

Предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий

Л.Н. Берестенникова, Г.А. Чумакова*

МУЗ "Городская больница № 1"; Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Predictors of paroxysmal thyrotoxic atrial fibrillation

L.N. Berestennikova, G.A. Chumakova*

City Hospital No. 1; Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Определить предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование были включены 68 пациентов с ФП на фоне тиреотоксикоза. Все больные были разделены на две группы (гр.). В I гр. (n=51) включены пациенты с пароксизмальной ФП, средний возраст $54 \pm 8,7$, 41 % — мужчины. Во II гр. (n=17) включены пациенты с персистирующей ФП, средний возраст 50 ± 11 , 53 % — мужчины. Для определения независимых предикторов пароксизмальной формы тиреотоксической ФП был выполнен логистический регрессионный анализ клинических данных.

Результаты. Были выявлены следующие независимые предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической ФП: уровень свободного тироксина, продолжительность тиреотоксического анамнеза менее года.

Заключение. Пароксизмальная форма ФП является более ранним проявлением поражения сердца у больных с менее тяжелым тиреотоксикозом, чем устойчивая ФП.

Ключевые слова: тиреотоксическая фибрилляция предсердий, пароксизмальная фибрилляция предсердий, свободный тироксин.

Aim. To identify the predictors of paroxysmal thyrotoxic atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 68 patients with AF and thyrotoxicosis. All participants were divided into two groups: Group I (n=51) included patients with paroxysmal AF (mean age $54 \pm 8,7$ years; 41% men); Group II (n=17) included patients with persistent AF (mean age 50 ± 11 years; 53% men). To identify independent predictors of paroxysmal thyrotoxic AF, logistic regression methods were used.

Results. The independent predictors of paroxysmal thyrotoxic AF included free thyroxin level and thyrotoxicosis duration under one year.

Conclusion. Compared to persistent AF, paroxysmal AF is an earlier form of cardiac pathology in patients with less severe thyrotoxicosis.

Key words: Thyrotoxic atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, free thyroxin.

Среди некардиальных причин развития фибрилляции предсердий (ФП) тиреотоксикоз (ТТ) играет особую роль. По данным различных источников это состояние обнаруживают у 0,7-15,3 % больных с ФП [1-5]. Клинически ФП до устранения ТТ может проявляться как в виде пароксизмальной, так и в виде устойчивой и постоянной форм [6,7]. Традиционно считается, что

тиреотоксическая ФП чаще является хронической, мало обратимой [8,9], тем не менее пароксизмальное течение ФП на фоне ТТ не редкость. Кратковременные спонтанно обратимые пароксизмы ФП наблюдались у большинства пациентов (66 %) с выявленным впоследствии ТТ, госпитализированных в кардиологическое отделение МУЗ ГБ № 1 г. Барнаула. Пароксизмальная

© Коллектив авторов, 2011
Тел.: 9-903-910-80-40
e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

[Берестенникова Л.Н. — врач кардиологического отделения Городской больницы № 1, аспирант кафедры, Чумакова Г.А. (*контактное лицо) — профессор кафедры госпитальной терапии университета, председатель Алтайского краевого общества кардиологов, член правления ВНОК, гл. кардиолог Алтайского края].

форма ФП у больных с ТТ по сравнению с хронической, по-видимому, является проявлением более легкой, обратимой стадии тиреотоксического поражения сердца [10-12]. Зависимость клинической формы ФП от выраженности структурных и функциональных изменений щитовидной железы (ЩЖ), эндокринологические предикторы пароксизмального течения ФП у больных с ТТ изучены недостаточно.

Цель — изучить зависимость клинической формы ФП от выраженности структурных и функциональных изменений ЩЖ, определить предикторы пароксизмальной формы ФП у больных ТТ.

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов с ФП (средний возраст: $50 \pm 8,6$ лет, 36,7 % — мужчины), у которых по данным лабораторного обследования был выявлен клинический или субклинический ТТ. Это составило 9,1 % всех больных с ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение МУЗ «Городская больница № 1» г. Барнаула в течение года. Заключение о наличии ТТ и его формы производилось на основании результатов определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободных тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3). Референсными значениями (РЗ) для которых являлись: ТТГ 2,3-3,5 мМЕ/мл, св.Т4 10-25 пмоль/л, св.Т3 2,0-7,0 пмоль/л. Клиническим считался ТТ при уровне ТТГ < РЗ и повышенном уровне свободного Т4 при РЗ или повышенном уровне св.Т3, субклиническим считался ТТ при уровне ТТГ ниже РЗ и свободных Т3 и Т4 на уровне РЗ [13,14]. Для сбора данных по ФП использовалась анкета, разработанная на основе Стандартов Клинических Данных по Фибрилляции Предсердий АСС/АНА [15]. Классификация ФП проводилась в соответствии с Руководством АСС/АНА/ESC 2006 по Ведению Пациентов с Фибрилляцией Предсердий [5]. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование: осмотр, физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ).

Критериями исключения являлись: наличие органической патологии миокарда в стадии декомпенсации, нестабильность гемодинамики, токсическое поражение миокарда различного генеза, в т.ч. алкогольного, наличие тяжелой соматической патологии, беременности, прием стероидов.

Все больные получали урежающую терапию: β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), сердечные гликозиды (Сг), антикоагулянты, антиагреганты (аспирин 125 мг/сут.), при необходимости — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Как правило, больным после диагностики ТТ назначались тиреостатики (мерказолил или тирозол 20-30 мг/сут.).

В зависимости от того, происходило ли у больных спонтанное восстановление синусового ритма в течение 7 сут. от начала пароксизма, больные были разделены на две гр. Больные с пароксизмальной формой ФП составили I гр. (n=51), средний возраст: $54 \pm 8,7$ лет; 41 % —

мужчины. Больные с устойчивой формой ФП: II гр. (n=17), средний возраст: 50 ± 11 лет; 53 % — мужчины.

При статистическом анализе использовали программы Statistica 6 и SPSS 11 для Windows (SPSS Inc., USA). Для проверки гипотез о нормальности распределения признака и равенстве дисперсий применяли критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилки и Левене-Бартлетта, соответственно [16]. Количественные признаки описаны в виде $M \pm SD$ или Me [25,75] в зависимости от распределения. Для сравнения непрерывных величин, не удовлетворяющих условию нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни (U); для сравнения признаков с нормальным распределением и равенством дисперсий — двухвыборочный t-тест. Взаимосвязь качественных величин изучалась с помощью таблиц сопряженности признаков, применялся критерий χ^2 или двусторонний точный критерий Фишера (если ожидаемые значения таблицы сопряженности были < 5). За критический уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$ [17]. Для определения предикторов неблагоприятного течения ФП на фоне ТТ использовался многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ методом исключения [18]. В качестве исхода принималась вероятность пароксизмального течения ФП (гр. I). Для оценки информативности выявленных предикторов проводился ROC анализ.

Результаты и обсуждение

Для определения возможных предикторов пароксизмального течения ФП на фоне ТТ сравнивали две гр. пациентов с различными вариантами течения аритмии. Не было выявлено различий между гр. по полу, возрасту, сопутствующей патологии (таблица 1). Гр. также не отличались по проводимой медикаментозной терапии (таблица 2).

Сравнение результатов УЗИ ЩЖ не обнаружило статистически значимых различий между гр. по количеству узлов, кист, степени васкуляризации ЩЖ по ЦДК (таблица 3). Однако средний объем ЩЖ был значимо меньше у больных I гр., чем II: $20,7[13,3;25]$ и $25,5[23;28,7]$, соответственно ($p=0,006$). Не было обнаружено статистически значимого различия между гр. по уровню ТТГ, но гр. значимо различались по уровню св.Т4 в крови. В гр. пароксизмального течения ФП уровень св.Т4 был ниже, чем во II: $33[20,9;53,5]$ и $66,7[42,4;77,6]$, соответственно ($p=0,005$). Было обнаружено различие между гр. по степени (ст.) тяжести ТТ. Больные с ТТ средней ст. преобладали в гр. пароксизмального течения ФП: 84,3 % и 41 %, соответственно, тогда как ТТ тяжелой ст. чаще наблюдался у больных с устойчивой ФП: 15,7 % и 59 %, соответственно ($p=0,001$). Среди больных с пароксизмальной ФП продолжительность тиреотоксического анамнеза в большинстве случаев не превышала 1 года в отличие от больных с устойчивой ФП: 84,3 % и 53 %, соответственно ($p < 0,008$). Уровень общего холестерина (ОХС) был достоверно выше в гр. пациентов с пароксиз-

Таблица 1

Характеристика гр. по возрасту, полу, сопутствующей патологии

Параметры	Гр. I (n=51)	Гр. II (n=17)	p
Возраст (M±SD)	54±8,7	50±11	0,14
Муж. (%)	21(41)	9(53)	0,6
АГ (%)	36(64)	8(48)	0,18
ИБС (%)	5 (10)	1(6)	0,42
СД (%)	2(4)	1(6)	0,6

Таблица 2

Характеристика гр. по проводимой терапии

Пепараты	Гр. I (n=51)	Гр. II (n=17)	p
β-АБ (%)	45(88)	14(85)	0,68
АК (%)	6(11,7)	2(11,8)	1,0
Тиреостатики (%)	36(70)	13(75)	0,76
ИАПФ (%)	38(74,5)	13(75)	1,0
Сг (%)	4(8)	1(6)	1,0

Таблица 3

Сравнение основных клинических и инструментально-лабораторных показателей

Показатели		Гр. I (n=51)	Гр. II n=17)	p	
УЗИ ЩЖ	Узлы ЩЖ(%)	15(29,4)	8(47,1)	0,2	
	Кисты ЩЖ(%)	10(19,6)	2(11,8)	0,7	
	Васкуляризац. ЩЖ по ЦДК	норм. повыш	22(43) 29(57)	3(17,7) 14(82,3)	0,3
Клинические данные	Объем ЩЖ	Me [25;75]	20,7[13,3;25]	25,5[23;28,7]	0,006
	ИМТ	Me[25;75]	26,2[23,8;28,9]	25,2[20,3;31,3]	0,53
	ЧСС	(M±SD)	173,4±27	162,9±27,3	0,2
	Степень тяжести ТТ	средняя	43(84,3)	7(41)	0,001
		тяжелая	8(15,7)	10(59)	
	давность ТТ	< года	43(84,3)	9(53)	0,008
> года		8(15,7)	8(47)		
	Субклинический ТТ (%)	10(19,6)	2(11,8)	0,46	
Лабораторные данные	ТТГ мЕД/л	Me [25;75]	0,03[0,06;0,08]	0,01[0,001;0,03]	0,5
	св.Т4 (пмоль/л)		33[20,9;53,5]	66,7[42,4;77,6]	0,005
	ОХС (ммоль/л)		4,4[3,5;5,5]	3,2[2,9;4,5]	0,02

Таблица 4

Независимые предикторы пароксизмального течения ФП на фоне ТТ, по результатам многофакторной логистической регрессии*

Факторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Уровень св.Т4	0,97 (0,95-0,99)	0,014
Длительность ТТ анамнеза < 1 года	4,3 (1,1-16,6)	0,035

Примечание: *Method = Backward Stepwise (Likelihood Ratio). Model summary: $\chi^2 = 13,8$; $df = 2$; $p = 0,001$; $-2 \text{likelihood} = 61,4$; Nagelkerke $R^2 = 0,3$; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2 = 7,5$; $df = 7$; $p = 0,38$.

мальной ФП: 4,4[3,5;5,5] vs 3,2 [2,9;4,5] ммоль/л ($p = 0,02$).

Факторы, которые по результатам предыдущих этапов исследования, показали статистически значимую взаимосвязь ($p < 0,05$) с вероятностью пароксизмального течения (таблица 3) были включены в пошаговую многофакторную модель логистической регрессии для оценки их независимого влияния на прогноз.

В модель были включены следующие факторы: объем ЩЖ, уровень св.Т4, длительность ТТ, уровень ОХС.

Полученные в результате анализа модели значения отношения шансов (ОШ) представлены в таблице 4. Были определены два независимых предиктора пароксизмального течения ФП на фоне ТТ: уровень св.Т4 ОШ=0,97 (0,95-0,99); длительность тиреотоксического анамнеза

Характеристика информативности уровня св.Т4 как предиктора пароксизмального течения тиреотоксической ФП по результатам ROC-анализа

Показатель	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под ROC кривой (95 % ДИ)
св.Т4 пмоль/л	<29,5	48 %	88,2 %	0,73 (0,59 – 0,87)
	<56,9	80 %	60 %	
	<99,2	96 %	5,9 %	

ОШ=4,3 (1,1-16,6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что с учетом прочих факторов, вероятность пароксизмального течения ФП у пациентов с давностью тиреотоксического анамнеза < 1 года в 4,3 раз выше, чем у пациентов с давностью тиреотоксического анамнеза > 1 года. Для данной продолжительности тиреотоксического анамнеза увеличение уровня св.Т4 на 1 мЕД/л уменьшает вероятность пароксизмального течения ФП в 0,97 раз.

В дальнейшем путем ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis) было определено пограничное значение уровня св.Т4 при различных значениях чувствительности и специфичности, оценена его информативность как предиктора пароксизмального течения ФП. В таблице 5 приведены значения пограничного уровня св.Т4 при различных координатах кривой ROC. Для промежуточного пограничного значения уровня св.Т4 < 56,9 пмоль/л чувствительность и специфичность теста составили 80 % и 60 %, соответственно (таблица 5). Величина базового показателя информативности — площадь под характеристической кривой (рисунок 1) = 0,73 указывает на то, что тест обладает приемлемой информативностью.

Таким образом, далеко не во всех случаях ФП, возникшая на фоне ТТ, имеет перманентное течение. В большинстве случаев восстановление ритма происходит спонтанно, т. е. аритмия носит

пароксизмальный характер, что подтверждает данные о том, что наличие ТТ является одним из предикторов пароксизмального течения ФП [19]. В то же время указывается на то, что восстановление синусового ритма у больных с ТТ возможно лишь через 2-3 нед. после достижения стойкого эутиреоза [8,9]. По данным настоящего исследования достижение стойкого эутиреоза не является обязательным условием восстановления и сохранения синусового ритма у таких больных. У всех больных с восстановившимся синусовым ритмом спонтанная кардиоверсия произошла в течение первой нед. от возникновения аритмии, из них в ~ 70 % случаев в первые 48 ч. В это время на фоне проведения тиреостатической терапии нормализации гормонального статуса ЩЖ еще не происходит. Независимое влияние на течение ФП оказывает уровень св.Т4 в крови и длительность тиреотоксического анамнеза у больного. Результаты выполненного анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных показывают, что пароксизмальная форма ФП является более ранним проявлением тиреотоксического поражения сердца у больных с более легкой степенью тяжести ТТ, чем устойчивая ФП. Уровень св.Т4 < 56,9 пмоль/л может служить тестом, позволяющим прогнозировать пароксизмальное течение ФП на фоне ТТ с чувствительностью 80 % и специфичностью 60 %.

Заключение

Согласно полученным результатам течение тиреотоксической ФП может быть как пароксизмальным, характеризующимся спонтанным восстановлением синусового ритма до достижения эутиреоза, так и устойчивым. В результате исследования было выявлено два статистически значимых фактора, независимо ассоциирующихся с пароксизмальным течением ФП на фоне ТТ: уровень св.Т4 ОШ=0,97 (0,95-0,99) и длительность тиреотоксического анамнеза < 1 года ОШ=4,3 (1,1-16,6). Уровень св.Т4 может служить тестом, позволяющим прогнозировать течение ФП на фоне ТТ. Результаты анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных показывают, что пароксизмальная форма ФП является более ранним проявлением поражения сердца у больных с менее тяжелым ТТ, чем устойчивая ФП.

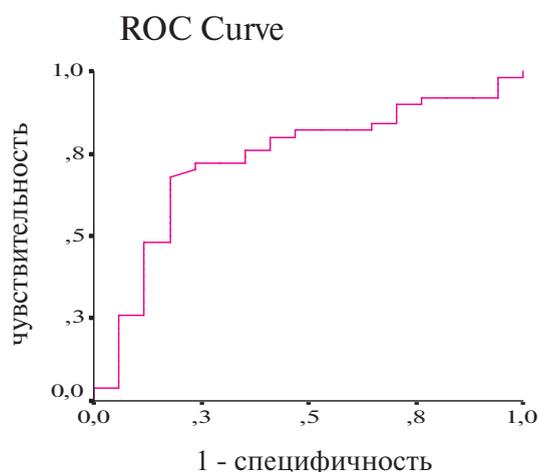


Рис. 1 Характеристическая кривая уровня св.Т4 как предиктора пароксизмального течения тиреотоксической ФП по результатам ROC анализа.

Литература

1. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the west Birmingham atrial fibrillation project. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 285-9.
2. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156:
3. Fagerberg B, Lindstedt G, Stromblad SO, et al. Thyrotoxic atrial fibrillation: an underdiagnosed or overdiagnosed condition? *Clin Chem* 1990; 36:620-7.
4. Чумакова Г.А., Берестенникова Л.Н., Тимофеев А.В. и др. Распространенность дисфункций щитовидной железы среди пациентов с мерцательной аритмией. Мат Российского национального конгресса кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям". Кардиоваск тер профил 2006; 5 (приложение): 418-9.
5. Fuster, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006; 48: 149-246.
6. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб.: ИКФ "Фолиант" 1999; 176 с.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб: Гиппократ 1992; 544 с.
8. Nakazawa HK, Sakurai K, Namada N, et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903-6.
9. Nakazawa HK, Handa S, Nakamura Y, et al. High maintenance rate of sinus rhythm after cardioversion in post-thyrotoxic chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1987; 16: 47-55.
10. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinology* 2005; 187: 1311-5.
11. Faizel O, Jayne AF, Roger LH, et al. Gammage Antithyroid Therapy: A Matched Case-Control Study Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After. *JACC* 2007; 49: 71-81.
12. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21(4): 327-33.
13. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-66.
14. Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва "ГЭОТАР-Медиа" 2007; 304 с.
15. McNamara RL, Brass LM, Drozda JP, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation). *Circulation* 2004; 109(25): 3223-43.
16. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В.П.Леонова. Москва "ГЭОТАР-Медиа" 2003; 144 с.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва "Практика" 1998; 459 с.
18. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. М.: ООО "Медицинское информационное агентство" 2007; 480 с.
19. Ruigómez A, Johansson S, Wallander M, et al. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005; 5: 20.

Поступила 04/05-2010