УДК [616.12-008.313.2-005.4-008.6-02-06:557.175.44]-07(045)

ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

[1]Бугрова И.А., [2]Майскова Е.А., [2]Шварц Ю.Г.

[1]Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ, Саратов, e-mail: iabugrova@gmail.com;
[2]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail:shwartz@forpost.ru

Обследовано 110 пациентов с кардиоваскулярной патологией (70 человек с фибрилляцией предсердий, 40 – без нарушений ритма). Выполнены общий анализ крови, исследование тиреоидных гормонов, тиреоидных антител (антиТПО) и С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и анемического синдрома отмечены самые высокие показатели свободного трийодтиронина и антиТПО по сравнению с пациентами, у которых имелась ФП при нормальных показателях красной крови ($p < 0,05$). Также отмечена тенденция к росту показателей свободного тироксина и тиреотропного гормона у пациентов с ФП и анемией. Таким образом, при сочетании патологий (ФП + анемия) отмечается повышенная активность щитовидной железы с косвенными признаками ее функциональной автономии. Повышенная активность щитовидной железы не сопровождалась увеличением уровня маркера воспаления – СРБ. Учитывая способность тиреоидных гормонов усиливать гемопоэз, вероятно, увеличение активности железы является ответом на анемию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анемия, щитовидная железа

FEATURES OF THYROID STATUS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN COMBINATION WITH ANEMIC SYNDROME

[1]Bugrova I.A., [2]Mayskova E.A., [2]Shvarts Y.G.

[1]Clinical Hospital n.a. S.R Mirotvortseva SGMU, Saratov, e-mail: iabugrova@gmail.com;
[2]GBOU VPO «Saratov State Medical University n.a V.I. Razumovskogo» Minzdravsocrazvitija of Russia, Saratov, e-mail: shwartz@forpost.ru

A total of 110 patients with cardiovascular diseases (70 with atrial fibrillation (AF), 40 – no rhythm disturbances) were examined. The investigation of hemoglobin, red blood cells, thyroid hormones, antithyroid antibodies and C-reactive protein (CRP) were done. In patients with a combination of AF and anemia observed the highest levels of free thriiodothyronine and anti TPO in comparison with patients who had AF at normal levels of red blood cells and hemoglobin ($p < 0,05$). Also, there was a tendency to increase in rates of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in patients with atrial fibrillation and anemia. Thus, the combination of pathologies (AF + anemia) there is increased activity of the thyroid gland, with indirect signs of functional autonomy. Increased activity of the thyroid was not accompanied by increased levels of inflammatory marker CRP. Given the ability of thyroid hormone enhance hemopoiesis is likely to increase the activity of thyroid is a response to anemia.

Keywords: atrial fibrillation, anemia, thyroid gland

Анемия – независимый фактор риска более тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловливающий существенные особенности в развитии и течении кардиальной патологии [7]. Факт увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у больных кардиологического профиля, в частности, при хронической сердечной недостаточности, либо с острым коронарным синдромом подтвержден в большом количестве исследований [2, 10]. По данным исследования ARIC-study (Atherosclerosis Risk in Communities) отмечено, что пациенты с анемией имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза выше, чем пациенты без таковой [8]. При остром инфаркте миокарда анемия сочетается с повышенным риском развития постинфарктной стенокардии, рецидивированием инфаркта миокарда, неблагоприятным течением кардиогенного шока и развитием более тяжелых проявлений сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [4]. Также получены результаты многочисленных исследований, посвященных исходам острого коронарного синдрома в зависимости от наличия анемии, в которых снижение уровня гемоглобина признается значительным фактором риска прогрессирования ИБС, развития ХСН и нарушений ритма [6,10]. Что касается аритмии, то фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых расстройств ритма также значительно отягощает течение и прогноз кардиальной патологии. Пожилые люди с заболеваниями сердца страдают ФП в 9,1 % случаев. ФП является независимым фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной ХСН [5, 9]. Среди пациентов кардиологического профиля достаточно часто встречаются больные с сочетанием ФП и анемии. Однако взаимосвязь анемического синдрома и фибрилляции предсердий,

механизмов развития этих состояний изучена недостаточно. В том числе это касается и такого важного фактора развития ФП, как нарушение функции щитовидной железы. Известно, что эндокринная система играет важную роль в регуляции эритропоэза. Влияние тиреоидных гормонов на гемопоэз изучено достаточно глубоко [3]. Однако не до конца раскрыты механизмы развития анемии под влиянием эндокринных нарушений и роль анемических состояний в формировании дисфункций тиреоидной системы. Это послужило поводом для проведения данного исследования, задача которого изучение особенности тиреоидного статуса пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия анемии.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 90 пациентов с сочетанием ИБС и артериальной гипертонии, проходивших лечение в условиях стационара, из них женщин – 58 (65%), мужчин – 32 (35%). Возраст пациентов составил от 50 до 85 лет (средний возраст – 67,9 (± 8,4) лет). Набор пациентов производился в случайном порядке в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст 50 лет и старше, совместное наличие ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Критерии исключения: заболевания ревматической природы, перенесенный инфекционный миокардит, установленные ранее и клинически манифестные гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит, злокачественные новообразования, состояния и заболевания, которые могли осложниться анемией.

Диагноз ИБС включал в себя острые и хронические формы заболевания: нестабильную стенокардию, стенокардию напряжения II–III функциональных классов, перенесенный более 2-х месяцев назад инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию (ИКМП). ИБС подтверждалась наличием типичной клинической картины ИБС в совокупности с зафиксированными на ЭКГ эпизодами ишемии миокарда, наличием перенесенного инфаркта миокарда, и/или нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии. В исследовании учитывались любые формы ФП: пароксизмальная, персистирующая и постоянная. Наличие ФП у пациентов подтверждалось данными ЭКГ. Все пациенты получали консервативную терапию, основанную на рекомендациях ESC и ВНОК, в зависимости от формы заболевания.

Пациенты были разделены на 2 группы. В группу исследования вошли 60 человек с ФП, в группу сравнения – 30 человек без клинически значимых нарушений ритма. Длительность аритмического анамнеза в группе исследования в среднем составила 6,4 года (± 8,2 года). У пациентов обеих групп исследовались показатели общей гематологии: уровень гемоглобина, количество эритроцитов. В зависимости от наличия у пациентов анемического синдрома (по критериям ВОЗ) каждая группа была разделена на две подгруппы. Подгруппу пациентов с ФП при нормальных показателях красной крови составили 51 (85% пациентов группы исследования). В подгруппу с сочетанием ФП и анемии вошли 9 пациентов (15% пациентов группы исследования). Пациенты с синусовым ритмом и нормальными показателями общей гематологии, которых насчитывается 25 человек (83,3% пациентов группы сравнения), составили следующую подгруппу. А пациенты с синусовым ритмом в сочетании с анемическим синдромом вошли в последнюю подгруппу в количестве 5 человек (16,7% пациентов группы сравнения). Для увеличения статистической мощности исследования с использованием указанных критериев включения и исключения были обследованы дополнительно по 10 больных с ФП и нормальным ритмом в сочетании с анемией.

У всех пациентов проведено определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), свободного трийодтиронина (Т3св), антител к тиреопероксидазе (антиТПО), С-реактивного белка (СРБ). Использовали гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США), иммунохемилюминесцентную систему IMMULITE 2000 (США).

Обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 97-2003, Statistica 6.0. Распределение данных проверялось на нормальность, применялось математическое ожидание (M) и стандартное отклонение (SD). В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались медиана (Me) и квартили (Q). Для сравнения выделенных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также таблицы сопряженности и критерии хи-квадрат и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень гемоглобина у пациентов составил 134,3 г/л, средний уровень эритроцитов – $4{,}66 \cdot 10^{12}$/л. В целом в 16% случаев у первично обследуемых пациентов выявлена анемия (по критериям ВОЗ). Что вполне соответствует описанному в современной литературе распространению анемии у пациентов с ИБС, которое составляет от 10 до 30% [2].

Как и предполагалось, учитывая данные литературы, у пациентов с ФП средний уровень Т4св оказался выше, чем у группы контроля (без нарушений ритма). Несмотря на то, что данный показатель не выходил за рамки нормальных значений, отличие статистически значимо. И в этом случае можно говорить об относительном повышении уровня Т4св в группе пациентов с ФП. Существенных отличий остальных исследуемых показателей (ТТГ, Т3св, антиТПО, СРБ) у пациентов с ФП и без таковой не выявлено. Вместе с тем в подгруппе пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома средние значения Т4св, Т3св, а также ТТГ оказались несколько выше, чем у пациентов, имеющих ФП при нормальных показателях красной крови. Эти отличия для Т4св и ТТГ были статистически не значимы и в данном случае уместно говорить лишь о тенденции к повышению уровня Т4св и ТТГ у пациентов с ФП и анемией. Однако зависимость показателей Т3св от наличия

анемии оказалась достоверной. Средний уровень антител к ТПО у пациентов обеих групп оказался выше нормы, процент больных с повышением этого показателя составил 18,9%. Учитывая большую вариабельность показателя анти-ТПО у пациентов, с целью исключения влияния крайних величин на средний показатель использовалась непараметрическая статистика. Данный вид статистического анализа показал достоверное увеличение уровня анти-ТПО у пациентов в подгруппе с сочетанием анемии и ФП. В данной подгруппе медиана этого показателя составила 19 (9;98) МЕ/мл, в остальных подгруппах – 9 МЕ/мл.

Наряду с тиреоидными гормонами исследовался уровень С-реактивного белка. В подгруппе пациентов с анемическим синдромом при синусовом ритме данный показатель был выше нормы, но различия этого показателя среди групп пациентов статистически незначимы.

Тиреоидные показатели и маркеры воспаления в зависимости от наличия мерцательной аритмии и анемического синдрома. M ± SD или Me (Q25;Q75)

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов		
	Нет анемии	Анемия	Нет анемии	Анемия	ФП	А	ФП+А
Количество пациентов / Показатель	*n* = 24	*n* = 16	*n* = 50	*n* = 19	p	p	p
ТТГ, мМЕ/л	1,67(1,0;2,9)	1,34(1,04;3,17)	2,11(0,96;2,93)	1,77(0,05;2,92)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Т4св, пмоль/л	15,35 ± 2,84	14,45 ± 2,36	17,38 ± 4,84	22,57 ± 16,65	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Т3св, пмоль/л	4,62 ± 0,71	4,25 ± 0,79	4,47 ± 1,09	5,50 ± 2,54	> 0,05	> 0,05	0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	9 (9;167)	9 (9;9)	9 (9;9)	19 (9;98)	> 0,05	> 0,05	0,05
С-РБ, мг/л	4,2(1,0;8,23)	9(1,54;21,8)	2,56(1,16;6,72)	5,09(2,07;8,69)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечания: ФП-зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А-зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А-зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

Следует отметить, что среди пациентов с сочетанием ФП и анемии выявлены 2 случая гипертиреоза (Т3св = 8,85 и 10,7 пмоль/л; Т4св = 51,7 и 51,9 моль/л соответственно), которые не имели выраженных клинических проявлений. У одного из этих пациентов отмечались признаки тиреоидита (анти-ТПО = 1001 МЕ/мл).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ФП у пациентов отмечается относительно повышенная активность щитовидной железы. Данный факт является закономерным и объясняет частое развитие нарушений ритма на фоне тенденции к гипертиреозу. Однако при сочетании анемического синдрома и фибрилляции предсердий, судя по уровню гормонов, активность железы становится еще выше. Конечно, установить причинно-следственные отношения между анемией, ФП и изменениями тиреоидного статуса на данном этапе не представляется возможным. Известная способность тиреоидных гормонов усиливать синтез эритропоэтина позволяет с некоторой степенью вероятности исключить вторичность анемии. Все же вероятнее первоначальное развитие анемии и в последующем компенсаторное увеличение уровня ТТГ, Т4св и Т3св. То есть повышение уровня гормонов, которое можно рассматривать как закономерный ответ на наличие анемического синдрома.

При этом тенденция к росту уровня ТТГ на фоне роста уровня Т3св, Т4св у пациентов с ФП и анемией также может свидетельствовать о возможной автономности щитовидной железы. Это в свою очередь является неблагоприятным фактором в прогностическом отношении, так как неконтролируемое повышение уровня гормонов щитовидной железы может привести к прогрессирующему ухудшению имеющейся сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

Поскольку повышенная активность щитовидной железы в подгруппе больных с ФП и анемией ассоциировалась с повышением уровня анти-ТПО, то можно предположить, что это проявление одного процесса, в частности, тиреоидита. Однако уровень СРБ у данной подгруппы пациентов существенно не отличался от среднего уровня пациентов других подгрупп. Таким образом, предположение, что у пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома воспалительные изменения в щитовидной железе более выражены, не получило веских доказательств. Повышение уровня антител к ТПО могло быть связано как раз с более высокой реакцией аутоиммунных

механизмов на повышенную активность щитовидной железы.

Возможно и иное объяснение полученных результатов. Как известно, при анемии имеет место гипоксемия и, как следствие, в той или иной степени ишемия органов и тканей. Это в свою очередь приводит к нарушению их функций. И если рассматривать метаболизм тиреоидных гормонов, в основном их экскреция производится почками, которые относятся к той группе органов, которые реагируют на снижение концентрации кислорода в циркулирующей крови в первую очередь. И увеличение уровня гормонов в крови может быть связанно со снижением их утилизации в условиях анемии и более длительной циркуляцией их в периферической крови.

Заключение

Таким образом, у больных с кардиоваскулярной патологией сочетание фибрилляции предсердий и анемии ассоциируется с повышенной активностью щитовидной железы и отдельными признаками тиреоидита. Причинно-следственные связи между этими явлениями остаются невыясненными, однако взаимоотягощение в данном случае вполне вероятно.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // Фундаментальная и клиническая тироидология. – М., 2007. – С. 543–546.

2. Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 11–17.

3. Патология крови: патофизиологические и клинические аспекты / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, Т.А. Невважай и др. – Саратов, 2002. – С. 44–48.

4. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда / Ю.Г. Шварц, Т.Ю. Калюта, Р.Н. Каримов и др. // Кардиоваскулярная практика. – 2006. – № 4. – С. 65–69.

5. Khaud A., Cleland J., Deedwania P. Heart Fail. Rev. – 2002. – Vol. 7. – P. 267–283.

6. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R., Ecarnot F., Bassand J.P. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes, Am J Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 442– 447.

7. Pereira A.A., Sarnak M.J. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease KidneyIntSuppl., 2003, P. 32–39.

8. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G., et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 27–33.

9. SavelievaI., Camm A. // Oxford J. Med. – 2003. – Vol. 5 (1). – P. 5–19.

10. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H.S., Avrahami Y. Mittelman M.Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease, IMAJ. – 2004. – Vol. 6. – P. 16–18.

References

1. M.I. Balabolkin, E.M. Klebanova, V.M. Kreminskaja Fundamental'naja i klinicheskaja tiroidologija [fundamental and clinical tiroidologiya], Moscow, 2007, pp. 543–546.

2. T.M. Uskach, A.G. Kochetov, S.N.Terewenko Kliniko-statisticheskij analiz rasprostranennosti anemii u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [clinico-statistical analysis of the prevalence of anemia in patients with chronic heart failure], Kardiologija-Cardiology, 2011, no 1, pp. 11–17.

3. Patologija krovi: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty [Blood pathology: pathophysiology and clinical aspects] N.P. Chesnokova, A.V. Mihajlov i dr. Saratov, 2002, pp. 44–48.

4. Opredelenie znachenija anemii v prognoze recidiva ostrogo infarkta miokarda [Determining the value of anemia in the prediction of relapse of acute myocardial infarction] Ju.G. Shwarts, T.Ju. Kaljuta, R.N. Karimov i dr. Kardiovaskuljarnaja praktika- Cardiovascular Practice , 2006, no. 4, pp. 65–69.

5. Khaud A., Cleland J., Deedwania P. Heart Fail. Rev. 2002. Vol. 7. pp. 267–283.

6. Meneveau N., Schiele F., Seronde M.F., Descotes-Genon V., Oettinger J., Chopard R., Ecarnot F., Bassand J.P. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes, Am J Cardiol. 2009. Vol. 103. pp. 442– 447.

7. Pereira A.A., Sarnak M.J. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease KidneyIntSuppl., 2003, pp. 32–39.

8. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G., et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // J Am Coll Cardiol. 2002. Vol. 40. pp. 27–33.

9. SavelievaI., Camm A. // Oxford J. Med. 2003. Vol. 5 (1). pp. 5–19.

10. Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H.S., Avrahami Y. Mittelman M.Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease, IMAJ. 2004. Vol. 6. pp. 16–18.

Рецензенты:

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.06.2012.