

Низконормальные и минимально сниженные значения тиреотропного гормона: повышается ли риск развития фибрилляции предсердий?

Л.А. Луговая, Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
liya.lugovaya@inbox.ru

Аннотация

Субклинический тиреотоксикоз неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему, в том числе на риск развития аритмий. Данный факт в большей степени доказан для значений тиреотропного гормона (ТТГ) ниже 0,1 мМЕ/л. Однако чаще мы видим пациентов с аритмией и низконормальным ТТГ, превышающим 0,1 мМЕ/л. Патогенетические данные говорят об индивидуальном пороге чувствительности сердечно-сосудистой системы к минимальным изменениям тиреоидного статуса. В настоящем обзоре представлены данные статей и клинических рекомендаций, касающиеся риска фибрилляции предсердий у лиц с минимально сниженным и, особенно, с низконормальным ТТГ. На основании проанализированного материала можно заключить, что не только субклинический тиреотоксикоз, но и близкие к нижней границе нормы значения ТТГ ассоциируются с повышенным аритмическим риском. Отмечена необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, что может стать основой для модификации дополнительных проаритмических факторов риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и низконормальным уровнем ТТГ.

Ключевые слова: патология щитовидной железы, низконормальные значения тиреотропного гормона, фибрилляция предсердий, нарушение ритма.

Для цитирования: Луговая Л.А., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г. Низконормальные и минимально сниженные значения тиреотропного гормона: повышается ли риск развития фибрилляции предсердий? FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 60–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0026

Low-normal and minimally reduced values of thyroid-stimulating hormone: is the risk of the development of atrial fibrillation increased?

Liya A. Lugovaya, Tatyana A. Nekrasova, Leonid G. Strongin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
liya.lugovaya@inbox.ru

Abstract

Subclinical thyrotoxicosis has negative effects on the cardiovascular system including the risk of arrhythmias development. This fact has been proven for TSH levels below 0.1 mIU/L. However more often we have patients with arrhythmia and low-normal TSH exceeding 0.1 mIU/L. Pathogenetic data indicate an individual threshold for the sensitivity of the cardiovascular system to minimal changes in thyroid status. This review presents data from articles and clinical guidelines regarding the risk of atrial fibrillation in individuals with minimally reduced and, especially, with low-normal TSH. On the basis of the analyzed material, it can be concluded that not only subclinical thyrotoxicosis but also low-normal TSH values may be associated with increased proarrhythmic risk. The need for further study of this problem is noted, which can become the basis for the modification of additional proarrhythmic risk factors in patients with cardiovascular diseases and low-normal TSH levels.

Key words: thyroid disease, low-normal values of thyroid-stimulating hormone, atrial fibrillation, arrhythmias.

For citation: Lugovaya L.A., Nekrasova T.A., Strongin L.G. Low-normal and minimally reduced values of thyroid-stimulating hormone: is the risk of the development of atrial fibrillation increased? FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 60–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0026

Щитовидная железа (ЩЖ) является важнейшим звеном нейроэндокринной регуляции всех органов и систем, в связи с ее влиянием на обменные процессы посредством выработки тиреоидных гормонов.

Нарушения функции ЩЖ, связанные с изменением продукции тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), широко распространены и занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии. Их высокая медико-социальная значимость связана с негативным влиянием избытка либо недостатка тиреоидных гормонов на работу органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему.

Тиреотоксикоз также является хорошо известным фактором риска развития нарушений сердечного ритма и, в частности, возникновения фибрилляции предсердий (ФП). При этом важно, что не только манифестный, но и субклинический тиреотоксикоз [1, 2], распространенность которого, по данным различных исследований, достигает 3,9–16% [1, 3], способствует развитию ФП. О субклиническом тиреотоксикозе как предикторе аритмии упоминается в европейских рекомендациях ЕОК/ЕНРА/ЕСО по лечению ФП 2017 г. В американских рекомендациях АНА/АСС/НРС 2014 и 2019 гг.

тиреотоксикоз, без уточнения степени, также упоминается как возможная причина ФП.

В свою очередь, ФП является одним из наиболее клинически значимых нарушений ритма, неблагоприятно влияющих на внутрисердечную и центральную гемодинамику, частота которого увеличивается с возрастом и, по некоторым данным, среди пациентов старше 60 лет увеличивается до 25–67% [4, 5]. При наличии ФП риск смерти вследствие развития ишемического инсульта и сердечной недостаточности повышается в 2–2,5 раза [1, 2], при том что снижающая эти риски антитромботическая терапия не лишена своих минусов и сопряжена с осложнениями, включая крупные кровотечения.

Рассматривая данную проблему, нельзя не поставить вопрос о возможности снижения частоты ФП среди больных с пограничным снижением тиреотропного гормона (ТТГ) за счет своевременного выявления и устранения начальной тиреоидной дисфункции (поскольку тиреотоксикоз является модифицируемым потенциальным фактором риска аритмий). Однако частота, тяжесть и возможность коррекции ФП при так называемой «скрытой» тиреоидной патологии, а именно при минимально сниженных и низконормальных значениях ТТГ, требуют уточнения.

Данный обзор суммирует имеющиеся литературные данные в отношении вклада незначительно сниженных и низконормальных значений ТТГ в риск развития ФП.

Патогенетические основы развития фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе

Широко известно, что явный тиреотоксикоз сопровождается яркой клинической симптоматикой, в том числе высокой вероятностью нарушения ритма, в частности развитием ФП [6].

Воздействуя на Ca^{2+} -активируемую АТФазу саркоплазматического ретикула, миозин, адренергические рецепторы, аденилатциклазу и протеинкиназу, Т3 повышает содержание внутриклеточного Na^+ , приводя к чрезмерной активации Na^+/Ca^{2+} -обмена. Кроме того, Т3 оказывает прямое действие на кальциевые каналы L-типа, усиливает вход кальция в кардиомиоциты, опосредуя синтез циклического аденозинмонофосфата экспрессию гликолитических и протеолитических ферментов.

В результате тиреоидные гормоны оказывают положительный инотропный, хронотропный, дромотропный и батмотропный эффекты, что обуславливает следующие изменения:

- увеличение частоты сердечных сокращений;
- ускорение проведения возбуждения по миокарду;
- повышение возбудимости сердечной мышцы;
- снижение системного периферического сопротивления.

Кроме того, тиреоидные гормоны, повышая основной обмен, увеличивают потребность тканей в кислороде, вызывают разобщение окисления и фосфорилирования, приводя к усиленному распаду белка, что ложится дополнительной нагрузкой на миокард.

Все перечисленные факты приводят к гипертрофии левого желудочка, его диастолической дисфункции, к дила-

тации левого предсердия и непосредственно к развитию ФП [7, 8].

Данные изменения имеют место и при состояниях, не сопровождающихся явной тиреоидной гиперфункцией, когда значения Т3 и Т4 еще в норме, но ТТГ уже начинает снижаться, сигнализируя о превышении индивидуального порога чувствительности к тиреоидным гормонам [7]. Патологические изменения в работе сердца, возникающие на фоне субклинической тиреоидной дисфункции, достаточно значимы, что выражается в увеличении риска ФП у данной группы пациентов [9].

Немаловажным представляется разобраться, начиная с какого уровня ТТГ в рамках низконормального и выходящего за нижнюю границу нормы диапазона появляется риск развития ФП.

Современное видение проблемы

В литературе накопилось достаточно данных о том, что субклинический тиреотоксикоз, без явных клинических признаков заболевания, при нормальных значениях Т3 и Т4, способен неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему, что обусловлено как нарушениями функционирования ЩЖ, так и наличием достаточно распространенных в данной группе больных факторов сердечно-сосудистого риска [10]. Факторами риска в отношении развития ФП у данной группы больных в первую очередь считают возраст и предшествующий сердечно-сосудистый анамнез, в частности наличие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и пороков сердца [11].

В целом сам факт взаимосвязи между даже умеренным снижением ТТГ и ФП не вызывает сомнений. Однако в большей степени это признано в отношении субклинического тиреотоксикоза со значениями ТТГ ниже 0,1 мЕд/л [8]. В то же время невозможно игнорировать то, что пациенты со значениями ТТГ выше 0,1 мЕд/л представляют собой более широкую когорту, нежели пациенты с более низкими значениями и тем более с клиническим тиреотоксикозом [1, 3]. Соответственно, контроль за их здоровьем и устранение потенциальных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска приобретает особую социально-медицинскую значимость. С учетом данных об индивидуальной чувствительности к тиреоидным гормонам, встает вопрос: повышается ли частота возникновения ФП у пациентов с низконормальными значениями ТТГ?

При поиске среди литературных источников были найдены исследования, так или иначе затрагивающие эту проблему; данные о них кратко суммированы в таблице.

Еще в исследовании 1994 г. С. Sawin и соавт. показали, что субклинический тиреотоксикоз повышает вероятность развития ФП у данной группы больных. Они провели 10-летнее наблюдение за 2007 пациентами старше 60 лет, исходно без ФП. В результате исследования ФП развилась у 28% пациентов с ТТГ менее 0,1 мЕд/л при нормальных показателях Т3 и Т4, у 16% пациентов – с ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л по сравнению с 11% людей с нормальными значениями ТТГ. Таким образом, наличие

Клинические исследования, оценивающие риск развития ФП в зависимости от уровня ТТГ (с акцентом на субклинический тиреотоксикоз и низконормальные значения ТТГ).					
Автор, год исследования	Тип исследования	Число обследуемых	Результаты	Основные выводы	
С.Т. Sawin и соавт., 2001	Обсервационное	n=2007, старше 60 лет	Через 10 лет: при ТТГ <0,1 мЕд/л – 28% пациентов с ФП	Субклинический тиреотоксикоз с ТТГ <0,1 мЕд/л увеличивает риск ФП в 3 раза, субклинический тиреотоксикоз с ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л – в 1,6 раза, по сравнению с эутиреозом	
			При ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л – 16%		
			При ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л – 11%		
J. Auer и соавт., 2001	Популяционное	n=23 638	Клинический тиреотоксикоз (ТТГ, снижение Т4) – 13,8%; субклинический тиреотоксикоз (ТТГ <0,4 мЕд/л и норма Т4) – 12,7%; эутиреоз (ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л) – 2,3%	Тиреотоксикоз, независимо от степени, увеличивает риск ФП	
M.D. Gammage и соавт., 2007	Популяционное	n=5860	Наличие ФП у 9,5% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом (ТТГ <0,4 мЕд/л), у 4,7% пациентов с эутиреозом (ТТГ 0,4–5,5 мЕд/л)	Субклинический гипертиреоз увеличивает вероятность развития ФП	
J. Heeringa и соавт., 2008	Обсервационное, продольное	n=1426, средний возраст 68,4 года	Зависимость наличия ФП от значений ТТГ:	Частота развития ФП в 2 раза выше при значениях ТТГ 0,4–1,04 мЕд/л, чем при ТТГ 2,17–3,98 мЕд/л	
			ТТГ, мЕд/л		ФП, %
			0,4–1,04		11
			1,05–1,51		5,6
			1,52–2,16		7,0
2,17–3,98	5,6				
C. Selmer и соавт., 2012	Популяционное	n=586 460	Коэффициент заболеваемости ФП при ТТГ 0,2–0,4 составил 1,12, в отличие от 1 при ТТГ 0,4–4,0	Значения ТТГ в диапазоне 0,2–0,4 мЕд/л увеличивают риск ФП по сравнению с эутиреозом	
L. Chaker и соавт., 2015	Обсервационное, продольное	n=7409, средний возраст 65 лет	Частота наличия ФП при следующих показателях:	ТТГ в нормальном диапазоне не имеет связи с ФП, у эутиреоидных пациентов чем выше Т4, тем выше риск ФП	
			Т4, пмоль/л		ФП, %
			11–14,3		3,4
			14,4–15,5		4,5
			15,6–16,9		4,3
17–24	5,8				

субклинического тиреотоксикоза при ТТГ ниже 0,1 мЕд/л увеличивает относительный риск возникновения ФП в 3,1 раза, а при ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л – в 1,6 раза, в отличие от эутиреоидного состояния [12].

Также необходимо упомянуть австралийское исследование J. Auer и соавт. 2001 г., по данным которого при обследовании 23 638 пациентов было выявлено, что частота наличия ФП у пациентов, имеющих явный и субклинический тиреотоксикоз (определялся при значениях ТТГ <0,4 мЕд/л и нормальных значениях Т4), составляла 13,8 и 12,7% соответственно, в сравнении с группой пациентов в состоянии эутиреоза (при ТТГ в диапазоне 0,4–4,0 мЕд/л), где частота ФП составила 2,3% [13]. Данный факт в очередной раз доказывает, что существует индивидуальный порог для аритмогенного действия тиреоидных гормонов. Примечательно и то, что различия в развитии ФП у пациентов с субклиническим и манифестным тиреотоксикозом в данном исследовании обнаружено не было, а значит, серьезные электрофизиологические изменения в миокарде могут происходить уже при нормальных уровнях тиреоидных гормонов.

В 2012 г. С. Selmer и соавт. провели большое популяционное исследование, включающее более полумиллиона человек (n=586 460), из которых 96% имели эутиреоидный статус, 0,7% – клинический тиреотоксикоз, 1% – субклинический тиреотоксикоз, 0,3% – клинический гипотиреоз, 2% – субклинический гипотиреоз. По результатам анализа было установлено, что риск появления вновь возникшей ФП возрастает у пациентов со значениями ТТГ в диапазоне 0,2–0,4 мЕд/л, которые авторами были определены как низконормальные. Таким образом, был доказан дозозависимый эффект ТТГ на развитие мерцательной аритмии, что стало основанием для мнения в пользу изменения нормального диапазона нижних значений ТТГ [2].

В ходе популяционного исследования M. Gammage и соавт. (2007 г.) были обследованы 5860 пациентов в возрасте старше 65 лет, из которых 14 человек имели явный тиреотоксикоз, 126 – субклинический тиреотоксикоз со значениями ТТГ ниже 0,4 мЕд/л, 5519 – эутиреоз, определяющийся уровнем ТТГ от 0,4 до 5,5 мЕд/л, 167 – субклинический гипотиреоз, 23 – гипотиреоз. Критериями

Клинические исследования, оценивающие риск развития ФП в зависимости от уровня ТТГ (с акцентом на субклинический тиреотоксикоз и низконормальные значения ТТГ). (Продолжение)					
Автор, год исследования	Тип исследования	Число обследуемых	Результаты	Основные выводы	
S. Wei и соавт., 2018	Обсервационное	1115 пациентов, средний возраст 60 лет	Частота рецидива ФП после РЧА при следующих показателях:	Риск рецидива ФП имел прямую корреляционную связь с высококонормальными уровнями свТ3, свТ4 и никак не был связан с показателями ТТГ	
			ТТГ, мЕд/л		ФП, %
			<1,03		47,2
			1,04–1,47		43,4
			1,48–1,97		50,0
			1,98–2,84		50,5
			>2,85		45,0
			Т3, пмоль/л		ФП, %
			<4,07		54,0
			4,08–4,43		44,6
			4,44–4,72		39,7
			4,73–5,09		46,4
			>5,10		51,2
			Т4, пмоль/л		ФП, %
			<10,4		41,4
			10,4–11,3		43,6
11,4–12,1	46,7				
12,1–13,1	50,5				
>13,1	53,7				

включения являлись наличие данных относительно ТТГ, Т4 и ЭКГ-признаки сердечной недостаточности. В ходе анализа наличие ФП было определено у 9,5% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с 4,7% пациентов с эутиреозом. Отношение шансов при этом составило 2,27. Согласно полученным результатам, не отмечалось различий в распространенности ФП среди пациентов с уровнем ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л и ТТГ<0,1 мЕд/л. Таким образом, был сделан вывод, что субклинический гипертиреоз увеличивает вероятность развития ФП. Кроме того, была отмечена прямая корреляционная связь значений Т4 с частотой развития ФП у пациентов со значениями ТТГ в нормальном диапазоне [14]. Факт взаимосвязи между уровнями ТТГ в нормальном диапазоне и риском развития ФП подтверждается и другими авторами [15–17]. Например, в работе S. Patane и соавт. (2011 г.) показано, что даже незначительный и непостоянный избыток Т3 у больных с субклиническим гипертиреозом играет существенную роль в развитии ФП и сердечной недостаточности [18].

Особую значимость представляет Роттердамское исследование, в том числе данные, представленные в работе J. Heeringa и соавт. (2008 г.), когда в ходе 8 лет наблюдали за 1426 пациентами старше 65 лет с нормальными значениями ТТГ. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ТТГ: 1-я группа – ТТГ 0,4–1,04 мЕд/л, 2-я – ТТГ 1,05–1,51 мЕд/л, 3-я – ТТГ 1,52–2,16 мЕд/л, 4-я – ТТГ 2,17–3,98 мЕд/л. В ходе исследования обнаружено, что случаи ФП составили 11,0% в 1-й группе, 5,6% – во 2-й группе, 7,0% – в 3-й группе и 5,6% –

в 7-й группе пациентов. Таким образом, у пациентов 1-й группы, ТТГ которых находится в диапазоне 0,4–1,04 мЕд/л, в 2 раза чаще развивается ФП, чем у пациентов со значениями ТТГ 2,17–3,98 мЕд/л [9].

Однако спустя 7 лет, в 2015 г., были опубликованы новые данные Роттердамского исследования, включившие уже 7409 человек старше 45 лет, также с нормальной функцией ЩЖ, по результатам которого связи ТТГ с частотой развития ФП найдено не было [17]. Так, частота случаев ФП при значениях ТТГ 0,41–1,28 мЕд/л составила 5,1%, при ТТГ 1,29–1,80 мЕд/л – 4,7%, при ТТГ 1,81–2,48 мЕд/л – 4,1%, а при ТТГ 2,49–3,99 мЕд/л – 4,1%. Подобный результат был получен и в исследовании 2018 г., где проводился анализ риска рецидива ФП в зависимости от тиреоидного статуса после радиочастотной абляции (РЧА) у пациентов с нормальной функцией ЩЖ. Авторы заявляют о наличии прямой корреляции вероятности рецидива ФП с высококонормальными уровнями свободного (св) Т3, свТ4 при отсутствии его связи с показателями ТТГ [19].

Различия, касающиеся взаимосвязи между ТТГ и ФП, указанные в работах 2008 и 2015 гг., возможно, связаны с особенностями и объемом выборки участников исследования. Также необходимо отметить, что средний возраст включенных в исследование лиц в 2008 г. составлял 68,4 года, тогда как в 2015 г. – 65 лет. Риск же развития ФП заметно возрастает после 65 лет, что подчеркивается в ряде научных работ и указывается в рекомендациях [1, 13, 20–23]. Кроме того, нижний квартиль значений ТТГ не был идентичен в обоих исследованиях: в 2008 г. 1-й квартиль

составлял 0,4–1,04 мЕд/л, а в 2015 г. – 0,4–1,29 мЕд/л, что также могло повлиять на полученные результаты.

Помимо этого, авторы указывают на факт прямой связи Т4 с наличием ФП. Так, при Т4 в диапазоне 11,0–14,3 пмоль/л частота ФП регистрировалась в 3,4%, при Т4 14,4–15,5 пмоль/л – 4,5%, при Т4 15,6–16,9 пмоль/л – 4,3%, а при Т4 17,0–24,7 пмоль/л – 5,8%. Прямая связь ФП с Т4 и отсутствие таковой с ТТГ также были отмечены в работах А. Sarpola и соавт. (2015 г.) [16] и L. Kapolla и соавт. (2018 г.) [24].

Представляются важными результаты отечественного исследования, в которое были включены 254 пациента с болезнью Грейвса в стадии декомпенсации и 110 человек с субклиническим тиреотоксикозом. Определяющим критерием для всех пациентов был уровень ТТГ ниже 0,1 мЕд/л. Частота наличия ФП составила 16,5% у пациентов с явным тиреотоксикозом и 7% – с субклиническим. Таким образом, отмечен более высокий риск ФП в группе пациентов с явным и нелеченым тиреотоксикозом. Следует уточнить, что возраст включенных в анализ пациентов (в среднем 42 года) был значительно моложе, чем в ранее упомянутых работах, что могло повлиять на результат. Кроме того, определенную роль могли играть значения ТТГ, которые находились в диапазоне ниже 0,1 мЕд/л [25].

Таким образом, данные о повышении риска ФП у лиц с низконормальным уровнем ТТГ немногочисленны и неоднозначны, хотя в своем большинстве результаты научных работ свидетельствуют в пользу наличия взаимосвязей между аритмическими рисками и тиреоидным статусом таких пациентов. Неоднозначность полученных разными авторами результатов отчасти может быть связана с существенными различиями изучаемых выборок пациентов, включая представление исследователей о «пограничных» уровнях ТТГ.

В этой связи актуальным является вопрос низконормальных значений ТТГ. Прежде всего надо отметить, что общепринято считать нормой значения ТТГ в рамках выше 0,4 мЕд/л и ниже 4,0 мЕд/л. Однако известно, что диапазон нормальных значений ТТГ в разных лабораториях может несколько различаться. Так, нижняя граница нормы для ТТГ может варьировать от 0,45 до 0,25 мЕд/л [25], что уже влияет на представление практикующих врачей о его низконормальном диапазоне.

Кроме того, при анализе упомянутых исследований можно заметить, что различаются и экспертные представления о низконормальных уровнях данного гормона. Так, в исследовании С. Selmer и соавт. значения ТТГ в пределах 0,2–0,4 мЕд/л характеризовались как низконормальные [2]. В работе же J. Heeringa и соавт. было определено, что уже при значениях ТТГ 0,4–1,04 мЕд/л происходит увеличение риска ФП, по сравнению с остальными группами нормальных значений ТТГ, что тоже позволяет обозначить данный диапазон как низконормальный [9]. Кроме того, в американских рекомендациях по диагностике и лечению узловых образований в ЩЖ низконормальными считаются значения ТТГ в диапазоне 0,5–1,0 мЕд/л [26].

Необходимы дальнейшие исследования по взаимосвязям между близкими к нижней границе нормы уровнями ТТГ и состоянием здоровья человека, что позволило бы среди прочего унифицировать представление о диапазоне не низконормальных значений данного показателя. В том числе существует необходимость дальнейшего изучения вопроса о рисках развития ФП в зависимости от уровня ТТГ в диапазоне 0,2–1,0 мЕд/л.

Возможные перспективы лечения больных с низконормальными значениями тиреотропного гормона при наличии фибрилляции предсердий

Немаловажным является освещение вопроса о лечении лиц с тиреотоксикозом, имеющих ФП, возникшую на фоне тиреоидной патологии. Имеются исследования (F. Osman и соавт., 2007, I. Tsybaliuk и соавт., 2015; L. Oliveros-Ruiz и соавт., 2013), подтверждающие факт нормализации сердечного ритма при достижении эутиреоза [23, 27, 28]. Необходимость коррекции тиреотоксикоза до попыток нормализации ритма декларируют также европейские и американские рекомендации по лечению ФП [29, 30]. При этом в упомянутых источниках речь идет о лечении клинически значимого тиреотоксикоза, когда определяются значения ТТГ ниже нормальных при высоких значениях Т3 и Т4. О тактике лечения пациентов с субклиническим тиреотоксикозом или тем более пациентов, имеющих низконормальные значения ТТГ, в данных источниках не упоминается [29, 30].

В то же время имеется информация относительно того, что структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне минимальных тиреоидных дисфункций, могут устраняться после нормализации работы ЩЖ.

Так, G. Kaminski и соавт. в своем исследовании (2011 г.) сообщают об обратимости изменений ряда эхокардиографических параметров, а именно массы левого желудочка, диаметра левого и правого предсердий, после достижения эутиреоза у пациентов, изначально имеющих субклинический тиреотоксикоз [3]. Авторы не изучали структуру сердечно-сосудистой патологии, в том числе случаи ФП, а указывают лишь на изменения эхокардиографической картины.

F. Osman и соавт. (2007 г.) в своем исследовании заявляют об отсутствии обратного развития ФП после лечения субклинического тиреотоксикоза, возникшего как результат антитиреоидного течения манифестного тиреотоксикоза (последнее говорит о том, что результаты данного исследования могут быть некорректными в отношении других субклинических форм гиперфункции ЩЖ) [23].

Важно отметить и то, что в рекомендациях ААСЕ/АСЕ/АМЕ по диагностике и ведению пациентов с узловым зобом указывают на необходимость проведения сцинтиграфии ЩЖ для исключения автономии даже при низконормальных значениях ТТГ, которые определяются в диапазоне 0,5–1,0 мЕд/мл, так как у пациентов в зоне йодного дефицита уровень ТТГ может оставаться неподавленным даже при наличии автономии (из-за

низкой пролиферации клеток железы и скорости синтеза гормонов истощенной йодом ЩЖ) [26].

В большинстве рекомендаций по ведению пациентов с тиреотоксикозом указано о необходимости проведения анти тиреоидной терапии всем пациентам старше 65 лет со значениями ТТГ ниже 0,1 мЕд/л при нормальных значениях Т3 и Т4, тогда как при ТТГ в диапазоне 0,1–0,39 мЕд/л лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено только у пациентов старше 65 лет, при наличии симптомов тиреотоксикоза, остеопороза и/или сердечно-сосудистого анамнеза [20, 21, 31].

Таким образом, данных о восстановлении ритма после тиреостатической терапии у пациентов со значениями ТТГ в диапазоне 0,1–0,39 мЕд/л недостаточно, а корректная информация о лечении пациентов с низконормальными значениями ТТГ отсутствует. Известно, что успех анти тиреоидного лечения и восстановления ритма после достижения эутиреоза зависит от возраста пациента, сердечно-сосудистого анамнеза, а также от функционального состояния самой ЩЖ. Исходя из всего изло-

женного, вопрос проведения анти тиреоидной терапии пациентам с низконормальными значениями ТТГ при наличии ФП остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что неблагоприятное действие на функционирование сердечно-сосудистой системы и, в частности, на развитие ФП может быть ассоциировано даже с небольшим снижением ТТГ при нахождении других показателей тиреоидной функции в нормальном диапазоне. Однако имеющиеся в литературе данные о повышении риска развития ФП у лиц с низконормальными значениями ТТГ недостаточны и иногда противоречивы, что требует продолжения исследований в данном направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

1. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015; 11 (2): 33–7. DOI: 10.14341/ket2015233_37 [Demidova T.Iu., Drozdova I.N. Vlianie subklinicheskogo tireotoksikoza na serdечно-sosudistuiu sistemu. *Klinicheskaja i eksperimental'naja tireoidologija*. 2015; 11 (2): 33–7. DOI: 10.14341/ket2015233_37 (in Russian).]
2. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.
3. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clinical endocrinology* 2011; 74 (4): 501–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03957.x
4. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 3–9. DOI: 10.1210/jc.2006-2472
5. Granata R, Isgaard J. Cardiovascular Issues in Endocrinology. *Cardiovascular Disease and Thyroid Function*. Front Horm Res. Basel, Karger, 2014; 43: 45–56. DOI: 10.1159/000360558
6. Sousa PA, Providencia R, Albenque J-P et al. Impact of Free Thyroxine on the Outcomes of Left Atrial Ablation Procedures. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1863e1868. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.028
7. Бокерия О.Л., Волковская И.В. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз). *Анналы аритмологии*. 2013; 10 (4): 201–9. [Bokeria O.L., Volkovskaja I.V. Fibrillatsiya predserdij pri subklinicheskoi forme gipertireoza (patogenez, klinika, lechenie, prognoz). *Annaly aritmologii*. 2013; 10 (4): 201–937 (in Russian).]
8. Маруенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. *Рациональная фармакология в кардиологии*. 2017; 13 (3): 398–402. [Maruenco I.M., Petrova E.G. Tireotoksikoz i fibrillatsiya predserdij. *Ratsional'naja farmakologija v kardiologii*. 2017; 13 (3): 398–402 (in Russian).]
9. Heeringa J, Hoogendoorn EH, Deure WM et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2219–24.
10. Stojković M, Žarković M. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des* 2020; 26 (43): 5617–27. DOI: 10.2174/138161282666201118094747
11. 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.
12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331 (19): 1249–52. DOI: 10.1056/nejm19941103311901
13. Auer J, Scheibner P, Mische T et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838e842. DOI: 10.1067/mhj.2001.119370
14. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007; 167: 928–34.
15. Baumgartner C, Costa BR, MSc, Tinh-Hai PC. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017; 136 (22): 2100–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753
16. Cappola AR, Arnold AM, Wulczyn K et al. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1088–96.
17. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A et al. Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3718–24.
18. 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.
19. Wei S-B, Wang W, Liu N et al. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 51 (3): 263–70. DOI: 10.1007/s10840-018-0337-z
20. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. М., 2014. [Troshina E.A., Sviridenko N.Iu., Vanushko V.E. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezнь Greivsa–Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom*. Moscow, 2014 (in Russian).]
21. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4 (3): 149–63. DOI: 10.1159/000438750
22. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
23. Osman F, Franklyn JA, Holder RL et al. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am College Cardiol* 2007; 49 (1): 71–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.042

24. Kannan L, Shaw PA, Morley MP et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail* 2018; 11 (12): e005266. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266
25. Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2013; 9 (1): 29–37.* [Babenko A.Iu., Grineva E.N., Solntsev V.N. Fibrillatsiia predserdii pri tireotoksikoze – determinanty razvitiia i sokhraneniia. *Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologiya. 2013; 9 (1): 29–37 (in Russian).]*
26. Gharib H, Papini E, Garber JR. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *EndocrPract* 2016; 22 (5): 622–39. DOI: 10.4158/ep161208.GL
27. Tsybaliuk I, Unukovych D, Shvets N, Dinets A. Cardiovascular Complications Secondary to Graves' Disease: A Prospective Study from Ukraine. *PLoS ONE* 2015; 10 (3): e0122388. DOI:10.1371/journal.pone.0122388
28. Oliveros-Ruiz L, Vallejo M, Diez Canseco LF et al. Determinants of thyrotoxic cardiomyopathy recovery. *Bio Med Res Int* 2013; 2013: 452709. DOI:10.1155/2013/452709
29. ЕОК/ЕHRA/ЕSO. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал. 2017; 7(147): 7–86.* DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 [ЕОК/ЕHRA/ЕSO. Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii, razrabotannye sovместno s EACTS. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2017; 7(147): 7–86.* DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 (in Russian).]
30. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am College Cardiol* 2019; 74 (1). DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
31. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреотоксической ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2016 года. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2017; 13 (3): 45–56.* DOI: 10.14341/ket2017345-56 [Fadeev V.V. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii Amerikanskoj tireoidnoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza 2016 goda. *Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologiya. 2017; 13 (3): 45–56.* DOI: 10.14341/ ket2017345-56 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Луговая Лиля Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: liya.lugovaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9920-3139; eLibrary SPIN: 3476-0505

Liya A. Lugovaya – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: liya.lugovaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9920-3139; eLibrary SPIN: 3476-0505

Некрасова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2218-3066; eLibrary SPIN: 4439-7479

Tatyana A. Nekrasova – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2218-3066; eLibrary SPIN: 4439-7479

Стронгин Леонид Григорьевич – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

Leonid G. Strongin – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021