том, что эту па-

тологию следует лечить как манифестный тиреотоксикоз. Однако часть врачей считают людей с субклиническим гипертиреозом здоровыми и рекомендуют ограничиться наблюдением за ними, без лечения [37].

Было показано, что лечение СГРТ способствует снижению частоты сердечных сокращений, количества предсердных и желудочковых экстрасистол. По данным УЗИ отмечается снижение индекса массы левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка во время диастолы. Положительные эффекты (повышение уровня тиреотропного гормона до нормальных цифр и снижение Т<sub>4</sub>) сохраняются в течение 3 мес после медикаментозного лечения [31, 37, 38].

Для оценки риска и пользы лечения субклинического гипертиреоза выделяют: 1) незначительное снижение уровня ТТГ, или «низкий, но определяемый/субнормальный ТТГ» (0,1–0,45 мМЕ/л); 2) значительное снижение уровня ТТГ, или «подавленный ТТГ» (< 0,1 мМЕ/л).

Продемонстрировано наличие значимой корреляции изменений в ССС с выявлением субклинической формы гипертиреоза, эта взаимосвязь обнаружена при уровне ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л. В то же время данные о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с уровнем ТТГ в интервале 0,1–0,45 мМЕ/л являются недостаточными. При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не принимающих L-Т<sub>4</sub>, при «субнормальном» уровне ТТГ контроль ТТГ, св.Т<sub>4</sub> и св.Т<sub>3</sub> рекомендуется повторить через 3 мес, а при «подавленном ТТГ» – через 1 мес. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий контрольные обследования в динамике рекомендуется проводить через 2 нед, независимо от степени снижения ТТГ [39].

У пожилых лиц и пациентов с ССЗ (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, артериальная гипертензия) с подтвержденным субклиническим гипертиреозом и «подавленным ТТГ» считается оправданным назначение низкодозовой тиреостатической терапии (тиамазол 5–15 мг/сут или пропилтиоурацил 50–150 мг/сут). Наличие клинических симптомов у молодых пациентов со сниженным уровнем ТТГ также рассматривается в качестве показания к проведению тиреостатической терапии в течение 3–6 мес [39, 40].

К настоящему времени установлено, что избыток йода в рационе и его дефицит могут усугублять течение СГРТ. Поэтому данной категории пациентов не показано лечение йодидами. В то же время большинство специалистов признают необходимость лекарственной терапии в виде применения тиреостатиков при субклиническом гипертиреозе в тех случаях, когда наблюдаются эпизоды фибрилляции предсердий. При этом применяются два вида лекарственных средств: метимазол и пропилтиоурацил.

Показано, что при манифестном тиреотоксикозе на фоне приема метимазола концентрация  $T_3$  в крови уменьшается через 4 нед. При лечении пропилтиоурацилом динамика этого процесса менее выраженная. Аналогичный эффект продемонстрирован при субклиническом гипертиреозе, уровень ТТГ в крови быстрее нормализуется при приеме метимазола по сравнению с пропилтиоурацилом.

Следует отметить, что до настоящего времени не решен вопрос о продолжительности консервативного лечения. В качестве оптимального рассматривается курс в течение 18 мес. При меньшей длительности приема ЛС нередко развиваются рецидивы СГРТ, в то время как увеличение срока лечения больше 1,5 года не сопровождается увеличением частоты ремиссии.

В качестве рациональной комбинации ЛС при субклиническом гипертиреозе рассматривается вариант применения тиреостатиков и левотироксина, как при манифестном тиреотоксикозе. При кардиальных нарушениях в комплекс лечения включают  $\beta$ -адреноблокаторы, при этом предпочтительнее неселективные, поскольку эта группа ЛС способна ингибировать переход  $T_4$  в  $T_3$ . Показано, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов положительно сказывается на ЧСС, сопровождается снижением выраженности гипертрофии миокарда, способствует уменьшению выраженности диастолической дисфункции и предупреждает возникновение ФП. В ряде ситуаций показано хирургическое лечение, в частности при наличии признаков СГРТ на фоне большого узлового зоба. При этом оперативное лечение рекомендуется не откладывать, поскольку существует риск развития манифестного тиреотоксикоза, в первую очередь у пожилых пациентов.

Следует отметить, что иммунокорректирующая терапия субклинического гипертиреоза

практически находится в стадии разработки. Имеются сообщения о местном инъекционном введении иммуносупрессоров в щитовидную железу, при этом китайские специалисты используют дексаметазон, циклофосфамид или циклоспорин — 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 2 мес. Продемонстрирован эффект такого подхода — применения иммуносупрессоров с тиреостатиками, как при манифестном гипертиреозе, так и при субклиническом [34, 38].

### Прогноз субклинического гипертиреоза

Вопросы прогнозирования данного состояния до настоящего времени не решены. Например, по мнению специалистов американского Национального фонда болезни Грейвса, СГРТ, как и явный гипертиреоз, полностью не излечивается, хотя при соответствующей терапии эффект может быть значительным.

При сопоставлении отдаленных сердечно-сосудистых исходов при клиническом и субклиническом гипертиреозе в ходе Фрамингемского исследования было показано, что тиреотоксикоз развился только у 2 пациентов из 61 с низким уровнем ТТГ и у 1 пациента из 1576 лиц с нормальным уровнем ТТГ. Таким образом, в большинстве случаев при низком уровне ТТГ выраженный гипертиреоз, как правило, не развивается.

Тем не менее некоторые исследователи полагают, что уровень ТТГ редко спонтанно возвращается к нормальным значениям. Значительно чаще у больных с субклиническим гипертиреозом со временем развивается манифестная форма. Разработаны подходы к прогнозированию исхода субклинического гипертиреоза по уровню антител (АТ-ТПО и АТ-рТТГ). Так, полагают, что, если сохраняется высокий уровень АТ-рТТГ на фоне лечения, возможен рецидив гипертиреоза после окончания приема тиреостатиков, в то время как при высоком уровне АТ-ТПО высокой является вероятность развития гипотиреоза [38, 40–43].

Большинство авторов сходятся во мнении, что при уровне ТТГ 0,10–0,45 мМЕ/л (неполная супрессия ТТГ) лечение не показано, рекомендуется динамическое наблюдение с периодическим определением концентрации ТТГ. При уровне ТТГ менее 0,10 мМЕ/л (полная супрессия ТТГ) следует начинать лечение, аргументами в пользу этого являются пожилой возраст,

симптомы тиреотоксикоза, риск остеопороза, нарушения сердечного ритма и зоб большого размера [3, 15, 21, 32–35, 44–46].

### Заключение

Разработанные к настоящему времени рекомендации в отношении комплекса лечебно-диагностических мероприятий при бессимптомном течении заболевания противоречивы по ряду пунктов. Тем не менее большинство специалистов считают оправданным целенаправленный скрининг популяций, подверженных влиянию факторов риска нарушения тиреоидной функции. Так, Американская тиреоидная ассоциация рекомендует рутинный скрининг ТТГ как у женщин, так и у мужчин каждые 5 лет после достижения 35-летнего возраста. Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует скрининг ТТГ у пожилых пациентов, особенно женщин, Американская ассоциация семейных врачей – рутинный скрининг ТТГ у лиц старше 60 лет, Американский колледж врачей – скрининг у женщин старше 50 лет с одним или более симптомом, предположительно ассоциированным с тиреоидной дисфункцией [47–50].

Учитывая широкую распространенность субклинического течения заболеваний ЩЖ, возможность развития клинически значимых проявлений и различного рода осложнений, которые могут развиваться даже в латентном периоде заболевания, очевидной является необходимость оптимизации системы диспансерно-динамического наблюдения данной категории пациентов, в частности выполнения регулярных осмотров эндокринолога и кардиолога и определения концентрации ТТГ. Безусловно, совершенствование алгоритмов скрининга населения и подходов к ведению контингента больных с выявленной патологией ЩЖ будут способствовать раннему обнаружению патологии и улучшению прогноза и качества жизни пациентов данной категории.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Mansourian A.R. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism. *Pak. J. Biol. Sci.* 2012; 15 (2): 58–67.
- Ковалев С.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С., Бокерия Л.А. Электрофизиологический субстрат при фибрилляции предсердий. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2012; V (3): 528–30.
- Бокерия Л.А., Ковалев С.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С. Лечение фибрилляции предсердий: данные рандомизированных исследований. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2012; V (2): 447–62.
- Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Неминуший Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
- Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Сергуладзе С.Ю. Хирургическое и интервенционное лечение фибрилляции предсердий. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2009; 12: 21–9.
- Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш. Хирургическое лечение тахикардий. В кн.: Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред.). Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. Т. 3. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011: 222–44.
- Ревиншвили А.Ш. Фибрилляция предсердий. Рекомендации по основным аспектам диагностики и лечения. В кн.: Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред.). Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. Т. 3. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011: 113–78.
- Schmidt M., Schicha H. Thyroid disorders. *Versicherungsmedizin.* 2011; 63 (4): 176–9.
- Corvilain B. Subclinical hyperthyroidism: from diagnosis to treatment. *Rev. Med. Brux.* 2012; 33 (4): 241–5.
- Hen K., Czarnywojtek A., Stangierski A. et al. Effect of amiodarone on the thyroid function and safety of the therapy—what's new. *Przegl. Lek.* 2012; 69 (10): 1135–9.
- Collet T.H., Gussseklo J., Bauer D.C. et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 799–809.
- Cooper D.S. Approach to the patient: subclinical hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (1): 3–9.
- Burman K.D. What is the clinical importance of subclinical hyperthyroidism? Comment on “Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality”. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 809–10.
- Duntas L.H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96 (2): 269–81.
- Ari H., Girdogan M., Erdogan E. et al. Short-term outcome of early electrical cardioversion for atrial fibrillation in hyperthyroid versus euthyroid patients. *Cardiol. J.* 2012; 19 (1): 53–60.
- Virgini V., Collet T.H., Christ E. et al. Should we screen and treat subclinical hypothyroidism? *Rev. Med. Suisse.* 2012; 8 (331): 501–6.
- Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164 (3): 317–23.
- Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease. *J. Endocrinol.* 2005; 187: 11–5.
- Patane S., Marte F. Revelation of changing axis deviation at the end of atrial fibrillation associated with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Sturiale Intern. J. Cardiology.* 2012; 155 (1): 1–4.
- Фадеев В.В. Болезнь Грейвса. *Русский медицинский журнал.* 2002; 10, 27 (171): 1262–5.
- Niafar M., Toufan M., Ghafoori S., Aghamohammadzadeh N. Subclinical hypothyroidism effects on cardiac function. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009; 12 (15): 1056–62.
- Patane S., Marte F. Atrial fibrillation associated with exogenous subclinical hyperthyroidism, changing axis deviation, troponin-I positive and without acute coronary syndrome. *International J. Cardiol.* 2011; 150 (3): 85–8.
- Bielecka-Dabrowa A., Mikhailidis D.P., Rysz J., Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Research.* 2009; 2: 4.

26. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение к журналу*. 2005.
27. Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе. *Болезни сердца и сосудов*. 2006; 1 (3): 51–3.
28. Patane S., Marte F., Curro A., Cimino C. Recurrent acute pulmonary embolism and paroxysmal atrial fibrillation associated with subclinical hyperthyroidism. *International J. Cardiol.* 2010; 142 (2): 25–6.
29. Heeringa J., Hoogendoorn E., Van der Deure W. et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (20): 2219–24.
30. Rotondi M., Magri F., Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 2010; 304 (22): 2481.
31. Patane S., Marte F. Paroxysmal atrial fibrillation during acute myocardial infarction associated with subclinical hyperthyroidism, severe three vessels coronary artery disease and elevation of prostate-specific antigen after TURP. *International J. Cardiol.* 2010; 138 (2): 28–30.
32. Ertugrul D.T., Yavuz B., Ata N. et al. Decreasing brain natriuretic peptide levels after treatment for hyperthyroidism. *Endocr. J.* 2009; 56 (9): 1043–8.
33. Wiersinga W.M. Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2012; 156 (49): 5477.
34. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 811–7.
35. Ayhan S., Ozturk S., Dikbas O. et al. Detection of subclinical atrial dysfunction by two-dimensional echocardiography in patients with overhyperthyroidism. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105 (12): 631–8.
36. Purtell K., Roepke T.K., Abbott G.W. Cardiac arrhythmia and thyroid dysfunction: a novel genetic link. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42 (11): 1767–70.
37. Nabbout L.A., Robbins R.J. The cardiovascular effects of hyperthyroidism. *Methodist. Debaquey Cardiovasc. J.* 2010; 6 (2): 3–8.
38. Гратий К.Ф., Гроссу А.А., Кузур Т.С., Ченуша О.В. Особенности мерцательной аритмии у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6), прил.1: 98.
39. Machino T., Tada H., Sekiguchi Y. et al. Prevalence and influence of hyperthyroidism on the long-term outcome of catheter ablation for drug-refractory atrial fibrillation. *Circ. J.* 2012; 76 (11): 2546–51.
40. Jing X.C., Liu Y., Huang H., Huang H. Left ventricular diastolic function of patients with newly diagnosed hyperthyroidism. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43 (3): 462–6.
41. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 928–34.
42. Asvold B.O., Bjuro T., Platou C., Vatten L.J. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2012; 77 (6): 911–7.
43. Klein I. Subclinical Hypothyroidism – Just a High Serum Thyrotropin (TSH) concentration or something else? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (2): 508–10.
44. Wustmann K., Kucera J.P., Zanchi A. et al. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2104–8.
45. Wuerzner K., Pasche O., Rodondi N., Portmann L. Thyroid dysfunction in primary care medicine. *Rev. Med. Suisse.* 2010; 6 (273): 2308–11.
46. Takamura N., Hayashida N., Maeda T. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 2010; 304 (22): 2481–2.
47. Ivanovic B., Tadic M., Simic D. Isolated right-sided heart failure in a patient with hyperthyroidism. *Acta Clin. Croat.* 2011; 50 (4): 599–602.
48. Nacar A.B., Acar G., Yorgun H. et al. The effect of antithyroid treatment on atrial conduction times in patients with subclinical hyperthyroidism. *Echocardiography.* 2012; 29 (8): 950–5.
49. Stiefelhagen P. Cardiac symptoms in endocrinologic disorders. Heart illness caused by the thyroid gland. *MMW Fortschr. Med.* 2009; 151 (19): 12–3.
50. Stavrakis S., Yu X., Patterson E. et al. Activating autoantibodies to the beta-1 adrenergic and m2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (14): 1309–16.

Поступила 14.05.2013 г.

Подписана в печать 30.11.2013 г.