

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

на правах рукописи

**РАХМАТУЛЛОВ АРТУР ФАГИМОВИЧ**

**Клинико-прогностическое значение электрофизиологических показателей  
фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардии  
напряжения с субклиническим гипертиреозом**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Инесса Яковлевна Моисеева



Пенза - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
<b>Глава 1. Фибрилляция предсердий и субклинический гипертиреоз.</b>	
Проблемы взаимосвязи (обзор литературы) .....	13
1.1. Фибрилляция предсердий – важнейшая медико-социальная проблема .....	13
1.2. Взаимосвязь фибрилляции предсердий с функциональным состоянием тиреоидной системы .....	21
1.3. Фибрилляция предсердий и субклинический гипертиреоз.....	22
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>27</b>
2.1. Характеристика больных .....	31
2.2. Обоснование и описание инструментальных методов исследований .....	42
2.3. Статистическая обработка результатов.....	44
<b>Глава 3. Тиреоидный статус у больных с фибрилляцией предсердий .....</b>	<b>46</b>
3.1. Тиреоидный статус у больных с субклиническим гипертиреозом .....	46
3.2. Тиреоидный статус у больных с фибрилляцией предсердий при стабильной стенокардии напряжения .....	53
3.3. Тиреоидный статус у больных фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом .....	59
<b>Глава 4. Взаимосвязь тиреоидного статуса с ЭКГ и электрофизиологическими показателями сердца у больных с фибрилляцией предсердий .....</b>	<b>72</b>
4.1. Взаимосвязь тиреоидного статуса с ЭКГ и электрофизиологические показателями сердца при субклиническом гипертиреозе .....	73
4.2. Взаимосвязь тиреоидного статуса с ЭКГ и электрофизиологическими показателями сердца у больных бессимптомной и симптомной фибрилляции предсердий при стабильной стенокардии напряжения II функционального класса .....	76

4.3. Взаимосвязь тиреоидного статуса с ЭКГ и электрофизиологические показатели сердца у больных бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом .....	80
<b>Глава 5. Пусковые факторы возникновения бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом .....</b>	<b>88</b>
5.1. Количественная и структурная характеристика пусковых экстрасистол у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом .....	88
5.2. Значение ПРАВОТ в возникновении и поддержании бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом.....	95
5.3. Значение ПРАВУТ в возникновении и поддержании бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом.....	102
Заключение .....	109
Выводы .....	116
Практические рекомендации.....	118
Список сокращений.....	119
Библиографический список.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В последние годы наметилась тенденция к росту больных с фибрилляцией предсердий (ФП) [Жиров И.В. и соавт., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; Guha K., McDonagh T., 2013]. В связи с этим вопросы диагностики и лечения данного заболевания приобрели медико-социальное значение [Ардашев А.В. и соавт., 2015; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Фоякин А.В., 2016]. В странах мира с развитой экономикой имеется закономерность не только к увеличению количества больных с данной патологией, но и «омоложению» среди женского и мужского населения [Апарина О.П. и соавт., 2014; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; Guha K., McDonagh T., 2013]. В настоящее время из всех летальных исходов от сердечнососудистых заболеваний на долю ФП приходится 12,5% [Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Фоякин А.В., 2016; Guha K., McDonagh T., 2013].

Особое внимание приковано к ФП в связи с сомнительным прогнозом у больных при сочетании с тиреоидной дисфункцией [Бабенко А.Ю. и соавт. 2011, 2012, 2013; Агеев Ф.Т. и соавт., 2014; Сапельников О.В. и соавт., 2015; Mozaffarian D. et al., 2014; Zoni-Berisso M., et al., 2014]. Известно, что в результате эндокринно-аритмического ремоделирования миокарда запускается целый каскад метаболических и эндокринных нарушений, которые, в свою очередь, вовлекают сложные механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной систем [Бабенко А.Ю. и соавт., 2012, 2013; Беликов Е.А. и со авт., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; MozaffarianD.et al., 2014]. Учитывая важное значение гормонов щитовидной железы в регуляции сердечнососудистой системы, можно предположить, что функциональные нарушения тиреоидной системы при ФП существенным образом сказываются на течении и прогнозе этого заболевания.

В то же время существующие на сегодня данные литературы относительно функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) при ФП немногочисленны и противоречивы. Недостаточно изучены вопросы, касающиеся эпидемиологии и характера функциональных сдвигов тиреоидного статуса при ФП, а также их роли в развитии, поддержании и усугублении патогенетических звеньев заболевания. Остается малоизученной патофизиология дисфункции ЩЖ, влияние стандартной терапии ФП на функциональное состояние щитовидной железы. Не окончательно решен вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции функциональных нарушений тиреоидного статуса при данном заболевании.

Вышеизложенное определяет актуальность исследования частоты и характера функциональных сдвигов тиреоидного статуса при ФП, возможных причин их развития и анализа последствий.

**Степень разработанности темы исследования.** В последнее время активно изучается участие тиреоидных гормонов в возникновении фибрилляции предсердий. Но исследований, в которых проводилось бы изучение прогностического значения электрофизиологических показателей фибрилляции предсердий при сочетании субклинического гипертиреоза с аритмическим вариантом ишемической болезни сердца (ИБС) в современной литературе нет.

Имеются противоречия в результатах исследования различных авторов о влиянии тиреоидных гормонов на риск возникновения симптомной и бессимптомной фибрилляции предсердий. Взаимосвязь между субклиническим гипертиреозом и фибрилляцией предсердий показана в ряде исследований [Hernández-Mijares A., Jover A. et al., 2013; Masaki M., Komamura K., Goda A. et al., 2014]. Но другими авторами наличие данных связей подвергается сомнению [Kim T.Y. et al., 2014; Kim Y.A., Park Y. J., 2014; Kuy S. et al., 2009; Madathil A. Et al., 2015]. Разноречивые данные о взаимосвязи субклинического гипертиреоза и фибрилляции предсердий диктуют необходимость дальнейших исследований.

**Цель исследования.** Определить клиническое и прогностическое значение электрофизиологических показателей фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

**Задачи исследования:**

1. Оценить тиреоидный статус у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

2. Выявить взаимосвязь тиреоидного статуса с показателями электрокардиограммы (ЭКГ) и электрофизиологическими (ЭФ) показателями сердца у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

3. Изучить структуру пусковых факторов бессимптомной и симптомной фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

4. Определить роль пароксизмов реципрокной атриовентрикулярной тахикардии в возникновении и поддержании аритмии у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

**Научная новизна исследования:**

1. В рамках одного исследования изучены электрофизиологические триггеры фибрилляции предсердий у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

2. Выявлена взаимосвязь между симптомной и бессимптомной фибрилляцией предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом и диапазоном референсных значений уровня тиреоидных гормонов.

3. Установлена корреляционная связь между уровнем тироксина, трийодтиронина и частотой сердечных сокращений, уровнем тироксина, трийодтиронина и эффективным рефрактерным периодом левого предсердия у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

4. Установлена пусковая роль экстрасистолии, пароксизмов реципрокной тахикардии в возникновении симптомной и бессимптомной фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

5. Показано значение эффективного рефрактерного периода левого предсердия как поддерживающего фактора аритмии у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом. Корреляция тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина с эффективным рефрактерным периодом левого предсердия и частотой сердечных сокращений свидетельствует об участии этих параметров в возникновении симптомной и бессимптомной фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

6. У больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом доказано, что дисперсия эффективного рефрактерного периода и время регрессии дисперсии эффективного рефрактерного периода следует применять для оценки электрической нестабильности миокарда предсердий, когда пусковым фактором возникновения аритмии является сочетание экстрасистолии с реципрокными пароксизмами.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты проведенного диссертационного исследования могут использоваться

в практической работе врачами общей практики, терапевтами, кардиологами и эндокринологами для выявления течения фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом. Изучение взаимосвязи тиреоидного статуса с электрокардиографическими и электрофизиологическими показателями сердца у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом позволяет определить течение аритмии. Своевременное выявление электрофизиологических предикторов возникновения и учащения пароксизмов фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардией напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом можно использовать для скрининговой диагностики аритмии у больных коронарной и тиреоидной патологией.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для достижения поставленной в работе цели обследованы 139 пациентов, госпитализированных в стационар с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, которые были разделены на четыре группы. В первую группу включены 38 больных с бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом. Во вторую группу вошли 35 пациентов с симптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом. В третью группу объединены 34 человека с бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса. В четвертую группу вошли 32 больных с симптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса. В первую контрольную группу вошли 33 пациента с субклиническим гипертиреозом. Во вторую контрольную группу объединены 30 здоровых лиц. Использован комплекс клинических, лабораторных,

инструментальных и статистических методов исследования. На основании проведенной оценки полученных результатов сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с симптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом уровень тиреоидных гормонов находится на верхнем диапазоне референсного значения, а при сочетании бессимптомных пароксизмов фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса происходит смещение уровня тиреоидных гормонов на нижний диапазон референсного значения. Уровень диапазона тироксина и трийодтиронина связан с клиническими проявлениями фибрилляции предсердий.

2. У пациентов с симптомными и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом формируется связь между уровнем тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина и частотой сердечных сокращений, эффективным рефрактерным периодом левого предсердия. Изменения уровня тиреоидных гормонов коррелируют с электрокардиографическими и электрофизиологическими показателями сердца.

3. У больных с симптомными и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом пусковыми факторами аритмии являются экстрасистолия, пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной ортодромной тахикардии и пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии. Знание пусковых факторов возникновения фибрилляции предсердий могут быть использованы для прогнозирования течения аритмии и тактики ведения.

4. У больных с симптомными и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом поддерживающими факторами фибрилляции предсердий являются укорочение эффективного рефрактерного периода левого предсердия (ЭРПЛП), дисперсия ЭРПЛП, время регрессии дисперсии ЭРПЛП. Выявление поддерживающих факторов фибрилляции предсердий может быть использовано для оценки течения аритмии и тактики лечения.

**Степень достоверности и апробация диссертации.** Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена достаточным по объему клиническим материалом, применением современных методов диагностики, адекватных целям и задачам исследования, использованием соответствующих способов статистической обработки полученных данных.

Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на заседании кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации (2018). Результаты работы были представлены на III и IV Московских международных форумах кардиологов и терапевтов (Москва, 2014, 2015); научно-практической конференции с международным участием «Профилактика-2014» (Москва, 2014); Международном медицинском Конгрессе «EUROMEDICA-2014» (Hannover, Germany, 2014); II международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2014); Российском национальном Конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); XI Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2015); VI Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2017); II и III Международных симпозиумах «Физика, техника и биомедицина» (Москва, 2017, 2018); XIII Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2018); XIX Конгрессе Российского общества

холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, XI Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология», IV Всероссийской конференции детских кардиологов (Ростов-на-Дону, 2018), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» (Самара, 2018).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты данной научной работы используются в практической деятельности Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Городская больница №3 Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Городская поликлиника» Министерства здравоохранения Пензенской области, в учебном процессе кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России.

**Личный вклад автора.** Автором было выполнено: анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы; отбор 139 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение в период с 2015 по 2017 г.; заполнение индивидуальных карт для каждого пациента с указанием в них клинического статуса, данных анамнеза, результатов клиничко-инструментальных методов исследования; анализ результатов стационарного лечения; выяснение исхода основного заболевания, статистическая обработка данных; анализ полученных данных; написание текста диссертации.

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры «Общая и клиническая фармакология» Пензенского государственного университета.

**Соответствие паспорту специальности.** Настоящее диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – Кардиология.

**Публикации по теме диссертации.** Материалы диссертации отражены в 26 научных публикациях, 11 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Получен патент 2615286. Российская Федерация. Способ неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца / Аржаев Д.А., Бодин О.Н., Полосин В.Г., Рахматуллов Ф.К., Рахматуллов А.Ф., Сафронов М.И. – № 20161204449; заявл. 25.05.2016; опуб. 04.04.2017, Бюл. № 10. – 6 с.

Получен патент 2644303. Российская Федерация. Способ оказания экстренной кардиологической помощи / Аржаев Д.А., Бодин О.Н., Ожикенов К.А., Полосин В.Г., Рахматуллов А.Ф., Рахматуллов Ф.К., Рахматуллов Р.Ф., Сафронов М.И., Сергеенков А.С., Убиенных А.Г. – № 2016145352; заявл. 18.11.2016; опуб. 08.02.2018, Бюл. № 4. – 26 с.

**Структура и объем диссертации.** Текст диссертационного исследования изложен на 140 страницах машинописного текста формата А4, иллюстрирован 26 таблицами и 15 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Собственные результаты исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 215 источников, из которых отечественных – 62, иностранных – 153.

# **Глава 1. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРТИРЕОЗ. ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ (обзор литературы)**

## **1.1. Фибрилляция предсердий – важнейшая медико-социальная проблема**

Медико-социальная значимость фибрилляции предсердий определяется масштабами распространения в популяции, высоким уровнем кардиоваскулярных осложнений, инвалидизации и смертности [Бокерия Л. А. и соавт., 2009, 2012; Ардашев А.В. и соавт., 2015; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Жиров И.В. и соавт., 2015; Шальнова С.А. и соавт., 2015; Chiang C. Et al., 2012; Guha K., McDonagh T., 2013; Mozaffarian D. et al., 2014]. Известно, что ФП составляет примерно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма [Люсов В. А. и соавт., 2012; Ардашев А.В., и соавт., 2015]. С возрастом больных распространенность ФП имеет неуклонный рост, достигая 2% в общей популяции и 6% у лиц старше 60 лет [Люсов В. А. и соавт., 2012; Ардашев А.В. и соавт., 2015; Chiang C. et al., 2012; Guha K., McDonagh T., 2013; Zoni-Berisso M. et al., 2014].

Фрамингемское исследование показало, что распространенность ФП среди взрослого населения удваивается с каждым последующим десятилетием жизни. Кроме того, – артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет являются значимыми независимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения ФП в 1,5 раза [Обухова Е. А. и соавт., 2000; Рябыкина Г. В. и соавт., 2008, 2010; Апарина О.П. и соавт., 2014; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Mozaffarian D. et al., 2014]. Показано, что АГ из-за высокой распространенности в популяции составляет 14% всех случаев ФП [Рябыкина Г. В. и соавт., 2008, 2010; Апарина О.П. и соавт., 2014; Ibay A.D. et al. 2005; Guha K., McDonagh T., 2013].

В последнее время наблюдается значительный рост заболеваемости ФП, ожидается увеличение числа пациентов вдвое в течение последующих 20 лет,

что объясняется старением населения планеты [Ардашев А. В., 2009, 2015; Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; DeMaat G.E. et al., 2014]. У больных с митральным пороком, нуждающихся в кардиохирургическом лечении, ФП выявляется в 60–80% случаев [Мазур Н. А., 2005; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Zoni-Berisso M. et al., 2014]. У больных с ИБС частота выявления ФП составляет 6–10% [Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Guha K., McDonagh T., 2013; Hwang M. et al., 2014].

ФП представляет большую финансовую проблему для системы здравоохранения экономически развитых стран мира [Ардашев А. В., 2009, 2015; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2005, 2016; Mozaffarian D. et al., 2014]. ФП вызывает снижение или потерю трудоспособности, ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности в связи со значительной частотой развития осложнений [Мазур Н. А., 2005; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Zoni-Berisso M. et al., 2014]. Стоимость лечения больных, страдающих ФП, на 35–40% выше, чем у больных той же возрастной группы [Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012].

Пароксизмальной или персистирующей формой ФП страдают 2,3 млн. жителей США и 4,5 млн – стран Евросоюза (ЕС) [Сулимов В. А. и соавт., 2012; Апарина О.П. и соавт., 2014; Chiang C. et al., 2012]. В США и странах ЕС частота госпитализаций по поводу ФП за последние 20 лет увеличилась на 66% [Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Сапельников О.В. и соавт., 2015; Сердечная Е.В., Юрьева С.В., 2015; Guha K., McDonagh T. 2013]. Затраты на лечение больных с ФП в странах ЕС приближаются к 13,5 млрд евро [Ардашев А. В., 2009; Апарина О.П. и соавт., 2014; Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009]. Анализ прямых финансовых затрат на обследование и лечение больных с ФП важен для разработки комплекса мер, позволяющих повысить эффективность реабилитации данной категории

больных, в том числе обеспечить фармакоэкономическую выгоду [Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009].

Одной из важнейших проблем, ассоциированных с ФП, является риск развития кардиоэмболического ишемического инсульта [Елесин Д. А. и соавт., 2011; Самко А.Н., 2007; Апарина О. П. и соавт., 2014; Казаков А.И. и соавт., 2015; Mozaffarian D. et al., 2014]. При наличии ФП более 30% ишемических инсультов имеют кардиальную причину [Егоров Д. Ф., Гордеев О. Л., 2006; Самко А.Н., 2007; Сердечная Е.В., Юрьева С.В., 2015; Guha K., McDonagh T., 2013]. Известно, что ишемический инсульт у больных с ФП неклапанного генеза развивается в среднем в 5% в год, что в 5–7 раз выше, чем у людей без ФП [Егоров Д. Ф., Гордеев О. Л., 2006; Самко А.Н., 2007; Казаков А.И. и соавт., 2015]. Также каждый шестой инсульт происходит у больного с ФП [Самко А.Н., 2007; Сердечная Е.В., Юрьева С.В., 2015; Zoni-Berisso M. et al., 2014].

С возрастом риск кардиоэмболического инсульта увеличивается от 1,5% в год у лиц 50–59 лет, до 23,5% в год у лиц 80–89 лет [Елесин Д. А. и соавт., 2011; Самко А.Н., 2007; Мамчур С.Е. и соавт., 2015; Abraham-Nordling M. et al., 2005]. Частота инсультов в мире колеблется от 1 до 4, а в крупных городах России – 3,3–3,5 случая на 1 тыс. населения в год [Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2005, 2016; Abraham-Nordling M. et al., 2005]. В последние годы в России регистрируется более 400 тыс. инсультов ежегодно, из них 70–85% составляет ишемический инсульт [Елесин Д. А. и соавт., 2011; Самко А.Н., 2007; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Беликов Е. А. и соавт. 2015; Mozaffarian D. et al., 2014].

По данным эпидемиологических исследований, риск развития инсульта у больных с ФП, рассчитанный по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, в 17,5 раза выше, чем в общей популяции [Бокерия Л. А. и соавт., 2009; Макаров Л. М., Комолятова В. Н., 2009; Беликов Е.А. и соавт. 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; Guha K., McDonagh T., 2013]. При постоянной форме ФП риск развития инсульта несколько ниже и составляет 6,9 [Бокерия Л. А.

и соавт., 2009; Макаров Л. М., 2003; Макаров Л. М., Комолятова В. Н., 2009; Шевелёв В.И., Канорский С.Г., 2015]. Кроме того, мета-анализ исследований по применению варфарина у больных с ФП показал, что частота развития ишемического инсульта составляет 5,7% в год [Люсов В. А., 2009; Метелица В. И., 2005; Беликов Е.А. и соавт., 2015; Казаков А.И. и соавт., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; Zoni-Berisso M. et al., 2014].

Смертность в течение первого месяца составляет 15–25%, в течение года после ишемического инсульта – 29–40%, возрастая у пожилых больных [Елесин Д. А. и соавт., 2011; Самко А.Н., 2007; Мамчур С.Е. и соавт., 2015; Mozaffarian D. et al., 2014]. В экономически развитых странах смертность от инсульта занимает II–III место в структуре общей смертности и составляет 60–80 человек на 100 тыс. населения в год [Самко А.Н., 2007; Елесин Д. А. и соавт., 2011; Благова О.В. и соавт., 2014; Шевелёв В.И., Канорский С.Г., 2015; Abraham-Nordling M. et al., 2005].

Более чем в 90% случаев при кардиоэмболических ишемических инсультах, особенно при ФП, источником тромбоэмболии является ушко левого предсердия (ЛП) [Люсов В. А., 2009; Макаров Л. М., 2003; Мамчур С.Е. и соавт., 2015]. В связи с этим была разработана тактика изоляции ушка ЛП, выполняемая в ходе кардиохирургического вмешательства, что значительно уменьшает риск ишемического инсульта [Брегвадзе И. Н. и соавт., 2007; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Сердечная Е.В., Юрьева С.В., 2015].

Необходимо отметить, что различие частоты развития инсульта в проспективных исследованиях объясняется тем, что ФП не является единственным фактором риска, а часто ассоциируется с сопутствующими сердечнососудистыми заболеваниями, являющимися также потенциальными факторами риска развития инсульта [Елесин Д. А. и соавт., 2011; Самко А.Н., 2007; Шевелёв В.И., Канорский С.Г., 2015; Zoni-Berisso M. et al., 2014].

Одним из грозных осложнений ФП является тромбоэмболия легочной артерии, которая нередко диагностируется несвоевременно, и поэтому при неправильном или несвоевременном лечении летальность составляет более

40,0% [ВНОК, 2008; Селина В. В. и соавт., 2011; Сердечная Е.В., Юрьева С.В., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016].

С учетом серьезных последствий тромбоэмболий при ФП предложены различные шкалы, определяющие риск развития тромбоэмболических осложнений [ВНОК, 2008; Благова О.В., и совт., 2014; Сердечная Е.В., Юрьева С.В., 2015; ViswanathanG. et al., 2014]. В клинической практике широко применяется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC. Данная шкала также используется для определения показаний к антикоагулянтной терапии у больных с ФП. В частности, при наличии одного «большого» фактора риска (перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака или системные тромбоэмболии; возраст старше 75 лет) или двух и больше клинически значимых «небольших» факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, поражения периферических артерий, возраст 65–74 года, женщины) рекомендуется назначать оральные непрямые антикоагулянты [Баевский Р. М., Никулина Г. А., 2000; Благова О.В. и совт., 2014; Фоякин А.В., 2016; PatrickL., 2008].

Метаанализ контролируемых рандомизированных клинических исследований показал, что применение препаратов из группы антагонистов витамина К (предпочтителен варфарин) у больных с неклапанной ФП снижает относительный риск развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [Люсов В. А., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Благова О. В. и совт., 2014; Ардашев А. В., 2015; Zoni-Berisso M. et al., 2014]. Кроме того, прием варфарина способствует снижению относительного риска ишемического инсульта на 67% и этот эффект был сопоставимым при проведении первичной и вторичной профилактики инсульта [Ардашев А. В., 2015; Люсов В. А., 2009; Мамчур С.Е. и соавт., 2015; Guha K., McDonagh T., 2013]. Общая смертность при лечении варфарином также значительно снижалась – на 26% по сравнению с контролем [Ардашев А. В., 2015].

Длительная тахисистолия, вызванная персистирующей и постоянной ФП, провоцирует систолическую и диастолическую дисфункции сердца,

сопровождающиеся кардиомегалией и прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [Ардашев А. В., 2009; Люсов В. А., 2009; Тер-Акопян А.В. и соавт., 2015; Zoni-Berisso M. et al., 2014]. При этом основными гемодинамическими механизмами развития ХСН являются укорочение диастолы и потеря систолы предсердий, которые приводят к диастолической дисфункции [Ардашев А. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Апарина О.П. и соавт., 2014; Шальнова С.А. и соавт., 2015]. В результате уменьшается сердечный выброс, ограничиваются компенсаторные возможности хроноинотропной регуляции сократимости миокарда по закону Франка-Старлинга [Ардашев А. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М. 2015]. Повышение давления в левом предсердии приводит к росту венозной гипертензии, т.е. к развитию левожелудочковой сердечной недостаточности. В дальнейшем развивается и правожелудочковая сердечная недостаточность, появляются периферические отеки, а также гидроторакс и/или асцит [Сулимов В. А. и соавт., 2012; Шальнова С.А. и соавт., 2015]. Следует отметить, что у пожилых людей гемодинамический вклад систолы предсердий в сердечный выброс увеличивается [Писарук А. В., 2000; Сулимов В. А. и соавт., 2012]. Возникновение ФП у больных с ХСН нередко провоцирует острую декомпенсацию ХСН [Сулимов В. А. и соавт., 2012; Благова О. В. и соавт., 2014; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015].

Патофизиологическое значение ФП в развитии ХСН подтверждается тем, что так называемая изолированная или идиопатическая ФП может стать причиной развития тахизависимой кардиомиопатии [Обухова Е. А. и соавт., 2000; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015]. Это означает, что ФП, особенно длительно персистирующая и постоянная формы ФП у больных без явного поражения сердца, способна вызвать развитие застойной сердечной недостаточности, которая может иметь обратную динамику в случае стойкого восстановления синусового ритма или после выполнения различных

интервенционных вмешательств [Обухова Е. А. и соавт., 2000; Ардашев А. В., 2015].

Важно отметить, что ФП нередко сочетается с другими нарушениями ритма и проводимости, что определяет тяжесть прогноза и особенно выбор тактики лечения [Ардашев А. В., 2015; Попов С. В. и соавт., 2003; Соболев А. В., 2009; Шальнова С.А. и соавт., 2015]. Это, прежде всего трепетание предсердий, эктопическая предсердная тахикардия, а также чередование ФП с наджелудочковыми тахикардиями при наличии дополнительных предсердно-желудочковых соединений [Гончарова А. Г. и соавт., 2010; Соболев А. В., 2009]. Несмотря на то, что отдельные виды тахикардий имеют специфические электрофизиологические механизмы, однако они имеют общие этиологические факторы [Ардашев А. В., 2015; Шальнова С. А. и соавт., 2015].

Одним из важных аспектов прогноза и тактики лечения у больных с ФП, является сочетание ФП и синдрома слабости синусового узла [Ардашев А. В., 2015]. Известно, что тахикомпонентом синдрома бради-тахикардии в 80–90% случаев является ФП. У 20–30% больных с синдромом бради-тахикардии в дальнейшем развивается постоянная форма ФП [Ардашев А. В., 2009; Люсов В. А., 2009; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015]. Нередко во время пароксизма ФП возникают продолжительные сердечные паузы, проявляющиеся приступом пресинкопе или синкопе. Частые пароксизмы ФП способствуют возникновению тромбоэмболических осложнений [Ардашев А. В., 2015; Люсов В. А., 2009].

Нередко исходом синдрома бради-тахикардии является развитие постоянной ФП с тахисистолией, требующей проведения ритмурежающей терапии и/или электродеструкции атриовентрикулярного (АВ) соединения с имплантацией кардиостимулятора [Первова Е. В., 2011; Рябыкина Г. В., 2010; Шальнова С.А. и соавт., 2015]. Как правило, постоянная тахисистолическая ФП по мере прогрессирования ХСН и развития кардиомегалии трансформируется в брадиаритмию даже без применения ритмурежающих препаратов, вплоть до развития синдрома Фредерика [Ардашев А. В., 2009, 2015; Ашихмин Я.И.,

Драпкина О.М., 2015]. Анализ эволюции ФП показывает, что данный вид аритмии имеет широкий спектр сочетанных нарушений сердечного ритма, отличающихся неблагоприятным прогнозом и требующих различные терапевтические стратегии [Сыркин А. Л. и соавт., 2010; Шальнова С.А. и соавт., 2015].

Необходимо отметить, что пароксизм ФП, нередко сопровождаясь острой сердечной недостаточностью и острой декомпенсацией ХСН, тромбоэмболическими осложнениями, острым коронарным синдромом и/или инфарктом миокарда, увеличивает электрическую нестабильность миокарда желудочков вплоть до возникновения фибрилляции желудочков [Солохин Ю. А. и соавт., 2009, 2012; Канорский С.Г., 2014; Фонякин А.В., 2016]. В этом отношении больные с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта (синдром WPW) представляют повышенный риск развития аритмической сердечной смерти из-за высокой частоты сокращения желудочков во время пароксизма ФП, обусловленной короткими рефрактерными периодами проведения возбуждения по дополнительным предсердно-желудочковым путям [Мазур Н. А., 2005; Макаров Л. М., Солохин Ю. А., 2009; Рябыкина Г. В., Соболев А. В., 2010].

Смертность при ФП приблизительно в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, и это взаимосвязано со степенью тяжести основного заболевания [Аксельрод А. С. и соавт., 2008, 2009; Люсов В. А., 2009; Благова О. В. и соавт., 2014; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015]. Наличие ФП после кардиохирургических вмешательств сопряжено с повышенной летальностью, тромбоэмболиями, инвалидизацией и снижением качества жизни [Рябыкина Г.В. и соавт., 2008, 2010; Благова О. В. и соавт., 2014].

Таким образом, ФП является ключевым вопросом клинической аритмологии и имеет важное медико-социальное значение, поэтому разработка эффективных методов лечения будет способствовать улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных, страдающих различными вариантами течения ФП.

## **1.2. Взаимосвязь фибрилляции предсердий с функциональным состоянием тиреоидной системы**

В последние годы наметилась тенденция к росту больных с фибрилляцией предсердий [Шальнова С.А., и соавт., 2015]. В связи с этим вопросы диагностики и лечения данного заболевания приобрели медико-социальное значение [Курбанов Р. Д., Абдуллаев Т. А., 1988; Трошина Е. А. и соавт 2010; Сулимов В. А. и соавт., 2002, 2012; Фоякин А.В., 2016]. В странах мира с развитой экономикой наметилась тенденция не только к увеличению количества больных с данной патологией, но и «омоложению» среди женского и мужского населения [Сулимов В. А., Гиляров М. Ю., 2002; Сыркин А. Л. и соавт., 2010]. В настоящее время из всех летальных исходов от сердечно – сосудистых заболеваний на долю ФП приходится 12,5% [Ардашев А. В., 2015; Шальнова С.А. и соавт., 2015].

Особое внимание приковано к ФП в связи с сомнительным прогнозом у больных при сочетании с тиреоидной дисфункцией [Бабенко А. Ю. и соавт. 2011, 2012, 2013; Агеев Ф. Т. и соавт., 2014]. Известно, что в результате эндокринно-аритмического ремоделирования миокарда запускается целый каскад метаболически-эндокринных нарушений, которые в свою очередь вовлекают сложные механизмы регуляции гипоталаймо-гипофизарной и тиреоидной систем [Бабенко А.Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013]. Учитывая важное значение гормонов щитовидной железы в регуляции сердечнососудистой системы, можно предположить, что функциональные нарушения тиреоидной системы при ФП существенным образом сказываются на течении и прогнозе этого заболевания [Abraham-Nordling M. et al., 2005, 2008, 2010; Anderson L. et al., 2009, 2010; Hernández-Mijares A., Jover A. et al., 2013; Mariotti S., Cambuli V.M., 2007; Masaki M., Komamura K., Goda A. et al., 2014].

В то же время существующие на сегодня данные литературы относительно функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) при ФП немногочисленны и противоречивы. Недостаточно изучены вопросы, касающиеся эпидемиологии и характера функциональных сдвигов тиреоидного

статуса при ФП, а также их роли в развитии, поддержании и усугублении патогенетических звеньев заболевания. Остается малоизученной патофизиология дисфункции ЩЖ, влияние стандартной терапии ФП на функциональное состояние щитовидной железы. Не окончательно решен вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции функциональных нарушений тиреоидного статуса при данном заболевании.

Вышеизложенное определяет актуальность исследования частоты и характера функциональных сдвигов тиреоидного статуса при ФП, возможных причин их развития и анализа последствий.

### **1.3. Фибрилляция предсердий и субклинический гипертиреоз**

Манифестный гипертиреоз является распространенным синдромом [Бабенко А.Ю., и соавт., 2011, 2012, 2013; Cooper D.S., Biondi V., 2012; Pearce E.N., 2012; Pearce S.H. et al., 2013]. В тоже время оценить эпидемиологию субклинического гипертиреоза бывает очень сложно [Самитин В.В., Родионова Т.И., 2009; Silva N. et al., 2014; Фонякин А.В., 2016; Somwaru L.L. et al., 2009; Williamson S., Greene S.A., 2010]. Известно, что на распространенность субклинического гипертиреоза влияет количество потребляемого йода, носительство антитиреоидных антител, возраст пациентов, степень чувствительности лабораторного способа диагностики тиреотропного гормона (ТТГ), лечение L-T4 («Эутирокс») [Бабенко А. Ю. и соавт., 2012, 2013; Rosario P.W. et al., 2010; Morais F.F. et al., 2014]. Также известно, что у многих пожилых больных, страдающих субклиническим гипертиреозом, возникают сложности дифференциальной диагностики с синдромом эутиреоидной патологии.

Многочисленные клинические и лабораторные исследования установили, что низкий уровень ТТГ встречается у 2,5% людей старше 55 лет [Бабенко А.Ю. и соавт., 2013; Фонякин А.В., 2016; Biondi V., 2011; Choi H.S. et al., 2010, 2014; Choi Y.M. et al., 2014]. В результате многоцентровых исследований установлено, у 2–3% больных с низким уровнем ТТГ

отсутствуют клинические проявления дисфункции щитовидной железы [Cooper D.S., Biondi B., 2012; deJong F.J. et al., 2006; Pearce E.N., 2006, 2012; Pearce S.H. et al., 2013]. Также показано, что субклинический гипертиреоз встречается в 10 раз чаще, чем манифестная форма [Adlin V., 1998; Cooper D.S., 2003; Owen P.J., Sabit R., Lazarus J.H., 2007; Pedersen I.B., Laurberg P., Knudsen N. et al., 2008; Silva N., Santos O.C., Morais F.F. et al., 2014; Somwaru L.L. et al., 2009; Williamson S., Greene S.A., 2010; Yavuz D.G., Yazici D., Toprak A. et al., 2008].

Единого мнения по поводу скрининговой диагностики субклинического гипертиреоза по уровню ТТГ нет. Многие исследователи подчеркивают, что скрининг субклинического гипертиреоза по уровню ТТГ целесообразно проводить в популяции повышенного риска осложнений тиреоидной дисфункции [Greenlund L.J. et al., 2008; Jeon E.J., Jung E.D., 2014; Lacy M.E., Utzschneider K.M., 2014; Nys P., Cordray J.P., Merceron R.E., 2009; Rosario P.W. et al., 2009, 2010; Sosa J.A., Tuggle C.T., Wang T.S. et al., 2008]. Другие тиреодологические ассоциации рекомендуют определение уровня ТТГ у мужчин и женщин после 35 лет, каждые 5 лет [Bastenie P.A. et al., 1980; Dobert N. et al., 2003; Gozu H.I. et al., 2010; Nahm J.R., 2012; In H., Pearce E.N. et al., 2009]. Американская ассоциация семейных врачей рекомендует скрининг ТТГ у лиц старше 60 лет, а ассоциация колледжа врачей – у женщин старше 50 лет при наличии хотя бы одного симптома тиреоидной дисфункции [Hovens G.C. et al., 2007; Kim T.Y. et al., 2014; Kim Y.A., Park Y.J., 2014; Kuy S. et al., 2009; Madathil A. et al., 2015; Murphy E. et al., 2010; Schott M. et al., 2009].

В настоящее время установлено, что основными причинами эндогенного возникновения субклинического гипертиреоза являются диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, автономно функционирующая аденома щитовидной железы [Kim T.Y. et al., 2014; Kim Y.A., Park Y.J., 2014; Madathil A. et al., 2015; Murphy E. et al., 2010]. К экзогенным причинам возникновения субклинического гипертиреоза относится прием препаратов

левотироксина, кордарона, альфа-интерферона, применение йодсодержащих контрастных веществ [Gozu H.I. et al., 2010; Nahm J.R., 2012].

Многие больные с субклиническим гипертиреозом предъявляют жалобы на боли в области сердца стенокардитического характера [Lazarus J.H., 2011; Lee M.W. et al., 2014]. Клиническими исследованиями, выполненными в последние годы, установлено, что субклинический гипертиреоз замедляет развитие атеросклероза коронарных артерий только в молодом возрасте [Cho E. et al., 2014; Nakashima Y. et al., 2014; Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J., 2013; Prosser J.S., Quan D.K., 2015]. В старших возрастных группах имеет место сочетание этих двух заболеваний [Nakashima Y. et al., 2014; Prosser J.S., Quan D.K., 2015]. Очевидно, субклиническая гипертиреоидная стенокардия возникает не только вследствие ишемии миокарда, но и метаболических изменений миокарда на фоне эутиреоидного статуса. Атеросклеротический генез стенокардии у пациентов с субклиническим гипертиреозом также подтверждается исследованиями липидного обмена [Abu-Helalah M. et al., 2010; Bastemir M., Emral R., Erdogan G. et al., 2006; Bjorndal M.M. et al., 2008; Chiha M., Samarasinghe S., Kabaker A.S., 2015; Fabbrini E., Magkos F., Patterson B.W. et al., 2012; Hyun K.R., Kang S., Lee S., 2014; Lazarus J.H., 2011; Lee M.W. et al., 2014; Papin E., Bizzarri G., Pacella C.M., 2008; Roti E., DegliUberti E., 2001; Schouten B.J. et al., 2011; Yonem O. et al., 2002].

В последние годы был проведен ряд исследований, оценивающих влияние низкой концентрации ТТГ в сыворотке крови на возникновение ФП [Voice J.D., 2006; Bonnema S.J. et al., 2003; Brenta G., Berg G., Zago V. et al., 2008; Casey B.M. et al., 2006; Cho E. et al., 2014; Fatourechi V., 2009; Nakashima Y.,Kenzaka T., Okayama M. et al., 2014; Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J., 2013; Prosser J.S., Quan D.K., 2015; Selmer C. et al., 2014; Surks M.I., Voucai L., 2010; Yassa L., Sadow P., Marqusee E., 2008]. В зависимости от уровня ТТГ все участники исследования были разделены на четыре подгруппы: низкий – 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. В ходе анализа полученных

данных установлено, что ФП развилась у 21 % пациентов с низким уровнем ТТГ, в 12 % случаев незначительно сниженного ТТГ и в 8 % случаев нормальных значений ТТГ. В ходе исследования также установлено, что среди людей старше 60 лет низкая концентрация сывороточного ТТГ ассоциируется с троекратным увеличением риска развития ФП в последующее десятилетие по сравнению с лицами с нормальным уровнем ТТГ [Voice J.D., 2006; Brenta G., Berg G., Zago V. et al., 2008; Ceresini G. et al., 2013; Clementi M. et al., 2010; Fatourechhi V., 2009; Hong A.R. et al., 2014; Lewinski A., Zygmunt A., Karbownik-Lewinska M. et al., 2009; Rotondi M., Pirali B., Lodigiani S. et al., 2008; Somwaru L.L. et al., 2009; Stagnaro-Green A., 2002; Tribulova N. et al., 2010]. Авторы исследований пришли к заключению, что в старших возрастных группах низкая концентрация сывороточного ТТГ является фактором риска возникновения ФП.

Таким образом, суммируя полученные данные, можно заключить, что фибрилляция предсердий возникает, когда субклинический гипертиреоз сочетается с такими заболеваниями сердечнососудистой системы, как ИБС, гипертоническая болезнь, пороки сердца. В этих случаях субклинический гипертиреоз является фактором, способствующим и ускоряющим наступление фибрилляции предсердий. В то же время, несмотря на известные факты связи ФП с субклиническим гипертиреозом, остается ряд нерешенных вопросов. Так, не проводилась оценка тиреоидного статуса у больных с субклиническим гипертиреозом, с фибрилляцией предсердий, при сочетании фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом. Не изучена взаимосвязь тиреоидного статуса с электрокардиографическими и электрофизиологическими показателями сердца при субклиническом гипертиреозе, при бессимптомной и симптомной фибрилляции предсердий, при сочетании бессимптомной и симптомной ФП с субклиническим гипертиреозом. Нет данных о пусковых факторах возникновения бессимптомной и симптомной ФП при сочетании ИБС с субклиническим гипертиреозом. Не изучена количественная и структурная характеристика пусковых экстрасистол у больных с бессимптомной и

симптомной ФП при сочетании ИБС с субклиническим гипертиреозом. И, наконец, не оценивалось значение пароксизмов реципрокной атриовентрикулярной тахикардии в возникновении и поддержании бессимптомной и симптомной ФП при сочетании ИБС с субклиническим гипертиреозом. Именно поэтому перспективным представляется изучение электрофизиологических показателей фибрилляции предсердий при сочетании ИБС с субклиническим гипертиреозом, что позволит совершенствовать методы ранней диагностики и терапии.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнялась на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Городская больница №3 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2015–2018 гг.

Протокол диссертационной работы был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства образования Российской Федерации и до включения в исследование больные подписывали информационное согласие на участие в исследовании. Больные – участники исследования – наблюдались в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы «Городская больница №3 Департамента здравоохранения города Москвы».

Динамическое наблюдение за больными составило 12 месяцев.

### **Критерии включения в исследование:**

- мужчины и женщины в возрасте от 58 до 67 лет;
- установленный диагноз стабильной стенокардии напряжения II функционального класса в сочетании с субклиническим гипертиреозом (с помощью клинико-инструментальных исследований);
- наличие в анамнезе ФП с частотой рецидивов аритмии не реже одного раза в течение 3 месяцев;
- наличие в анамнезе ФП с частотой рецидивов аритмии не реже 1 раза в течение 3 месяцев с уровнем ТТГ  $<0,1$  мМЕ/л и нормальной концентрацией свободных тиреоидных гормонов;
- длительность аритмического анамнеза не менее 6 месяцев;
- подписанное больными информированное согласие на исследование;
- приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций.

### **Критерии исключения из исследования:**

- врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца, а также протезы клапанов сердца;

- изолированная форма ФП;
- персистирующая и постоянная формы ФП;
- наличие имплантируемых кардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов;
- непереносимость антиаритмических препаратов, применяемых с целью профилактики и купирования пароксизма ФП;
- жизнеугрожающие желудочковые аритмии (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальная желудочковая тахикардия, установленные эпизоды аритмической смерти);
- синдром слабости синусового узла, в том числе тахи-брадикардия;
- состояния, сопровождающиеся низким уровнем ТТГ и нормальными значениями Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св: гипотиреоз центрального генеза, прием лекарств, ингибирующих выработку ТТГ, некоторые физиологические состояния (беременность, старческий возраст), нетиреоидные заболевания (травмы, ожоги, хроническая почечная недостаточность, анорексия, гиперкортицизм);
- субклинический гипотиреоз;
- манифестный гипертиреоз и гипотиреоз;
- артериальная гипертензия III степени;
- стенокардия напряжения III и IV функционального класса;
- перенесенный инфаркт миокарда и мозговой инсульт.

Дизайн исследования состоял из четырех этапов (рисунок 2.1).

На первом этапе в результате иммунохимического скрининга функции щитовидной железы у больных с ФП были выделены 66 пациентов с частыми пароксизмами на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения (ССН) II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (СГ), 73 – с частыми пароксизмами ФП на фоне ССН I ФК. Диагноз стенокардии напряжения II функционального класса подтверждали по депрессии сегмента ST во время чреспищеводной стимуляции сердца (ЧПС).

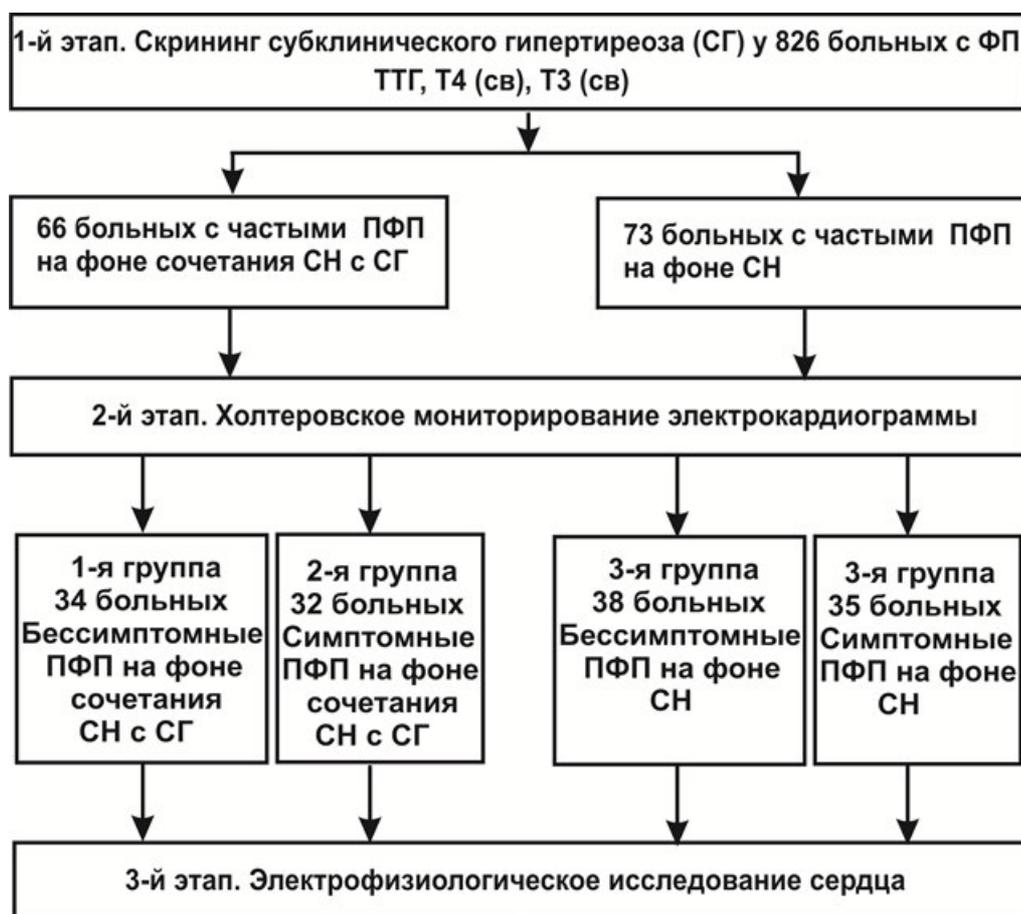


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования:  
СН –стенокардия напряжения; ПФП – пароксизмы ФП

На втором этапе для диагностики симптомной и бессимптомной фибрилляции предсердий проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ).

Выявление во время ХМЭКГ пароксизма ФП продолжительностью более 30 с, сопровождающегося клиническими симптомами, мы рассматривали как симптомный рецидив.

Наличие во время ХМЭКГ пароксизма ФП продолжительностью более 30 с, не сопровождающегося клиническими симптомами, мы рассматривали как бессимптомный рецидив.

Если у пациентов во время ХМЭКГ регистрировались как симптомные, так и бессимптомные рецидивы ФП, то такие рецидивы рассматривались как симптомные.

На третьем этапе выполняли электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца.

В рамках данного диссертационного исследования мы не изучали вопросы лечения гипертиреоза. В то же время больным назначалось лечение, направленное на купирование и предупреждение пароксизмов ФП, проводилась тиреостатическая и антикоагулянтная терапия.

В случае возникновения ФП в качестве купирующей терапии использовали внутривенно инфузию кордарона или пероральный прием пропafenона в дозе 450–600 мг, а при необходимости осуществлялась электроимпульсная терапия. Больным также назначалась базисная терапия стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и т.д.

Во всех группах назначали профилактическую антиаритмическую терапию (ААТ) и антикоагулянтную терапию варфарином в дозах, необходимых для достижения эффективной и безопасной гипокоагуляции (международное нормализованное отношение в пределах 2,0–3,0).

## 2.1. Характеристика больных

В открытое клиническое проспективное сравнительное исследование в параллельных группах были включены 139 больных (62 мужчины и 77 женщин) в возрасте от 58 до 67 лет (средний возраст –  $62,7 \pm 2,4$  года), которые были разделены на четыре группы.

В первую группу включены 34 больных (средний возраст –  $63,4 \pm 2,5$  года) с бессимптомными пароксизмами ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (БСФПССНПФКСГ).

Во вторую группу вошли 32 пациента (средний возраст –  $61,8 \pm 2,8$  года) с симптомными пароксизмами ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (СФПССНПФКСГ).

В третью группу объединены 38 человек (средний возраст –  $63,2 \pm 2,7$  года) с бессимптомными пароксизмами ФП на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (БСФПССНПФК).

В четвертую группу вошли 35 больных (средний возраст –  $61,8 \pm 2,6$  года) с симптомными пароксизмами ФП на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (СФПССНПФК).

В первую контрольную группу вошли 33 пациента (средний возраст –  $60,8 \pm 2,2$  года) с субклиническим гипертиреозом (СГ).

Во вторую контрольную группу включены 30 здоровых лиц (средний возраст –  $60,4 \pm 2,5$  года) (ЗЛ).

Несмотря на отсутствие рандомизации при включении пациентов в исследование, основы и контрольные группы оказались сопоставимыми по гендерно-возрастным признакам (таблицы 2.1, 2.2).

Таблица 2.1.1 – Распределение больных основной группы по гендерно-возрастному признаку

Возрастные группы	Первая группа (БСФПССНПФКСГ)		Вторая группа (СФПССНПФКСГ)		Третья группа (БСФПССНПФК)		Четвертая группа (СФПССНПФК)	
	<i>n</i> = 34		<i>n</i> = 32		<i>n</i> = 38		<i>n</i> = 35	
	муж.	жен	муж.	жен.	муж.	жен	муж.	жен
	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%
До 50 лет	1/2,9	0/0	0/0	0/0	1/2,6	0/0	0/0	0/0
50–59 лет	3/8,8	2/5,9	4/12,5	3/9,4	2/5,3	3/7,9	3/8,6	2/5,7
60–70 лет	11/32,4	17/50,0	10/31,3	15/46,9	13/34,2	19/50,0	13/37,1	17/48,6
Всего	15/44,1	19/55,9	14/43,8	18/56,3	16/42,1	22/57,9	16/45,7	19/54,3

Таблица 2.1.2 – Распределение пациентов контрольных групп по гендерно-возрастному признаку

Возрастные группы	Первая контрольная группа (СГ)		Вторая контрольная группа (ЗЛ)	
	<i>n</i> = 33		<i>n</i> = 30	
	муж.	жен	муж.	жен
	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%
До 50 лет	0/0	1/3,0	0/0	0/0
50–59 лет	4/12,1	3/9,1	5/16,7	2/6,7
60–70 лет	9/27,3	1/48,5	7/23,3	16/53,3
Всего	13/39,4	20/60,6	12/40,0	18/60,0

Как в общих и контрольных группах, так и отдельно в каждой группе достоверно преобладали женщины.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Общая характеристика обследованных больных в группах

Параметры	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
	БСФПССН II ФКSG	СФПССН II ФКSG	БСФПССН II ФК	СФПССН II ФК
	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 35
Мужчины/женщины	15/19	14/18	16/22	16/19
Возраст, годы ( <i>M</i> ± <i>m</i> )	62,6±2,8	60,2±2,4	64,2±3,1	62,8±3,3
Стенокардия напряжения II ФК( <i>n</i> /%)	34/100	32/100	38/100	35/100
Артериальная гипертензия I степени ( <i>n</i> /%)	8/23,5	3/9,4	11/28,9	4/11,4
Артериальная гипертензия II степени ( <i>n</i> /%)	5/14,7	9/28,1	6/15,8	10/28,6
Сахарный диабет 2 типа ( <i>n</i> /%)	3/8,8	2/6,3	2/5,9	1/3,1
Хроническая обструктивная болезнь легких ( <i>n</i> /%)	2/5,9	1/3,1	1/2,9	1/3,1
Хроническая болезнь почек ( <i>n</i> /%)	1/2,9	1/3,1	1/2,9	1/3,1
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе ( <i>n</i> /%)	2/5,9	1/3,1	1/2,9	1/3,1
Железодефицитная анемия ( <i>n</i> /%)	2/5,9	1/3,1	1/2,9	1/3,1
ХСН I степени, II ФК ( <i>n</i> /%)	1/2,9	1/3,1	1/2,9	1/3,1
Суммарный сердечнососудистый риск по шкале SCORE,% ( <i>M</i> ± <i>m</i> )	3,3±0,17	3,1±0,15	2,7±0,13	2,2±0,12
СНА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	1,435±0,056	1,348±0,048	1,247±0,042	1,162±0,038

Необходимо отметить, что во всех группах в исследование были включены больные со стенокардией напряжения II функционального класса.

По сравнению со второй и четвертой группами в первой и третьей группах преобладали больные АГ I степени ( $\chi^2 = 3,4$ ,  $p = 0,066$ ;  $\chi^2 = 4,0$ ,  $p = 0,045$ ).

Достоверного различия частоты выявления сахарного диабета 2 типа, хронической обструктивной болезни легких, транзиторной ишемической атаки между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Выявляемость железодефицитной анемии ( $Hb < 110$  г/л) в группах различалась недостоверно и составила от 2,9 до 5,9 %.

Индекс суммарного сердечнососудистого риска по шкале SCORE в первой и второй группах был достоверно выше, чем в третьей и четвертой группах: в среднем на 18,2 % ( $p = 0,012$ ) и 18,5 % ( $p = 0,017$ ) соответственно.

Также важно сравнение метаболических факторов риска сердечнососудистых заболеваний и их осложнений в группах больных (таблица 2.4).

Показано, что абдоминальное ожирение в первой и третьей группах выявлялось достоверно чаще, чем во второй и четвертой группе 14,7 и 15,8 % против 9,4 и 11,4 %.

Из различных видов дислипидемий наиболее часто диагностировалось увеличение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности. Кроме гипергликемии натощак выявлялось нарушение толерантности тканей к глюкозе, табакокурение было у половины больных независимо от пола.

Сравнительная оценка анамнеза ФП и ее характеристик показала, что давность (стаж) аритмии, количество пароксизмов ФП, длительность пароксизма ФП, купирование с помощью ААС в группах зависит от клинических проявлений аритмии и наслоения субклинического гипертиреоза (таблица 2.5).

Таблица 2.4 – Сравнение факторов риска сердечнососудистых заболеваний в группах

Параметры	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
	БСФПССНП ФКСГ	СФПССНП ФКСГ	БСФПССНП ФК	СФПССНП ФК
	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 35
	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> )	5/14,7	3/9,4	6/15,8	4/11,4
Уровень триглицеридов $\geq$ 1,7 ммоль/л	3/8,8	2/6,3	4/10,5	2/5,7
Уровень ХС ЛПВП <1 ммоль/лу мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин	4/11,8	3/9,4	2/5,3	1/2,9
Уровни ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	5/14,7	4/12,5	4/10,5	3/8,6
Гипергликемия натощак	2/5,9	2/6,3	2/5,9	1/3,1
Нарушенная толерантность к глюкозе	2/5,9	2/6,3	3/8,8	1/3,1
Табакокурение	16/47,1	15/46,9	18/52,9	17/53,1

**Примечание.** ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2.5 – Характеристики ФП и электрофизиологические показатели сердца по результатам последнего года перед включением в исследование (M±m)

Параметры	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
	БСФПССНПФКС Г	СФПССНПФКС Г	БСФПССНПФ К	СФПССНПФК
	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 35
	1	2	3	4
Давность (стаж) ФП, год	6,4±0,34	5,1±0,30 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,0096</b>	5,8±0,32 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,2306 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,1207	4,5±0,26 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,1384 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = <b>0,0061</b>
Количество пароксизмов ФП, в год	18,1±1,0	14,3±0,8 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,0074</b>	15,4±0,9 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = <b>0,0421</b> <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,3836	13,7±0,8 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = <b>0,0027</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,5748 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,1655
Длительность ФП, мин	24,5±1,33	18,3±1,02 <i>p</i> <sub>1-2</sub> < <b>0,001</b>	22,2±1,26 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,2124 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = <b>0,0167</b>	16,2±0,98 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,1441 <i>p</i> <sub>3-4</sub> < <b>0,001</b>
Частота сердечных сокращений во время эпизода ФП, уд/мин	146,5±7,9	152,6±8,6 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,5753	145,3±8,3 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,7805 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,5307	151,4±8,9 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,6299 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,7846 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,585
Частота сердечных сокращений при синусовом ритме, уд/мин	63,6±3,4	81,8±4,6 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,0059</b>	62,3±3,6 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,7033 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = <b>0,0042</b>	78,3±4,6 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = <b>0,011</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,5685 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = <b>0,0034</b>
Частота госпитализаций по поводу ФП, в год	3,3±0,19	3,2±0,20 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,6492	3,7±0,20 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,1401 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,4823	3,1±0,21 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,4839 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,6619 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,0548
КВВФСУ, мс	337,6±24,0	344,1±25,7 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,7299	351,6±25,0 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,6329 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,7247	358,8±25,5 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,5393 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,6325 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,7286
ЭРПАВ, мс	264,9±18,8	270,7±20,2 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,7332	275,7±19,6 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,6362 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,7392	281,3±20,1 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,5421 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,6476 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,7296
Точка Венкебаха, имп/мин	162,6±11,6	167,7±12,6 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,6828	164,4±11,7 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,7723 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,7327	169,5±12,0 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,6283 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,7742 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,6803
ЭРПЛП, мс	210,7±15,0	268,5±20,1 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,0332</b>	212,5±15,1 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,7839 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = <b>0,0400</b>	265,9±18,9 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = <b>0,0345</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,7785 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = <b>0,0402</b>
Частота ЭИТ по поводу ФП, %	1/2,9	2/6,3	2/5,3	1/2,9

Частота применения пропафенона, <i>n</i> / <i>%</i>	2/5,9	5/15,6	2/5,3	6/17,1
Эффективность кардиоверсии пропафеноном, <i>n</i> / <i>%</i>	18/52,9	23/71,9	20/52,6	24/68,6
Тромбоэмболические осложнения, <i>n</i> / <i>%</i>	2/5,9	1/3,1	1/2,9	1/2,9
Наджелудочковая экстрасистолия, <i>n</i> / <i>%</i>	22/64,7	20/62,5	19/55,9	17/48,6

**Примечание.** КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла; ЭРПАВ – эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения; ЭРПЛП – ЭРП левого предсердия; ЭИТ – электроимпульсная терапия.

По сравнению с симптомными пароксизмами ФП у больных с бессимптомным течением стаж аритмии был больше на 22,4 % ( $p = 0,0061$ ), количество приступов в год – на 11,0 % ( $p = 0,1655$ ), длительность ФП – на 27,0 % ( $p < 0,001$ ). Сочетание субклинического гипертиреоза с ФП сопровождалось увеличением стажа аритмии, количества приступов и длительности ФП на 20,0 % ( $p = 0,0096$ ), 21,1 % ( $p = 0,0074$ ) и 25,3 % ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Кроме того, выявлена относительно редкая частота применения кардиоверсии пропафеноном (в 5,3–17,1 % случаев), но высокая его эффективность (52,6–68,6 %). Частота ЭИТ по поводу ФП составила от 2,9 до 6,3 %.

Следует отметить, что результаты ЭФИ в сравниваемых группах существенно не отличались ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, частота сердечных сокращений (ЧСС) при синусовом ритме во второй группе была чаще, чем в первой на 28,6 % ( $p = 0,0059$ ), а в четвертой больше, чем в третьей на 25,7 % ( $p = 0,0034$ ). Также ЭРПЛП во второй группе было больше, чем в первой на 27,4 % ( $p = 0,0332$ ), а в четвертой больше, чем в третьей на 25,1 % ( $p = 0,0402$ ).

Количество экстренных госпитализаций по поводу пароксизма ФП в сравниваемых группах существенно не отличалось ( $p > 0,05$ ).

Частота тромбоэмболий в группах составила от 2,9 % до 5,9 % ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, экстрасистолия одинаково выявлялась во всех группах ( $p > 0,05$ ).

Анализ ультразвуковых показателей сердца, диаметра общей сонной артерии (ОСА) по результатам последнего года перед включением в исследование представлен в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Сравнительная характеристика ультразвуковых показателей сердца, диаметра ОСА по результатам последнего года перед включением в исследование ( $M \pm m$ )

Показатели	БСФПССН ПФКСГ (n = 34)	СФПССН ПФКСГ (n = 32)	БСФПССН ПФК (n = 38)	СФПССН ПФК (n = 35)	СГ (n = 33)	ЗЛ (n = 30)
	1	2	3	4	5	6
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	29,5±1,52	27,7±1,56	27,3±1,54	26,5±1,50	24,6±1,45 $p_{1-5} = 0,0197$	23,5±1,47 $p_{1-6} = 0,0091$ , $p_{2-6} = 0,0471$
КДР, мм	52,1±2,78	51,6±2,91	51,1±2,86	50,5±3,03	50,2±2,95	49,6±2,84
КСР, мм	35,2±1,90	34,9±2,1	34,6±1,95	34,2±2,05	33,9±1,97	33,5±1,92
ФВ, %	60,2±3,31	59,6±3,40	60,2±3,48	60,8±3,59	61,4±3,63	62,1±3,75
МЖП, мм	11,1±0,61	10,7±0,65	10,9±0,70	10,8±0,64	10,7±0,60	10,6±0,63
ЗСЛЖ, мм	12,2±0,71	12,1±0,67	11,9±0,69	11,8±0,66	11,7±0,71	11,6±0,71
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	94,5±5,10	93,5±5,32	92,6±5,24	91,7±5,38	90,8±5,34	89,9±5,40
Е, см/с	80,4±4,4	82,9±4,7	85,4±4,88	88,1±5,21	93,7±5,43	156,2±9,46 $p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} < 0,001$
А, см/с	85,9±4,6	87,2±4,9	89,3±5,08	89,4±5,26	93,1±5,34	93,6±5,71
Е/А	0,936±0,0504	0,951±0,0533	0,956±0,056	0,9855±0,073	1,006±0,0628	1,669±0,1004 $p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} < 0,001$
IVRT	97,2±5,31	96,3±4,80	95,3±5,37	94,4±5,56	93,4±5,47	69,2±4,20 $p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} < 0,001$
DT	217,6±11,7	215,5±12,20	213,3±12,11	211,2±12,48	209,1±12,35	199,2±12,10
Диаметр ОСА, мм	5,8±0,16	5,6±0,12	5,5±0,14	5,4±0,17	5,3±0,13	5,2±0,14

**Примечание:** ППТ – площадь поверхности тела, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Выявлено, что объем левого предсердия, IVRT у больных с ФП и субклиническим тиреотоксикозом достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами. Пик E, E/A у больных с ФП и субклиническим тиреотоксикозом достоверно ниже, чем у здоровых.

Диагноз стенокардия напряжения II ФК выставляли, когда дискомфорт за грудиной возникал в результате быстрой ходьбы или быстрого подъема по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или под влиянием эмоционального стресса, или в первые несколько часов после подъема с постели; во время ходьбы на расстояние больше 200 м или двух кварталов по ровной местности, или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях.

Для подтверждения диагноза стенокардии напряжения II ФК у всех пациентов регистрировали ХМЭКГ.

Эхокардиографию проводили для исключения других причин боли, выявления асинергии миокарда, оценки фракции выброса и диастолической функции миокарда.

В исследуемых группах больных в качестве диагностики ИБС у больных стенокардией напряжения II ФК применяли методику учащающей чреспищеводной стимуляции сердца. Для этого стимуляцию проводили с частотой на 15–20 имп. превышающей ЧСС больного. Через каждые 2 мин частоту стимуляции увеличивали на 20 имп/мин до появления горизонтальной депрессии сегмента ST на ЭКГ не менее чем на 0,2 мВ. Максимальная частота стимуляции во всех группах составила 160 имп/мин. Во время проведения ЧпС и в конце каждой ступени регистрировали ЭКГ в 12 отведениях. Во всех группах оценивали суммарную депрессию сегмента ST в отведениях aVF, III, V3, V4 (мВ). Результаты исследования представлены в таблицах 2.7, 2.8.

Таблица 2.7 – Суммарная депрессия сегмента ST при стенокардии напряжения II ФК

Параметры	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	<i>p</i>
	БСФПССН IIФКСГ	СФПССН IIФКСГ	БСФПССН IIФК	СФПССН IIФК	
	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 35	
	1	2	3	4	
Суммарная депрессия сегмента ST в отведениях aVF, III, V3, V4 (мВ) при стенокардии напряжения II ФК	0,44±0,056	0,42±0,051	0,38±0,044	0,35±0,036	$p_{1-3} = 0,040$ , $p_{2-4} = 0,045$

Выявлено, что суммарная депрессия сегмента ST максимальна у больных с бессимптомными пароксизмами ФП на фоне сочетания стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом. Также установлено, что суммарная депрессия сегмента ST при бессимптомных пароксизмах ФП больше, чем при симптомных. Следует также отметить, что наложение субклинического гипертиреоза на симптомные и бессимптомные пароксизмы ФП достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивает суммарную депрессию сегмента ST.

Суммарная депрессия сегмента ST при субклиническом гипертиреозе и у здоровых лиц представлена в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Суммарная депрессия сегмента ST при субклиническом гипертиреозе и у здоровых лиц

Параметры	Первая контрольная группа	Вторая контрольная группа	<i>p</i>
	СГ	ЗЛ	
	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 30	
Суммарная депрессия сегмента ST в отведениях aVF, III, V3, V4 (мВ) при субклиническом гипертиреозе и у здоровых лиц	0,085±0,005	0,082±0,0047	$p > 0,05$

Как видно из полученных данных, суммарная депрессия сегмента ST недостоверно ( $p > 0,05$ ) больше при субклиническом гипертиреозе.

На основании приведенных данных можно заключить, что ЧпС с оценкой суммарной депрессии сегмента ST позволяет оценивать функциональный класс стенокардии у больных с ФП на фоне субклинического гипертиреоза.

Анализируя этиологию субклинического гипертиреоза в основной и контрольной группах, мы выделили основные, редкие и идиопатические причины его развития (таблица 2.9).

Основными причинами субклинического синдрома являются диффузный токсический зоб (31,3–33,3 %), многоузловой токсический зоб (21,9–27,3 %) токсическая аденома щитовидной железы (18,2–20,6 %), реже – доброкачественные опухоли щитовидной железы (3,0–5,9 %), экзогенное введение тиреоидных гормонов (2,9–6,1 %), редкие заболевания щитовидной железы (2,9–3,1 %). Кроме того, у ряда больных нам не удалось установить причину субклинического гипертиреоза, поэтому мы выделили идиопатические причины субклинического гипертиреоза (9,1–15,6 %).

Таблица 2.1.9 – Этиология субклинического гипертиреоза у больных с фибрилляцией предсердий

Этиология субклинического гипертиреоза	Первая группа	Вторая группа	Первая контрольная группа
	БСФПССН ПФКСГ	СФПССН ПФКСГ	СГ
	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 33
	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%	<i>n</i> /%
Болезнь Грейвса	11/32,4	10/31,3	11/33,3
Многоузловой токсический зоб	8/23,5	7/21,9	9/27,3
Токсическая аденома	7/20,6	6/18,8	6/18,2
Доброкачественные опухоли ЩЖ	2/5,9	1/3,1	1/3,0
Экзогенное введение тиреоидных гормонов	1/2,9	2/6,3	2/6,1
Редкие заболевания ЩЖ	1/2,9	1/3,1	1/3,0
Идиопатические заболевания ЩЖ	4/11,8	5/15,6	3/9,1

В первой контрольной группе по сравнению со второй контрольной группой также выявлялись артериальная гипертензия (12,1 %), железодефицитная анемия (3,1 %) и метаболический синдром (3,1 %) (таблица 2.10.)

Таблица 2.10 – Сравнительная характеристика контрольных групп

Параметры	Первая контрольная	Вторая контрольная
	группа (СГ)	группа (ЗЛ)
	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 30
	<i>n</i> /%	<i>n</i>
Мужчины/женщины	13/20	12/18
Возраст, годы (M±m)	51,5±2,8	47,6,5±2,0
Артериальная гипертензия I степени	4/12,1	–
Железодефицитная анемия	1/3,1	–
Метаболический синдром	1/3,1	–
Суммарный сердечнососудистый риск, по шкале SCORE, % (M±m)	1,8±0,10	1,2±0,07

Индекс суммарного сердечнососудистого риска по шкале SCORE, в первой контрольной группе был достоверно выше, чем во второй контрольной группе в среднем на 33,3 % ( $p < 0,001$ ).

## 2.2. Обоснование и описание инструментальных методов исследований

В работе применен стандартный набор клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. В качестве специальных методов исследования использовали чреспищеводное электрофизиологические исследование сердца, холтеровское суточное мониторирование ЭКГ, определение уровня тиреоидных гормонов.

### 2.2.1. Чреспищеводное электрофизиологические исследование сердца

по сравнению с эндокардиальным (внутрисердечным) ЭФИ является безопасным и доступным методом, обладающим достаточно высокой информативностью и специфичностью, воспроизводимостью результатов [Сулимов В.А. и соавт., 2001]. Нами ЭФИ проводилось в виде чреспищеводной учащающей, частой, сверхчастой и программированной электростимуляции ЛП (ЧпС), по общепринятой методике. Исследование проводили с помощью комплекса «Astrocard» с импульсами, превышающими пороговые значения на 3-5 В, и фиксированной продолжительностью импульса 8–10,0 мс. Амплитуда

эффективной электростимуляции с захватом импульса составила от 10 до 20 В и в среднем  $14,2 \pm 2,4$  В.

Чреспищеводное ЭФИ проводили при синусовом ритме и определяли функцию синусового узла, АВ-проводимости и «аритмогенную готовность» предсердий, а также наличие дополнительных предсердно-желудочковых путей проведения, что позволило оценить эффективность ААТ, РЧА и обоснования показаний к имплантации электрокардиостимулятора. Показатели функции синусового узла – время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ и антеградного АВ-проведения – «точка Венкебаха» определяли с помощью учащающей ЧпС, а эффективные рефрактерные периоды левого предсердия и АВ соединения (ЭРПЛП, ЭРПАВ) – программированной ЧпС.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция в учащающем режиме применяли и для оценки степени коронарного резерва, особенно в случае ложноотрицательной или не доведенной до диагностических критериев пробы с физической нагрузкой. Критериями прекращения теста являлись идентификация признаков индуцированной ишемии миокарда или достижение субмаксимальной частоты электростимулов – максимально 160 имп/мин. Для верификации степени коронарной недостаточности – функционального класса стенокардии, учитывали частотный порог индуцирования ишемии, т.е. максимальную частоту электростимулов, вызывающей ишемическую депрессию сегмента ST не менее чем на 0,2 мВ.

**2.2.2. Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ** использовали для выявления недокументированных на записях стандартной ЭКГ нарушений ритма сердца, в том числе коротких и асимптомных пароксизмов ФП (менее 30 с), эпизодов переходящих синоатриальной и/или АВ-блокад, количественной оценки выявляемых нарушений ритма и определения эффективности и безопасности ААТ [Макаров Л.М., 2003, 2009; Ревешвили А.Ш. и соавт.,

2015]. Длительная непрерывная регистрация ЭКГ также позволяет диагностировать эпизоды безболевой ишемии миокарда, суммарную продолжительность ишемии миокарда. С этой целью использовали систему «Astrocard» («Медитек», Россия) и стандартное расположение электродов на грудной клетке, модифицирующее грудные отведения  $V_2$ ,  $V_5$  и AVF.

Телемониторинг ЭКГ, выполняемый в стационаре в пределах кардиологического отделения, позволяет лечащему врачу в режиме реального времени контролировать ЭКГ и выявлять нарушения ритма и проводимости сердца в течение нескольких часов, регулярно и многократно в период пребывания больного в стационаре. Совокупная продолжительность этих исследований составляла от 24 до 60 ч. Этот метод, в отличие от однократно выполненного суточного мониторинга ЭКГ, имеет более высокую информативность для выявления непродолжительных нарушений сердечного ритма.

**2.2.3. Лабораторные исследования.** Биохимические исследования крови включали: определение уровня тиреоидных гормонов; липидного профиля; гликемии натощак и тест толерантности к глюкозе; содержание электролитов в плазме; протромбиновое время и протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение.

Определение оперативного суммарного кардиоваскулярного риска – индекса EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation), позволяет прогнозировать возникновение рецидивов ФП.

### **2.3. Статистическая обработка результатов**

По результатам исследований была создана компьютерная база данных. Количественная обработка полученных данных проводилась на IBM совместимом компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica версии 6.0 [Боровиков В., 2001; Ланг Т., Сесик М. 2011]. Нормальность (симметричность) распределения наблюдений в выборках определяли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для

сравнения средних показателей в группах в зависимости от нормальности распределения вариационных рядов использовали параметрические или непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента и ненормальном распределении – U-критерия Манна – Уитни или Вилькоксона.

Сравнение качественных (бинарных) признаков в группах с целью определения влияния признака на событие осуществлялось в виде таблицы «2×2» и с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  с поправкой по Йетсу. Также определяли сопряженность (причинно-следственные связи) зависимых и независимых переменных путем однофакторного корреляционного анализа в зависимости от вида распределения – корреляция по Пирсону или ранговая корреляция Спирмена. Количественные признаки были представлены в виде средней арифметической (M) и отклонения от средней арифметической (m).

### **Глава 3. ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

В настоящее время известно, что ведущее место в структуре причин возникновения фибрилляции предсердий занимает гипертиреоз [Бабенко А. Ю. и соавт. 2011, 2012, 2013; Фоякин А.В., 2016; Asvold B.O. et al., 2007; Acharya S.H. et al., 2008; Beck-Peccoz P. et al., 2009; Cho N.H. et al., 2010].

Внедрение в клиническую практику иммунохимических методов диагностики тиреоидных гормонов позволило выявить скрытые формы гипертиреоза [Бабенко А. Ю. и соавт., 2013; Фоякин А.В., 2016; Beck-Peccoz P. et al. 2009]. В ряде исследований установлено, что субклинический гипертиреоз является одним из факторов риска развития ФП [Фоякин А.В., 2016; Brennan M.D. et al., 2006, Benhadi N. et al., 2009; Lee M.W. et al., 2014; Cho E. et al., 2014].

В то же время комплексных исследований структуры и функции щитовидной железы у больных с субклиническим гипертиреозом, фибрилляцией предсердий, при сочетании ФП с субклиническим гипертиреозом мы не встретили.

В связи с этим в данной главе диссертационной работы проведено изучение тиреоидного статуса у больных с субклиническим гипертиреозом, фибрилляцией предсердий при стабильной стенокардии напряжения ПФК (ФПССН) и при сочетании субклинического гипертиреоза с фибрилляцией предсердий при стабильной стенокардии напряжения ПФК (ФПССНСГ).

#### **3.1. Тиреоидный статус у больных с субклиническим гипертиреозом**

Дисфункция щитовидной железы чаще всего имеет прогрессирующее течение [Бабенко А.Ю. и соавт., 2013; Clementi M. et al., 2010]. При этом клинические проявления могут иметь манифестный или скрытый характер

[Бабенко А.Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013; Grodski S., 2007; Diez J.J., 2009; Clementi M. et al., 2010; Filipsson Nystrom H. et al., 2010].

Независимо от выраженности клинических проявлений основным методом диагностики нарушений функции щитовидной железы является оценка уровня тиреотропного гормона, трийодтиронина (Т<sub>3</sub>св) и тироксина (Т<sub>4</sub>св) в сыворотке крови [Фонякин А.В., 2016; Conen D. et al., 2007; Ezon I. et al., 2007; Demir T. et al., 2009).

К настоящему времени накоплен достаточно большой объем данных по субклиническому гипотиреозу, тогда как как субклинический гипертиреоз относительно мало изучен.

С учетом изложенного в данном разделе диссертационного исследования проведена сравнительная оценка объема щитовидной железы и уровня тиреоидных гормонов у больных с субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц. Результаты исследования представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Объем щитовидной железы и уровень тиреоидных гормонов у больных с субклиническим гипертиреозом (СГ) и здоровых лиц (ЗЛ)

Показатели	РД	СГ			ЗЛ		
		n	%	M±m	n	%	M±m
		1			2		
ОЩЖЖ, мл	<18	18	54,5	14,6±0,85.	16	53,3	13,8±0,81 p <sub>1-2</sub> =0,492
ОЩЖМ, мл	<25	15	45,5	19,8±1,20	14	46,7	18,1±1,20 p <sub>1-2</sub> =0,339
ТТГСГ, мЕД/л ТТГЗЛ, мЕД/л	0,01-0,1 0,23-3,4	33	100	0,067±0,003	30	100	1,52±1,52 p <sub>1-2</sub> < <b>0,001</b>
Т <sub>4</sub> св, пмоль/л	11-26	33	100	19,6±1,15	30	100	18,2±1,12 p <sub>1-2</sub> =0,372
Т <sub>4</sub> сввд, пмоль/л	18,5-26	22	67	19,8±1,40	16	53,3	20,4±1,70 p <sub>1-2</sub> =0,695
Т <sub>4</sub> свнд, пмоль/л	11,8-18,4	11	33	13,7±1,33	14	46,7	13,4±1,18 p <sub>1-2</sub> =0,738
Т <sub>3</sub> св, пмоль/л	2,6-6,3	33	100	4,03±0,22	30	100	4,36±0,25 p <sub>1-2</sub> =0,337
Т <sub>3</sub> сввд, пмоль/л	4,5-6,3	20	60,6	5,61±0,39	18	60,0	5,74±0,42 p <sub>1-2</sub> =0,414
Т <sub>3</sub> свнд, пмоль/л	2,6-4,4	13	39,4	3,53±0,29	12	40,0	3,48±0,31 p <sub>1-2</sub> =0,764

Результаты УЗИ щитовидной железы выявили недостоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение объема щитовидной железы у больных с субклиническим гипертиреозом у женщин на 5,5 % ( $p = 0,492$ ), у мужчин на 8,6 % ( $p = 0,339$ ) (таблица 3.1).

Анализ проведенных исследований показал (таблица 3.1), что средняя арифметическая величина и референсный диапазон ТТГ у больных с субклиническим гипертиреозом ( $0,067 \pm 0,003$  мЕД/л, 0,01–0,1 мЕД/л) по сравнению со здоровыми лицами ( $1,52 \pm 1,52$  мЕД/л, 0,23–3,4 мЕД/л) достоверно ( $p < 0,001$ ) выходит за пределы эутиреоидных значений.

Исследование средней концентрации и реферсного диапазона  $T_4$ св у больных с субклиническим гипертиреозом ( $19,6 \pm 1,15$  пмоль/л, 11–26 пмоль/л) и здоровых лиц ( $18,2 \pm 1,12$  пмоль/л, 11–26 пмоль/л) указывали на отсутствие существенных отличий ( $p = 0,695$ ). Такая же тенденция выявлена при анализе средней концентрации и референсного диапазона  $T_3$ св.

На наш взгляд, особый интерес представляет распределение больных с субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц в зависимости от верхнего и нижнего референсного диапазона свободного  $T_4$ св и  $T_3$ св ( $T_4$ сввд,  $T_4$ свнд,  $T_3$ сввд,  $T_3$ свнд) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Распределение больных с субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц в зависимости от верхнего и нижнего референсного диапазона свободного  $T_4$ св и  $T_3$ св ( $T_4$ сввд,  $T_4$ свнд,  $T_3$ сввд,  $T_3$ свнд)

Показатели	РД	СГ			ЗЛ			$\chi^2$
		<i>n</i>	%	$M \pm m$	<i>n</i>	%	$M \pm m$	
		1			2			
$T_4$ сввд, пмоль/л	18,5–26	22	67	$19,8 \pm 1,40$	16	53,3	$20,4 \pm 1,70$	$\chi^2_{n1-2} = 0,68$ $p_{n1-2} = 0,411$
$T_4$ свнд, пмоль/л	11,8–18,4	11	33	$13,7 \pm 1,33$	14	46,7	$13,4 \pm 1,18$	$\chi^2_{\%1-2} = 3,52$ $p_{\%1-2} = 0,0606$
$T_3$ сввд, пмоль/л	4,5–6,3	20	60,6	$5,61 \pm 0,39$	18	60,0	$5,74 \pm 0,42$	$\chi^2_{n1-2} = 0,004$ $p_{n1-2} = 0,8347$
$T_3$ свнд, пмоль/л	2,6–4,4	13	39,4	$3,53 \pm 0,29$	12	40,0	$3,48 \pm 0,31$	$\chi^2_{\%1-2} = 0,00$ $p_{\%1-2} = 1,000$

При анализе  $T_4$ св (таблица 3.2) установлено, что у 22 (67,0 %) больных с субклиническим гипертиреозом и у 16 (53,3 %) здоровых лиц средняя арифметическая величина и референсный диапазон находятся на уровне верхних значений, а у 11 (33,0 %) и 14 (46,7 %) – на уровне нижних ( $\chi^2_n = 0,687$ ,  $p_n = 0,4108$ ;  $\chi^2_{\%} = 3,52$ ,  $p_{\%} = 0,0660$ ), соответственно.

Следует подчеркнуть, что здоровые лица с одинаковой частотой распределились на уровне верхнего и нижнего значения референсного диапазона  $T_4$ св и  $T_3$ св (таблица 3.2).

С учетом полученных данных на рисунках 3.1, 3.2 показана регуляция ЧСС у здоровых людей и с субклиническим гипертиреозом с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы. Как видно из рисунка 3.2, у больных с субклиническим гипертиреозом имеются нарушения регуляции сердца, которые являются субстратом для возникновения фибрилляции предсердий.

Таким образом, тиреоидный статус у больных с субклиническим гипертиреозом характеризуется отклонением значения уровня ТТГ ниже референсного диапазона, а отклонение уровня  $T_4$ св и  $T_3$ св происходит в сторону верхнего значения референсного диапазона. Для тиреоидного статуса здоровых людей характерно сбалансированное распределение  $T_4$ св и  $T_3$ св на уровне верхнего и нижнего референсного диапазона.

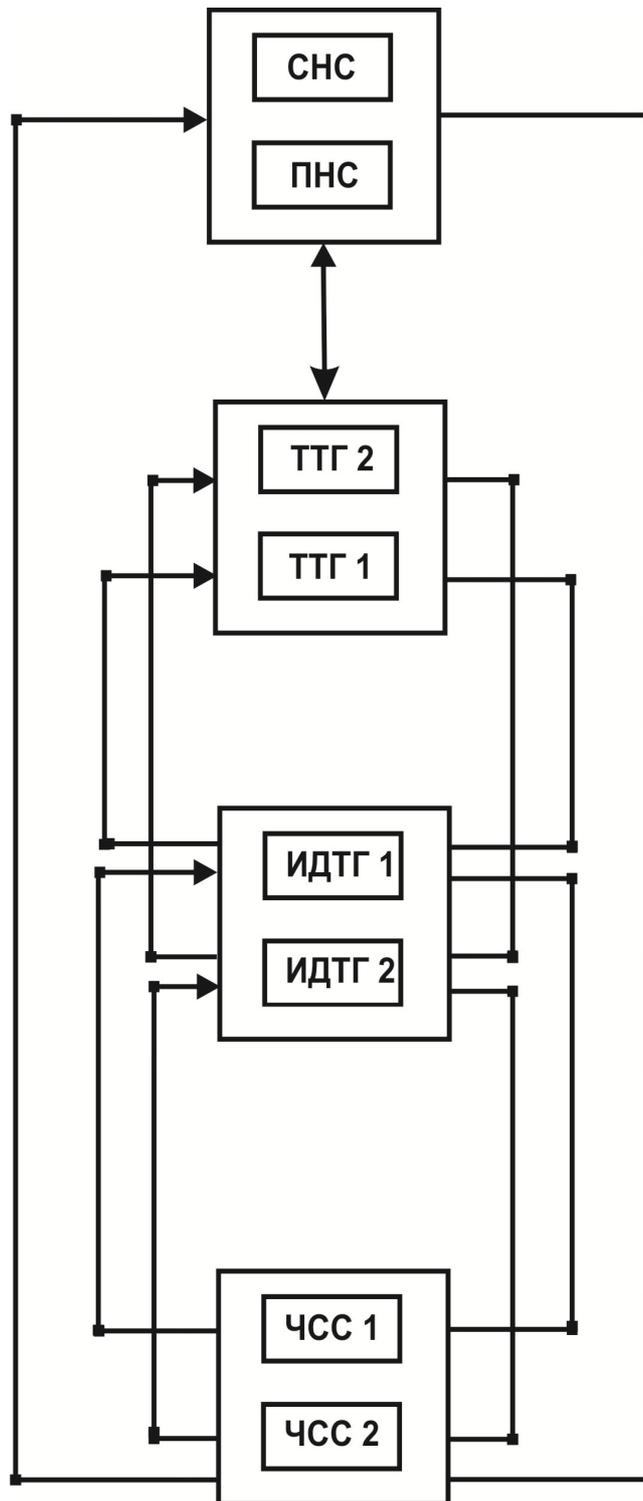


Рисунок 3.1 – Регуляция ЧСС у здоровых людей с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы

Пример регуляции ЧСС у здоровых людей с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы (ВНС) представлен на рисунке. Как видно из рисунка у здоровых людей имеется двухуровневая регуляция ЧСС в зависимости от референсных значений тиреоидных гормонов. При смещении индивидуального диапазона тиреоидных гормонов в сторону верхних референсных значений (ИДТГ 1) происходит увеличение ЧСС

(ЧСС 1). При смещении индивидуального диапазона тиреодных гормонов в сторону нижних референсных значений (ИДТГ 2) происходит уменьшение ЧСС (ЧСС 2). Как видно из рисунка в обоих случаях также принимает участие симпатическая нервная система (СНС) и парасимпатическая нервная система (ПНС).

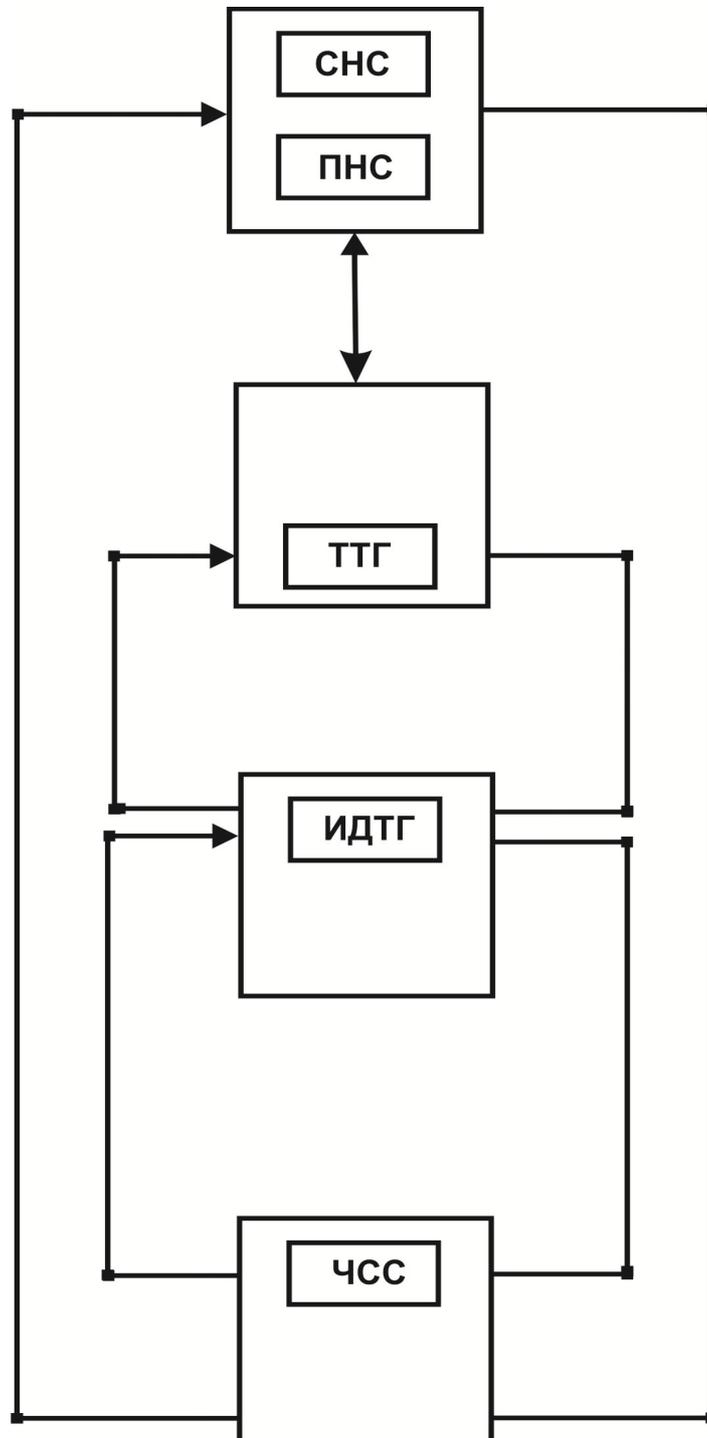


Рисунок 3.2 – Регуляция ЧСС у больных с субклиническим гипертиреозом с участием тиреодных гормонов и вегетативной нервной системы  
Пример регуляции ЧСС у больных с субклиническим гипертиреозом с

участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы (ВНС) представлен на рисунке. Как видно из рисунка у больных с субклиническим гипертиреозом имеется одноуровневая регуляция ЧСС в связи со смещением референсного значения тиреоидных гормонов в сторону верхних границ нормы. При смещении индивидуального диапазона тиреоидных гормонов в сторону верхних референсных значений (ИДТГ) происходит увеличение ЧСС. При смещении индивидуального диапазона тиреоидных гормонов в сторону нижних референсных значений (ИДТГ 2) происходит уменьшение ЧСС (ЧСС 2). Как видно из рисунка при смещении уровня тиреоидных гормонов в сторону верхнего референсного значения симпатическая нервная система (СНС) и парасимпатическая нервная система (ПНС) сохраняют свое влияние.

### **3.2. Тиреоидный статус у больных с фибрилляцией предсердий при стабильной стенокардии напряжения**

Актуальность проблемы ФП обусловлена прежде всего неуклонным ростом этой аритмии во всем мире [Люсов В. А., Колпаков Е. В., 2009; Сулимов В. А. и соавт., 2012; Фонякин А.В., 2016; Gianoukakis A. G. et al., 2009]. Во многих случаях ФП возникает у больных с дисфункцией щитовидной железы [Фонякин А.В., 2016; Higgins J.P., Green S. 2008; Tuggle C.T. et al., 2008; Gatto F. et al., 2010; Lee H.S., Min H., 2011]. Вместе с тем остается неизученным тиреоидный статус у больных с ФП без патологии щитовидной железы. В этой связи оценка тиреоидного статуса у больных с ФП при стабильной стенокардии напряжения II ФК (ФПССНIIФК) без нарушения функции щитовидной железы представляется весьма актуальной.

С учетом изложенного в данном разделе работы проводилось изучение у больных ФПССНIIФК структуры и функции щитовидной железы с разработкой критериальных показателей тиреоидного статуса.

Результаты исследования представлены в таблице 3.3.

Исследования показали, что у больных со ССНIIФК и бессимптомной, симптомной ФП и у здоровых лиц объем щитовидной железы, уровень ТТГ и тиреоидных гормонов ( $T_4$ св,  $T_3$ св) достоверно ( $p > 0,05$ ) не отличаются (таблица 3.3).

Однако при детальном анализе распределения больных с бессимптомной ФП, симптомной ФП и здоровых лиц в зависимости от верхнего и нижнего референсного диапазона  $T_4$ св и  $T_3$ св нами выявлены достоверные различия (таблица 3.4).

Таблица 3.3 – Объем ЩЖ и уровень тиреоидных гормонов у больных с бессимптомной ФП при ССНПФК (БСФПССНПФК), симптомной ФП при ССНПФК (СФПССНПФК) и у здоровых лиц

Показатели	РД	n	БСФПССН ПФК		M±m	n	СФПССН ПФК		M±m	n	ЗЛ		M±m
			%				%				%		
			1	2			1	2			3		
ОЩЖЖ, мл	<18	19	55,9		13,5±0,77	17	53,1		14,3±0,81 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,487	16	53,3	13,8±0,8 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,702 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,615	
ОЩЖМ, мл	<25	15	44,1		18,8±1,1	15	46,9		19,2±1,2 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,684	14	46,7	18,1±1,1 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,606 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,492	
ТТГ, мЕД/л	0,23–3,4	34	100		1,67±0,09	32	100		1,75±0,11 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,555	30	100	1,52±0,08 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,241 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,091	
Т <sub>4</sub> св, пмоль/л	11–26	34	100		17,7±1,02	32	100		20,3±1,2 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,098	30	100	18,1±1,12 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,702 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,183	
Т <sub>4</sub> сввд, пмоль/л	18,5–26	8	23,5		20,1±2,4	26	81,3		22,1±1,5 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,495	16	53,3	20,4±1,7 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,762 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,467	
Т <sub>4</sub> свнд, пмоль/л	11–18,4	26	76,5		14,2±0,9	6	18,8		13,9±1,9 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,756	14	46,7	13,4±1,18 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,573 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,704	
Т <sub>3</sub> св, пмоль/л	2,6–6,3	34	100		4,4±0,22	32	100		4,2±0,24 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,574	30	100	4,36±0,25 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,817 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,571	
Т <sub>3</sub> сввд, пмоль/л	4,5–6,3	7	20,6		5,3±0,66	25	78,1		5,4±0,35 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,769	18	60,0	5,74±0,42 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,601 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,557	
Т <sub>3</sub> свнд, пмоль/л	2,6–4,4	27	79,4		3,7±0,2	7	21,9		3,7±0,43 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,796	12	40,0	3,5±0,31 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,534 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,643	

Таблица 3.4 – Распределение больных с симптомной и бессимптомной ФП при ССНПФК и здоровых лиц в зависимости от верхнего и нижнего референсного диапазона свободного Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св (Т<sub>4</sub>сввд, Т<sub>4</sub>свнд, Т<sub>3</sub>сввд, Т<sub>3</sub>свнд)

Показатели	БСФПССН ПФК	СФПССН ПФК	ЗЛ
	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>
	1	2	3
Т <sub>4</sub> сввд, пмоль/л	8/23,5	26/81,3	16/53,3
Т <sub>4</sub> свнд, пмоль/л	26/76,5	6/18,8 $\chi^2_{1-2} = 17,0$ $p_{1-2} = 0,00001$	14/46,7 $\chi^2_{1-3} = 4,84$ $p_{1-3} = 0,0279$ $\chi^2_{2-3} = 4,32$ $p_{2-3} = 0,0377$
Т <sub>3</sub> сввд, пмоль/л	7/20,6	25/78,1	18/60,0
Т <sub>3</sub> свнд, пмоль/л	27/79,4	7/21,9 $\chi^2_{1-2} = 19,7$ $p_{1-2} = 0,00001$	12/40,0 $\chi^2_{1-3} = 8,81$ $p_{1-3} = 0,003$ $\chi^2_{2-3} = 1,62$ $p_{2-3} = 0,2036$

Как видно из полученных данных (таблица 3.4), при БСФПССНПФК Т<sub>4</sub>св находится на верхнем диапазоне у 8 (23,5 %) больных, на нижнем – у 26 (76,5 %), а при симптомной – у 26 (81,3 %) и 6 (18,8 %) ( $\chi^2 = 17,0$ ,  $p = 0,00001$ ) соответственно. Анализ полученных данных также показал достоверные различия при сравнении верхнего и нижнего диапазона Т<sub>4</sub>св у пациентов с бессимптомной ФП при ССНПФК и здоровыми лицами ( $\chi^2 = 4,84$ ,  $p = 0,0279$ ), и у пациентов с симптомной ФП при ССНПФК и здоровыми лицами ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p = 0,0377$ ) (таблица 3.4).

Важно отметить, что верхний и нижний Т<sub>3</sub>св у больных с бессимптомной и симптомной ФП при ССН, здоровых лиц подчинялись закономерности Т<sub>4</sub>св.

В настоящее время не существует единого мнения о механизмах возникновения бессимптомной и симптомной ФП при ССНПФК. На основании полученных данных очевидно, что смещение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св на верхний и нижний диапазон референсного значения может повлиять на клинические проявления ФП. При смещении уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св у пациентов с ФПССНПФК на верхний диапазон референсного значения возникает симптомная ФП, а на

нижний – бессимптомная ФП. Видимо, связующим звеном между ТГ и ФП при ССНПФК является вегетативная нервная система (рисунок 3.3, 3.4).

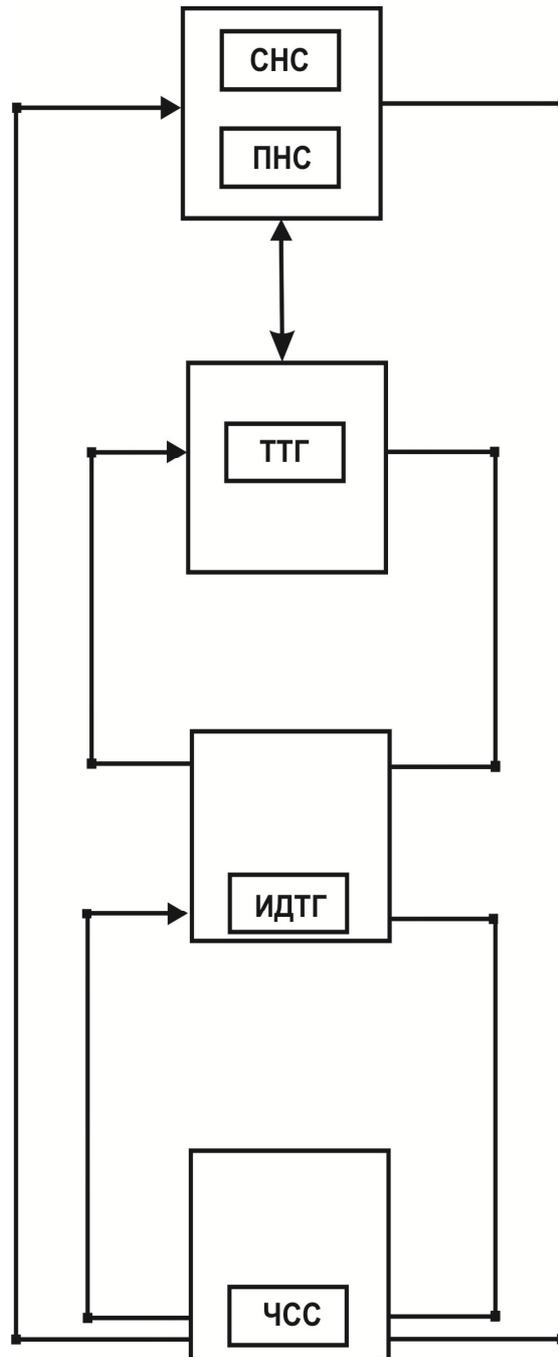


Рисунок 3.3 – Регуляция ЧСС у больных с бессимптомной ФП при ССНПФК с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы

Пример регуляции ЧСС у больных с бессимптомной ФП с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы (ВНС) представлен на рисунке. Как видно из рисунка у больных с бессимптомной ФП имеется одноуровневая регуляция ЧСС в связи со смещением референсного значения тиреоидных гормонов в нижних границах нормы. При смещении

индивидуального диапазона тиреоидных гормонов в сторону нижнего референсного значения (ИДТГ) происходит уменьшение ЧСС. Как видно из рисунка при смещении уровня тиреоидных гормонов в сторону нижнего референсного значения симпатическая нервная система (СНС) и парасимпатическая нервная система (ПНС) сохраняют свое влияние.

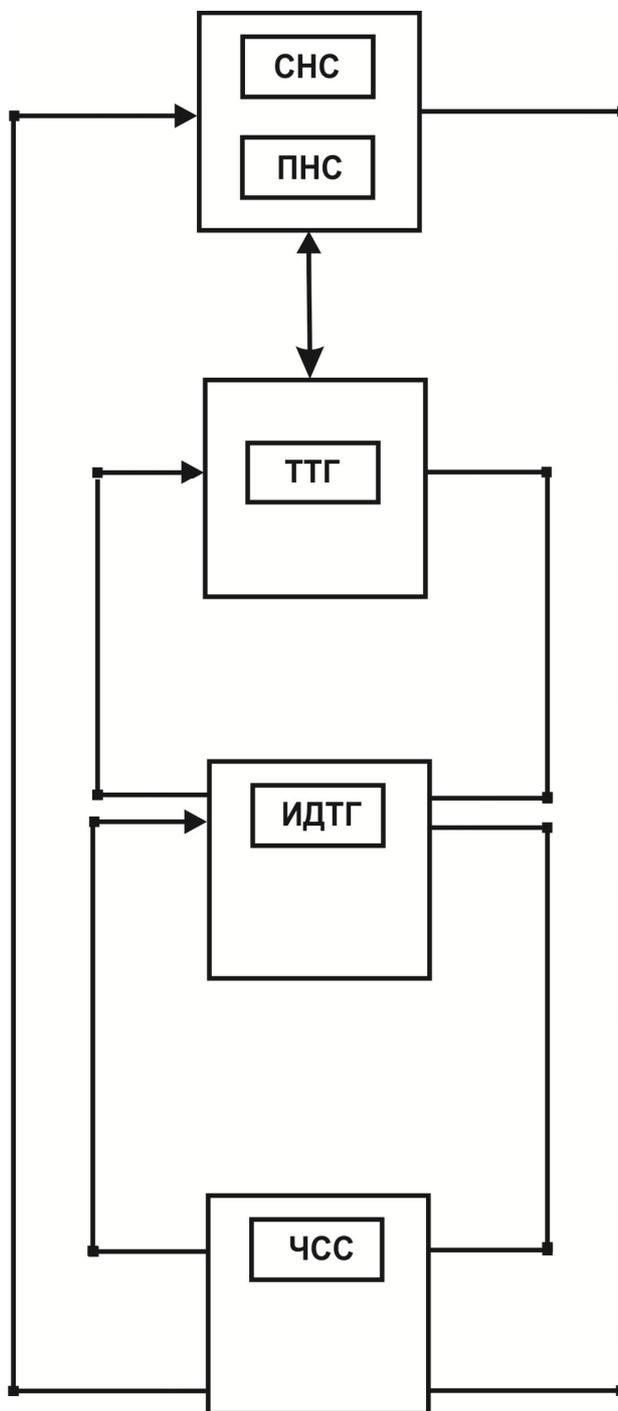


Рисунок 3.4 – Регуляция ЧСС у больных с симптомной ФП при ССНПФКс участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы

Пример регуляции ЧСС у больных с симптомной ФП с участием

тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы (ВНС) представлен на рисунке. Как видно из рисунка у больных с симптомной ФП имеется одноуровневая регуляция ЧСС в связи со смещением референсного значения тиреоидных гормонов в сторону верхних границ нормы. При смещении индивидуального диапазона тиреоидных гормонов в сторону верхнего референсного значения (ИДТГ) происходит увеличение ЧСС. Как видно из рисунка при смещении уровня тиреоидных гормонов в сторону нижнего референсного значения симпатическая нервная система (СНС) и парасимпатическая нервная система (ПНС) сохраняют свое влияние.

Таким образом, тиреоидный статус у больных с бессимптомной фибрилляцией предсердий при ССНПФК характеризуется отклонением уровня  $T_4$ св и  $T_3$ св в сторону нижнего значения референсного диапазона, при симптомной ФП – в сторону верхнего значения референсного диапазона. У больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий объем щитовидной железы и ТТГ не принимают участия при формировании тиреоидного статуса.

### **3.3. Тиреоидный статус у больных фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом**

По мере прогресса методов диагностики субклинического гипертиреоза открываются все новые аспекты этой проблемы, и они, как и прежде, далеки от разрешения [Бабенко А.Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013; Фонякин А.В., 2016; Kane R.L. et al., 2004; Ittermann T. et al., 2010; Jung M.J., Kwon S.K., 2014].

Фибрилляция предсердий по-прежнему занимает одно из ведущих место в структуре сердечнососудистой заболеваемости и смертности [Фонякин А.В., 2016; Kearney K.A. et al., 2014]. Фибрилляция предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения IIФК с субклиническим гипертиреозом (ФПССНПФКСГ) не является редкостью [Бабенко А.Ю.и соавт., 2011, 2012, 2013; Kuijpers J.L. et al., 1998; Laurberg P. et al., 2005; Lee M.W. et al., 2014].

Поэтому ранняя диагностика ФПССНПФКСГ и предупреждение клинически выраженных форм является насущной задачей современной медицины.

С учетом изложенного в данном разделе диссертационной работы проводилась оценка тиреоидного статуса у больных ФПССНПФКСГ.

Результаты исследования представлены на рисунке 3.5 и в таблице 3.5.

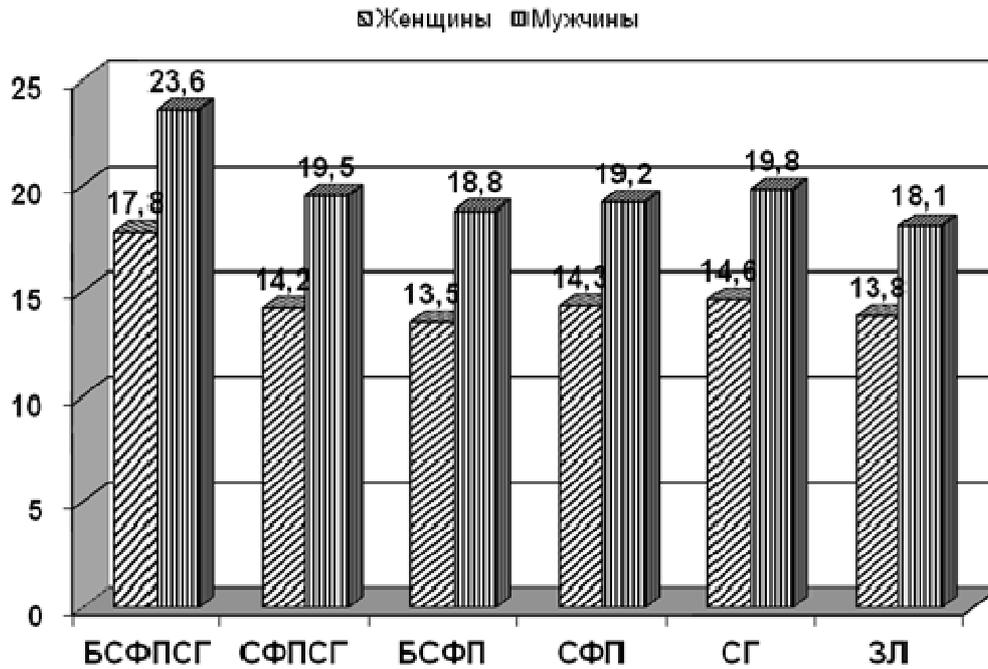


Рисунок 3.5 – Объем ЩЖ у больных бессимптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (БСФПСГ), у больных симптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (СФПСГ), бессимптомной ФП на фоне ССНПФК (БСФП), симптомной ФП на фоне ССНПФК (СФП), субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц

В результате анализа полученных данных установлено, что в исследуемых категориях больных объем ЩЖ не выходит за рамки нормальных референсных значений (таблица 3.5, рисунок 3.5).

В то же время необходимо отметить, что объем ЩЖ у женщин и мужчин при БСФПСГ был больше, чем при СФПСГ ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,013$ ), БСФП ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,008$ ), СФП ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,011$ ), субклиническом гипертиреозе ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,028$ ) и здоровых лиц ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,005$ ) (рисунок 3.5, таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Объем ЩЖ и уровень тиреоидных гормонов у больных с ФПССНПФКSG, ФПССНПФК, субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц

Показатели РД	$\frac{n}{\%}$	БСФПССН ПФКSG		СФПССН ПФКSG		БСФПССН ПФК		СФПССН ПФК		СГ		ЗЛ							
		$\frac{n}{\%}$	M±m	$\frac{n}{\%}$	M±m	$\frac{n}{\%}$	M±m	$\frac{n}{\%}$	M±m	$\frac{n}{\%}$	M±m	$\frac{n}{\%}$	M±m						
														1	2	3	4	5	6
Объем ЩЖ у женщин, мл <18	$\frac{20}{52,6}$	17,8±0,91	$\frac{19}{54,3}$	14,2±0,78 $p_{1-2} = \mathbf{0,008}$	$\frac{19}{55,9}$	13,5±0,77 $p_{1-3} = \mathbf{0,002}$ $p_{2-3} = 0,527$	$\frac{17}{53,1}$	14,3±0,81 $p_{1-4} = \mathbf{0,009}$ $p_{2-4} = 0,788$ $p_{3-4} = 0,487$	$\frac{18}{54,5}$	14,6±0,85 $p_{1-5} = \mathbf{0,01}$ $p_{2-5} = 0,684$ $p_{3-5} = 0,359,$ $p_{4-5} = 0,709$	16 53,3	13,8±0,8 $p_{1-6} = \mathbf{0,006}$ $p_{2-6} = 0,635,$ $p_{3-6} = 0,702$ $p_{4-6} = 0,615,$ $p_{5-6} = 0,492$							
Объем ЩЖ у мужчин, мл <25	$\frac{18}{47,4}$	23,6±1,2	$\frac{16}{45,7}$	19,5±1,1 $p_{1-2} = \mathbf{0,013}$	$\frac{15}{44,1}$	18,8±1,1 $p_{1-3} = \mathbf{0,008}$ $p_{2-3} = 0,606$	$\frac{15}{46,9}$	19,2±1,2 $p_{1-4} = \mathbf{0,011}$ $p_{2-4} = 0,734$ $p_{3-4} = 0,684$	$\frac{15}{45,5}$	19,8±1,20 $p_{1-5} = \mathbf{0,028}$ $p_{2-5} = 0,731$ $p_{3-5} =$ 0,527, $p_{4-5} =$ 0,655	14 46,7	18,1±1,1 $p_{1-6} = \mathbf{0,005}$ $p_{2-6} = 0,389,$ $p_{3-6} = 0,606$ $p_{4-6} = 0,492,$ $p_{5-6} = 0,339$							
ТТГ, МЕДл 0,23-3,4	$\frac{38}{100}$	0,082±0,005	$\frac{35}{100}$	0,045±0,003 $p_{1-2} < \mathbf{0,001}$	$\frac{34}{100}$	1,67±0,09 $p_{1-3} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} < \mathbf{0,001}$	$\frac{32}{100}$	1,75±0,11 $p_{1-4} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-4} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-4} = 0,556$	$\frac{33}{100}$	0,067±0,003 $p_{1-5} = \mathbf{0,008}$ $p_{2-5} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-5} < \mathbf{0,001},$ $p_{4-5} < \mathbf{0,001}$	$\frac{30}{100}$	1,52±0,08 $p_{1-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-6} < \mathbf{0,001},$ $p_{3-6} = 0,241$ $p_{4-6} = 0,091,$ $p_{5-6} < \mathbf{0,001}$							
Т <sub>4</sub> св, пмольл 11-26	$\frac{38}{100}$	18,5±0,98	$\frac{35}{100}$	19,1±1,08 $p_{1-2} = 0,632$	$\frac{34}{100}$	17,7±1,02 $p_{1-3} = 0,554$ $p_{2-3} = 0,371$	$\frac{32}{100}$	20,3±1,2 $p_{1-4} = 0,260$ $p_{2-4} = 0,468$ $p_{3-4} = 0,098$	$\frac{33}{100}$	19,6±1,15 $p_{1-5} = 0,475$ $p_{2-5} = 0,678$ $p_{3-5} = 0,223,$ $p_{4-5} = 0,625$	$\frac{30}{100}$	18,1±1,12 $p_{1-6} = 0,701$ $p_{2-6} = 0,517,$ $p_{3-6} = 0,702$ $p_{4-6} = 0,183,$ $p_{5-6} = 0,372$							

Окончание таблицы 3.5

Т <sub>4</sub> СВВД, ПМОЛЫЛ 18,5-26	$\frac{10}{26,3}$	21,5±2,3	$\frac{25}{71,4}$	20,1±2,4 $p_{1-2} = 0,616$	$\frac{8}{23,5}$	20,1±2,4 $p_{1-3} = 0,621$ $p_{2-3} = 0,386$	$\frac{26}{81,3}$	22,1±1,5 $p_{1-4} = 0,714$ $p_{2-4} = 691$ $p_{3-4} = 495$	$\frac{22}{67}$	19,8±1,40 $p_{1-5} = 0,667$ $p_{2-5} = 0,159$ $p_{3-5} = 0,759,$ $p_{4-5} = 0,289$	$\frac{16}{53,3}$	20,4±1,7 $p_{1-6} = 0,639$ $p_{2-6} = 0,347,$ $p_{3-6} = 0,716$ $p_{4-6} = 0,467,$ $p_{5-6} = 0,695$
Т <sub>4</sub> СВНД, ПМОЛЫЛ 11-18,4	$\frac{28}{73,7}$	14,8±0,94	$\frac{10}{28,6}$	14,2±0,94 $p_{1-2} = 0,746$	$\frac{26}{76,5}$	14,2±0,9 $p_{1-3} = 0,611$ $p_{2-3} = 0,738$	$\frac{6}{18,8}$	13,9±1,9 $p_{1-4} = 0,619$ $p_{2-4} = 701$ $p_{3-4} = 756$	$\frac{11}{33}$	13,7±1,33 $p_{1-5} = 0,505$ $p_{2-5} = 0,638$ $p_{3-5} = 0,679,$ $p_{4-5} = 0,762$	$\frac{14}{46,7}$	13,4±1,18 $p_{1-6} = 0,384$ $p_{2-6} = 0,560,$ $p_{3-6} = 0,573$ $p_{4-6} = 0,704,$ $p_{5-6} = 0,738$
Т <sub>3</sub> СВ, ПМОЛЫЛ 2,6-6,3	$\frac{38}{100}$	4,42±0,24	$\frac{35}{100}$	4,3±0,26 $p_{1-2} = 0,635$	$\frac{34}{100}$	4,4±0,22 $p_{1-3} = 0,727$ $p_{2-3} = 0,731$	$\frac{32}{100}$	4,2±0,24 $p_{1-4} = 0,479$ $p_{2-4} = 691$ $p_{3-4} = 574$	$\frac{33}{100}$	4,03±0,22 $p_{1-5} = 0,237$ $p_{2-5} = 0,466$ $p_{3-5} = 0,327,$ $p_{4-5} = 0,602$	$\frac{30}{100}$	4,36±0,25 $p_{1-6} = 0,746$ $p_{2-6} = 0,721,$ $p_{3-6} = 0,817$ $p_{4-6} = 0,571,$ $p_{5-6} = 0,337$
Т <sub>3</sub> СВВД, ПМОЛЫЛ 4,5-6,3	$\frac{10}{26,3}$	5,6±0,54	$\frac{27}{77,1}$	5,3±0,37 $p_{1-2} = 0,589$	$\frac{7}{20,6}$	5,3±0,66 $p_{1-3} = 0,692$ $p_{2-3} = 0,768$	$\frac{25}{78,1}$	5,4±0,35 $p_{1-3} = 0,695$ $p_{2-4} = 0,682$ $p_{3-4} = 769$	$\frac{20}{60,6}$	5,61±0,39 $p_{1-5} = 0,809$ $p_{2-5} = 0,526$ $p_{3-5} = 0,669,$ $p_{4-5} = 0,662$	$\frac{18}{60,0}$	5,74±0,42 $p_{1-6} = 0,722$ $p_{2-6} = 0,427,$ $p_{3-6} = 0,601$ $p_{4-6} = 0,557,$ $p_{5-6} = 0,717$
Т <sub>3</sub> СВНД, ПМОЛЫЛ 2,6-4,4	$\frac{28}{73,7}$	3,5±0,25	$\frac{8}{22,9}$	3,6±0,42 $p_{1-2} = 0,768$	$\frac{27}{79,4}$	3,7±0,2 $p_{1-3} = 0,575$ $p_{2-3} = 0,707$	$\frac{7}{21,9}$	3,7±0,43 $p_{1-3} = 0,687$ $p_{2-4} = 0,750$ $p_{3-4} = 795$	$\frac{13}{39,4}$	3,53±0,29 $p_{1-5} = 0,813$ $p_{2-5} = 0,748$ $p_{3-5} = 0,586,$ $p_{4-5} = 0,681$	$\frac{12}{40,0}$	3,5±0,31 $p_{1-6} = 0,753$ $p_{2-6} = 0,709,$ $p_{3-6} = 0,534$ $p_{4-6} = 0,643,$ $p_{5-6} = 0,764$

На основании полученных данных можно сделать вывод, что объем ЩЖ зависит от клинических проявлений аритмии и сопутствующего субклинического гипертиреоза. Максимальный объем ЩЖ наблюдается при сочетании бессимптомной ФП с субклиническим гипертиреозом на фоне стабильной стенокардии напряжения II ФК.

По нашим данным, уровень ТТГ у больных с симптомной и бессимптомной ФП на фоне ССН II ФК находится в рамках референсного диапазона.

Особого внимания заслуживает оценка уровня ТТГ у больных с субклиническим гипертиреозом и при сочетании субклинического гипертиреоза с бессимптомной и симптомной ФП на фоне ССН II ФК (таблица 3.5, рисунок 3.6).

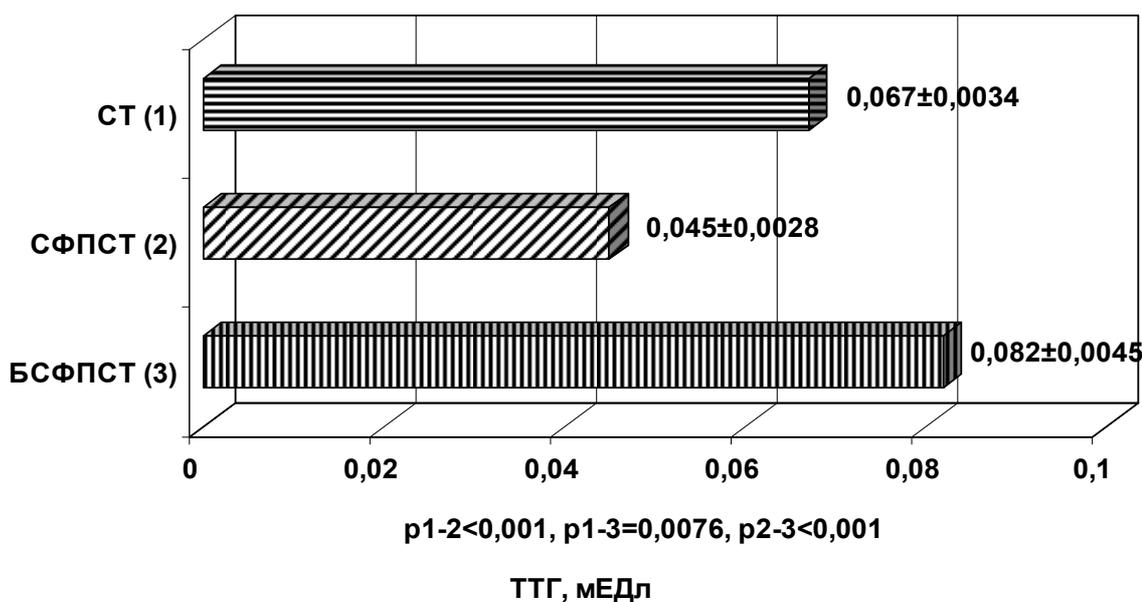


Рисунок 3.6 – Уровень ТТГ у больных бессимптомной ФП на фоне сочетания ССН II ФК с субклиническим гипертиреозом (БСФПССН II ФКСТ), при симптомной ФП на фоне сочетания ССН II ФК с субклиническим гипертиреозом (СФПССН II ФКСТ), субклиническом гипертиреозе

Сравнительный анализ уровня ТТГ при субклиническом гипертиреозе и ФПССН II ФКСТ позволил выявить ряд закономерностей.

Первая закономерность заключается в том, что уровень ТТГ в изучаемых группах больных выходит за рамки референсного диапазона в сторону уменьшения. Вторая закономерность заключается в том, что по сравнению с пациентами с субклиническим гипертиреозом при наложении субклинического гипертиреоза на СФПССНПФК уровень ТТГ отклоняется в сторону уменьшения, а при БСФПССНПФК – увеличения (таблица 3.5, рисунок 3.6).

Как видно из полученных данных (таблица 3.5, рисунок 3.6), при сочетании субклинического гипертиреоза с БСФПССНПФК происходит отклонение уровня ТТГ в сторону увеличения на 18,3 % ( $p = 0,01$ ), а при сочетании субклинического гипертиреоза с СФПССНПФК – в сторону уменьшения на 48,9 % ( $p < 0,001$ ). Кроме того, также установлено, что при сочетании субклинического гипертиреоза с БСФПССНПФК по сравнению сочетания субклинического гипертиреоза с СФПССНПФК происходит отклонение уровня ТТГ в сторону увеличения на 45,1 % ( $p < 0,001$ ).

Для выявления механизмов отклонения уровня ТТГ от референсного диапазона мы провели анализ распределения верхнего и нижнего референсного диапазона свободного  $T_4$ св и  $T_3$ св ( $T_4$ сввд,  $T_4$ свнд,  $T_3$ сввд,  $T_3$ свнд) у больных с ФПССНПФК, субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц (таблица 3.6, рисунки 3.7, 3.8).

Проведенное исследование показало (таблица 3.6, рисунки 3.7, 3.8), что в обследуемых группах в зависимости от уровня  $T_4$ св и  $T_3$ св пациенты находились на разных референсных диапазонах. Здоровые лица сбалансировано распределялись на уровне верхнего и нижнего диапазона. По сравнению со здоровыми лицами пациенты с субклиническим гипертиреозом концентрировались в стороне верхнего референсного диапазона ( $\chi^2 = 0,68$ ,  $p = 0,41$ ), при БСФПССНПФКСГ – в нижнем ( $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,0429$ ), а СФПССНПФКСГ – в верхнем ( $\chi^2 = 1,56$ ,  $p = 0,212$ ), БСФПССНПФК – в нижнем ( $\chi^2 = 4,84$ ,  $p = 0,0279$ ), СФПССНПФК – в верхнем ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p = 0,0377$ ).

Таблица 3.6 – Распределение больных с ФП, субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц в зависимости от верхнего и нижнего референсного диапазона свободного Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св (Т<sub>4</sub>сввд, Т<sub>4</sub>свнд, Т<sub>3</sub>сввд, Т<sub>3</sub>свнд)

Показатели	БСФПССНПФКСГ	СФПССНПФКСГ	БСФПССНПФК	СФПССНПФК	СГ	ЗЛ
	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>	<i>n</i> / <i>%</i>
	1	2	3	4	5	6
Т <sub>4</sub> сввд, пмоль/л	10/26,3	25/71,4	8/23,5	26/81,3	22/67	16/53,3
Т <sub>4</sub> свнд, пмоль/л	28/73,7	10/28,6 $\chi^2_{1-2} = 13,1$ $p_{1-2} = 0,0003$	26/76,5 $\chi^2_{1-3} = 0,00$ $p_{1-3} = 1,00$ $\chi^2_{2-3} = 14,0$ $p_{2-3} = 0,0002$	6/18,8 $\chi^2_{1-4} = 18,8$ $p_{1-4} = 0,00001$ $\chi^2_{2-4} = 0,43$ $p_{2-4} = 0,513$ $\chi^2_{3-4} = 17,0$ $p_{3-4} = 0,00001$	11/33 $\chi^2_{1-5} = 10,0$ $p_{1-5} = 0,0015$ $\chi^2_{2-5} = 0,03$ $p_{2-5} = 0,871$ $\chi^2_{3-5} = 10,9$ $p_{3-5} = 0,001$ $\chi^2_{4-5} = 1,11$ $p_{4-5} = 0,291$	14/46,7 $\chi^2_{1-6} = 4,1$ $p_{1-6} = 0,0429$ $\chi^2_{2-6} = 1,56$ $p_{2-6} = 0,212$ $\chi^2_{3-6} = 4,84$ $p_{3-6} = 0,0279$ $\chi^2_{4-6} = 4,32$ $p_{4-6} = 0,0377$ $\chi^2_{5-6} = 0,68$ $p_{5-6} = 0,411$
Т <sub>3</sub> сввд, пмоль/л	10/26,3	27/77,1	7/20,6	25/78,1	20/60,6	18/60,0
Т <sub>3</sub> свнд, пмоль/л	28/73,7	8/22,9 $\chi^2_{1-2} = 16,85$ $p_{1-2} = 0,00001$	27/79,4 $\chi^2_{1-3} = 0,09$ $p_{1-3} = 0,7692$ $\chi^2_{2-3} = 19,9$ $p_{2-3} = 0,00001$	7/21,9 $\chi^2_{1-4} = 16,7$ $p_{1-4} = 0,00001$ $\chi^2_{2-4} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,8438$ $\chi^2_{3-4} = 19,7$ $p_{3-4} = 0,00001$	13/39,4 $\chi^2_{1-5} = 7,2$ $p_{1-5} = 0,0074$ $\chi^2_{2-5} = 1,47$ $p_{2-5} = 0,2253$ $\chi^2_{3-5} = 9,55$ $p_{3-5} = 0,002$ $\chi^2_{4-5} = 1,6$ $p_{4-5} = 0,207$	12/40,0 $\chi^2_{1-6} = 6,5$ $p_{1-6} = 0,0106$ $\chi^2_{2-6} = 1,5$ $p_{2-6} = 0,2212$ $\chi^2_{3-6} = 8,81$ $p_{3-6} = 0,003$ $\chi^2_{4-6} = 1,62$ $p_{4-6} = 0,2036$ $\chi^2_{5-6} = 0,004$ $p_{5-6} = 0,8347$

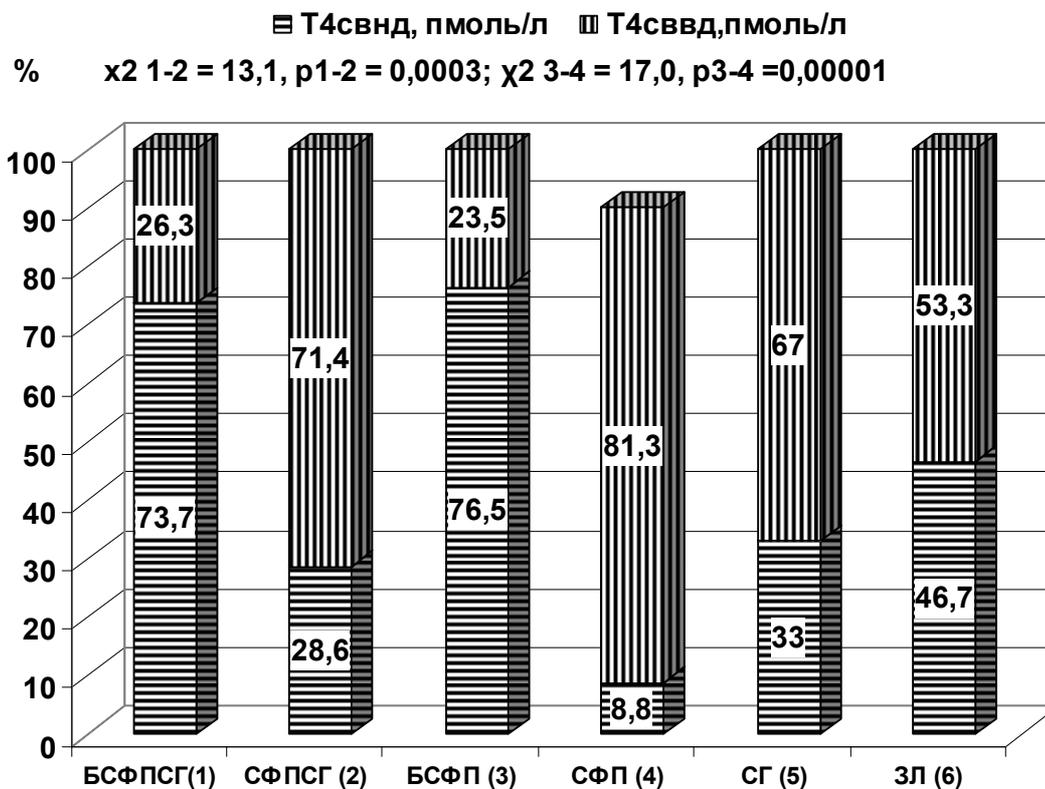


Рисунок 3.7 – Уровень T<sub>4</sub>св у больных с бессимптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (БСФПССНПФКСГ), симптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (СФПССНПФКСГ), бессимптомной ФП на фоне ССНПФК (БСФПССНПФК), симптомной ФП на фоне ССНПФК (СФПССНПФК), субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц

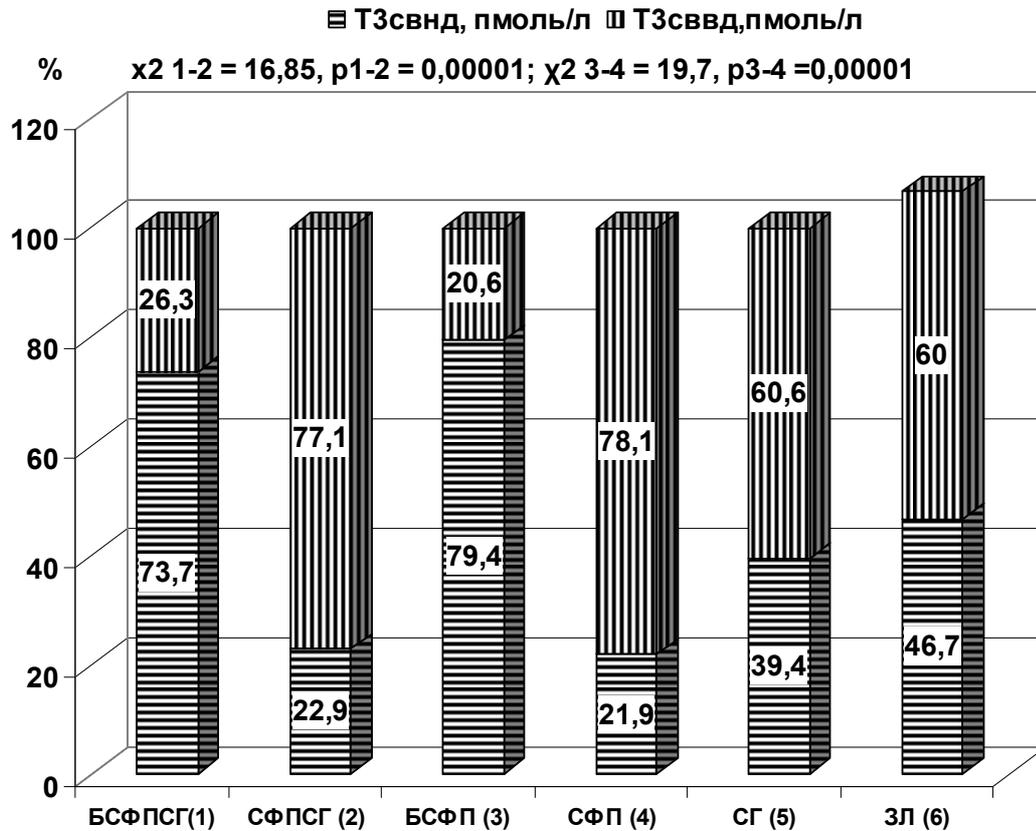


Рисунок 3.8 – Уровень Т<sub>3</sub>св у больных с бессимптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (БСФПССНПФКСГ), симптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (СФПССНПФКСГ), бессимптомной ФП на фоне ССНПФК (БСФПССНПФК), симптомной ФП на фоне ССНПФК (СФПССНПФК), субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц

На рисунках 3.9 и 3.10 представлены нарушения регуляции сердца при БСФПССНПФКСГ и СФПССНПФКСГ с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы.

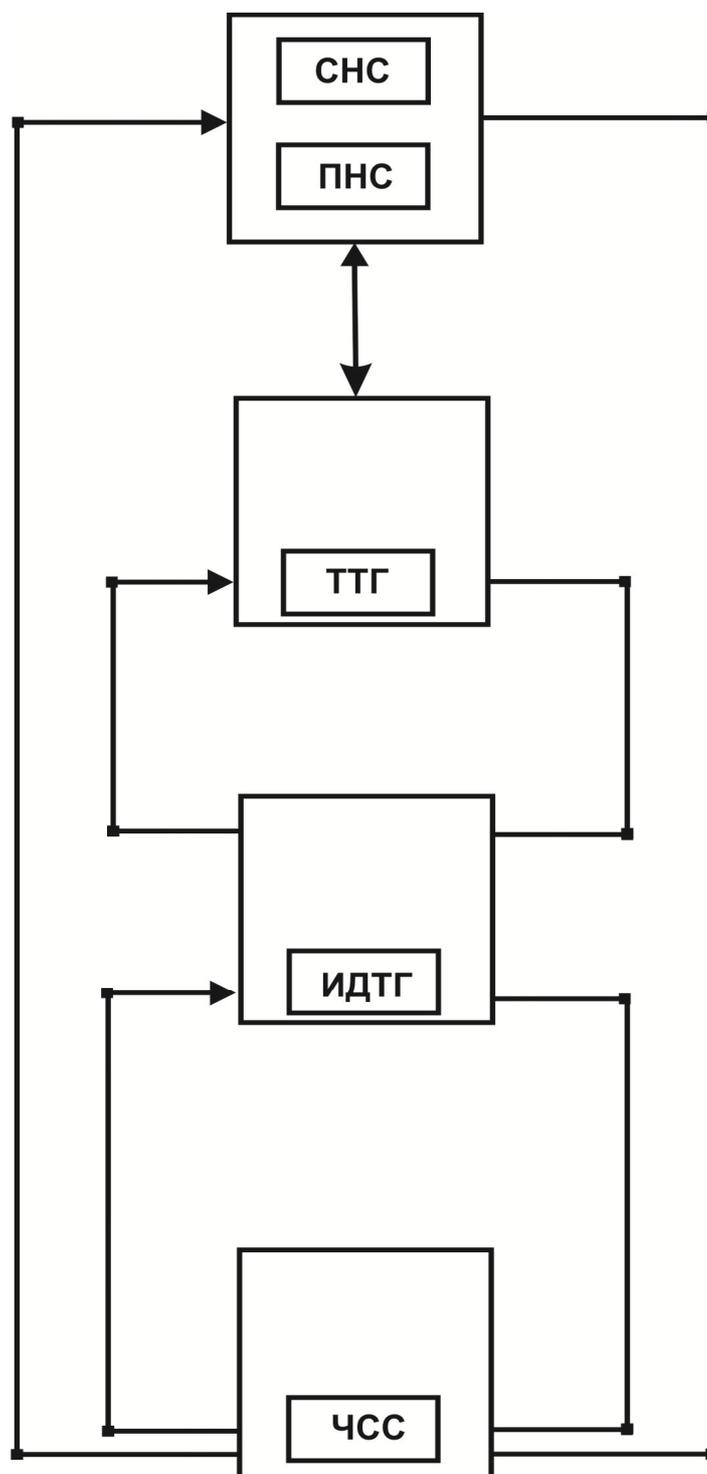


Рисунок 3.9 – Регуляция ЧСС при БСФПССНПФКСТ с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы

Пример регуляции ЧСС при сочетании бессимптомной ФП с субклиническим гипертиреозом с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы (ВНС) представлен на рисунке. Как видно из рисунка при сочетании бессимптомной ФП с субклиническим гипертиреозом имеется одноуровневая регуляция ЧСС в связи со смещением референсного значения тиреоидных гормонов в нижних границах нормы. При смещении индивидуального диапазона тиреоидных

гормонов в сторону нижнего референсного значения (ИДТГ) происходит уменьшение ЧСС. Как видно из рисунка при смещении уровня тиреоидных гормонов в сторону нижнего референсного значения симпатическая нервная система (СНС) и парасимпатическая нервная система (ПНС) сохраняют свое влияние.

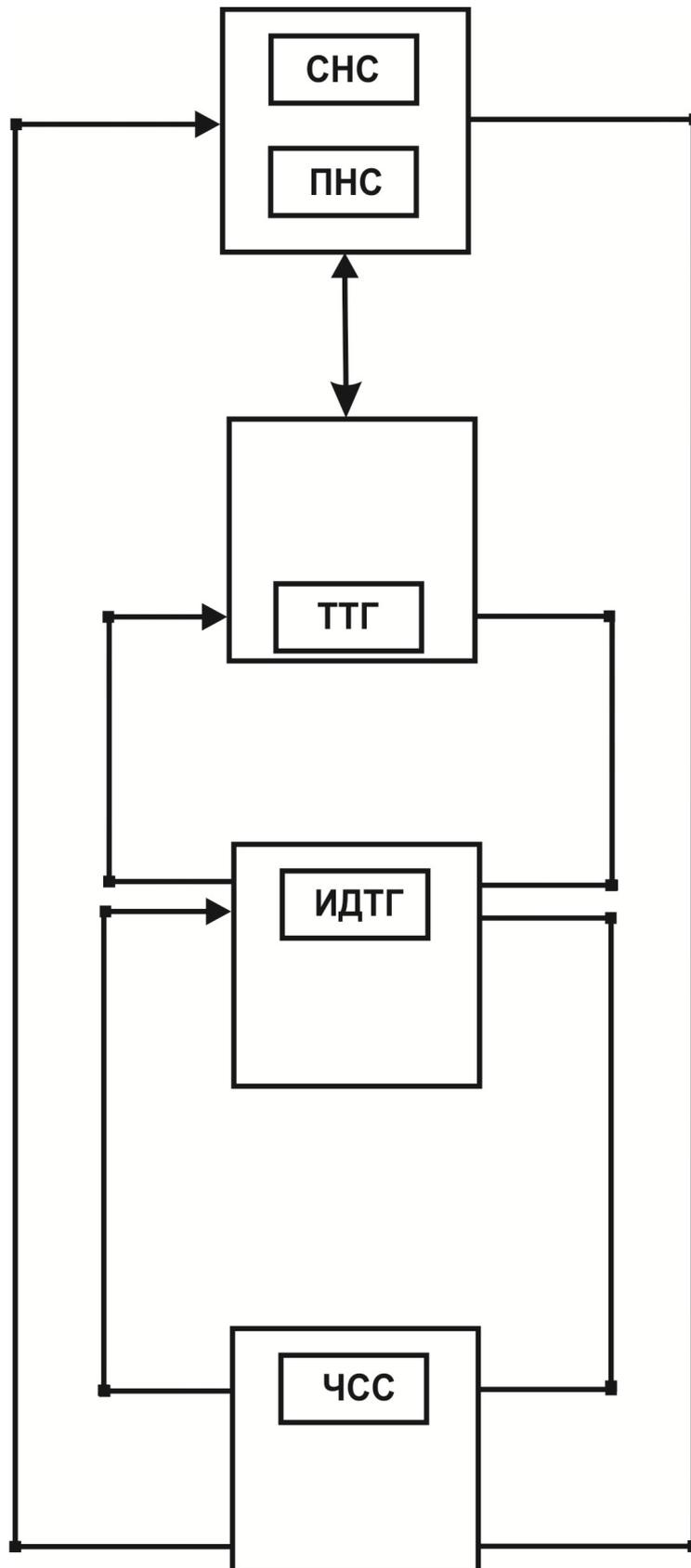


Рисунок 3.10 – Регуляция ЧСС при сочетании СФПССНПФКСГ с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной системы

Пример регуляции ЧСС при сочетании симптомной ФП с субклиническим гипертиреозом с участием тиреоидных гормонов и вегетативной нервной

системы (ВНС) представлен на рисунке. Как видно из рисунка при сочетании симптомной ФП с субклиническим гипертиреозом имеется одноуровневая регуляция ЧСС в связи со смещением референсного значения тиреоидных гормонов в сторону верхних границ нормы. При смещении индивидуального диапазона тиреоидных гормонов в сторону верхнего референсного значения (ИДТГ) происходит увеличение ЧСС. Как видно из рисунка при смещении уровня тиреоидных гормонов в сторону нижнего референсного значения симпатическая нервная система (СНС) и парасимпатическая нервная система (ПНС) сохраняют свое влияние.

Таким образом, у больных со ССНПФК тиреоидный статус при сочетании бессимптомной ФП с субклиническим гипертиреозом характеризуется увеличением объема ЩЖ, незначительным отклонением уровня ТТГ ниже референсного диапазона, отклонением уровня  $T_4$ св и  $T_3$ св в сторону нижнего значения референсного диапазона. В то же время у больных со ССНПФК тиреоидный статус при сочетании симптомной ФН с субклиническим гипертиреозом характеризуется выраженным отклонением уровня ТТГ ниже референсного диапазона, отклонением уровня  $T_4$ св и  $T_3$ св в сторону верхнего значения референсного диапазона.

## **Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА С ЭКГ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Несмотря на то, что клинические проявления гипертиреоза известны давно, природа субклинического гипертиреоза остается во многом загадкой [Бабенко А.Ю. и соавт. 2011, 2012, 2013; Toft A.D., 2001; van der Cammen T.J. et al., 2003; Stan M.N., Bahn R.S., 2010]. Только после внедрения в клиническую практику иммунометрических методов исследования тиреоидного гормона стала развиваться научная концепция субклинического гипертиреоза [Бабенко А.Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013; Holzapfel H.P. et al., 2002; McGill J.F. et al., 2009; Iwen K.A. et al. 2013; Jeon M.J. et al., 2013; Son Y.H. et al., 2014]. Фибрилляция предсердий является одной из актуальных проблем современной медицины. Сочетание фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом не является редкостью [Фонякина А.В., 2016; Porterfield J.R.Jr. et al., 2008; Nikiforov Y. et al., 2010; Liu X.L. et al., 2014; Manuela C. et al., 2014]. В то же время до сих пор остается неясным взаимосвязь тиреоидного статуса с фибрилляцией предсердий. С учетом изложенного нами проведено комплексное исследование взаимосвязи тиреоидного статуса с ЭКГ и ЭФ показателями сердца при субклиническом гипертиреозе, у больных бессимптомной ФП при стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (БСФПССНПФК), у больных симптомной ФП при стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (СФПССНПФК), бессимптомной ФП у пациентов при сочетании со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (БСФПССНПФКСГ) и симптомной ФП у пациентов при сочетании со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (СФПССНПФКСГ).

#### 4.1. Взаимосвязь тиреоидного статусас ЭКГ и Электрофизиологические показателями сердца при субклиническом гипертиреозе

Известно, что субклинический гипертиреоз занимает важное место в развитии патологии сердечнососудистой системы [Бабенко А.Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013; Patel N.N. et al., 2006; Nizri E. et al., 2009; Wiersinga W.M., 2013; Suh S., Lee M.K., 2014]. Во многих исследованиях подтверждена связь между субклиническим гипертиреозом и артериальной гипертензией, нарушениями липидного обмена [ФонякинА.В., 2016; Roth L.M., Talerman A. et al., 2007; Noal S. et al., 2010; Moon J.H. et al., 2014; Parasa M. et al., 2015].

Однако остается неясным вопрос о взаимоотношении между тиреоидным статусом при субклиническом гипертиреозе с ЭКГ и ЭФ-показателями сердца.

С учетом изложенного в данном разделе работы представлены результаты сравнительной оценки ЭКГ и ЭФ-показателей сердца у больных с субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц.

Результаты исследования представлены в таблице 4.1, и на рисунке 4.1.

Таблица 4.1 – ЭКГ и ЭФ-показатели сердца у больных с субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц (M±m)

Показатели	СГ(n = 33)	ЗЛ(n = 30)	p
Средняя суточная ЧСС	79,3±4,7	63,4±3,8	<b>0,008</b>
Средняя дневная ЧСС	83,1±4,9	68,9±4,1	<b>0,028</b>
Средняя ночная ЧСС	76,3±4,5	61,9±3,8	<b>0,015</b>
Максимальная дневная ЧСС	113,6±6,7	109,2±6,7	0,603
Максимальная суточная ЧСС	88,5±5,2	73,9±4,5	<b>0,036</b>
Максимальная ночная ЧСС	72,3±4,3	63,9±3,9	0,153
Минимальная суточная ЧСС	73,4±4,3	60,7±3,7	<b>0,028</b>
Минимальная дневная ЧСС	76,7±4,5	65,3±3,9	0,056
Минимальная ночная ЧСС	65,3±3,8	58,2±3,6	0,181
КВВФСУ, мс	341,7±25,5	348,2±26	0,739
ЭРПАВ, мс	273,1±20,4	278,9±20,8	0,729
ЭРПЛП, мс	216,1±16,2	283,8±21,2	<b>0,019</b>
T BC, имп/мин	171,2±12,8	164,6±12,3	0,648
St1R1 min, мс	152,1±11,4	158,2±11,9	0,648
St2R2 max, мс	227,8±17	220,8±16,5	0,684
St2R2-прирост, мс	34,7±2,6	26,8±2,0	<b>0,026</b>
St2R2 max/St1R1 min	1,498±0,114	1,396±0,11	0,514
St2R2 max/ЭРПАВузла	0,834±0,06	0,792±0,05	0,579

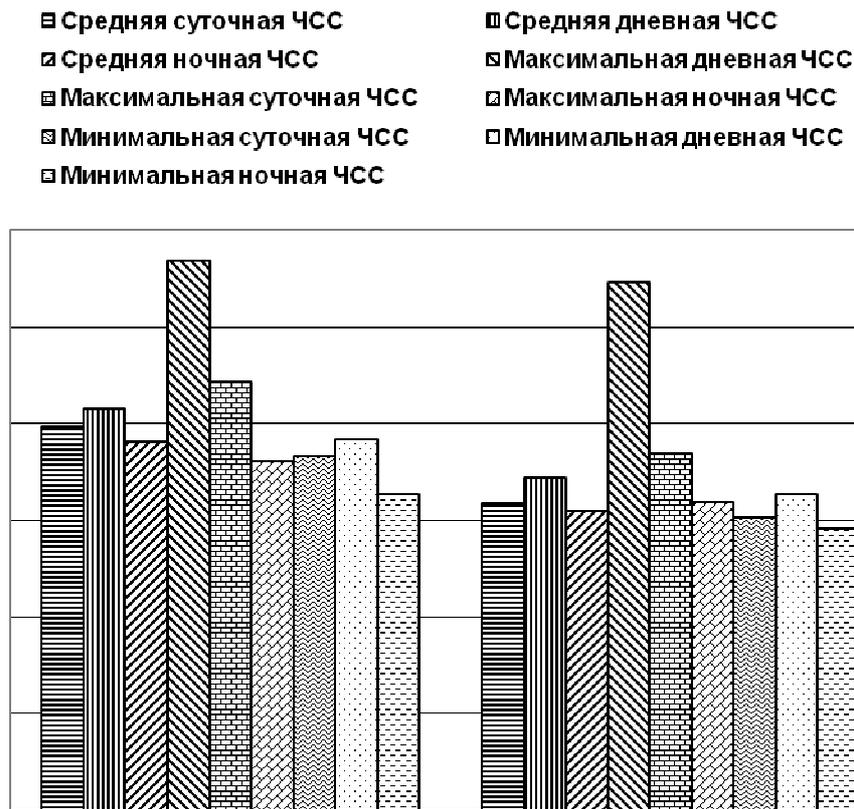


Рисунок 4.1 – Средняя суточная ЧСС, средняя дневная ЧСС, средняя ночная ЧСС, максимальная дневная ЧСС, максимальная суточная ЧСС, максимальная ночная ЧСС, минимальная суточная ЧСС, минимальная дневная ЧСС, минимальная ночная ЧСС при субклиническом гипертиреозе и у здоровых лиц

В результате проведенного исследования установлено, что по сравнению со здоровыми лицами при субклиническом гипертиреозе средняя суточная ЧСС чаще на 20,1 % ( $p = 0,008$ ), средняя дневная ЧСС – на 17,1 % ( $p = 0,028$ ), средняя ночная ЧСС – на 18,9 % ( $p = 0,015$ ), максимальная суточная ЧСС – на 16,5 ( $p = 0,036$ ), минимальная суточная ЧСС – на 17,3 % ( $p = 0,028$ ).

Также выявлено, что по сравнению со здоровыми лицами при субклиническом гипертиреозе ЭРПЛП короче на 31,3 % ( $p = 0,019$ ).

В результате анализа полученных данных выявлено, что наиболее чувствительным показателем, отражающим состояние АВ-проводимости при дисфункции щитовидной железы, является St2R2-прирост.

Установлено, что по сравнению со здоровыми лицами при субклиническом гипертиреозе St2R2-прирост больше на 22,8 % ( $p = 0,026$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что при субклиническом гипертиреозе между уровнем ТТГ, Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост существует связь (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Взаимосвязь ТТГ, Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св с ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост при субклиническом гипертиреозе

Показатели	ТТГ		Т <sub>4</sub> св		Т <sub>3</sub> св	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ЧСС	-0,3495	0,0499	0,4093	0,0199	0,4487	0,009
ЭРПЛП	0,3548	0,0472	-0,4106	0,0189	-0,4493	0,0089
St2R2-прирост	-0,3631	0,0431	0,4186	0,0167	0,4523	0,0081

Как видно из полученных данных, при субклиническом гипертиреозе между уровнем ТТГ и ЭРПЛП ( $r = 0,355$ ,  $p = 0,047$ ) имеется прямая зависимость, ТТГ и ЧСС ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,049$ ), ТТГ и St2R2-прирост ( $r = -0,363$ ,  $p = 0,043$ ) – обратная. В ходе исследования выявлено, что между уровнем Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,019$ ,  $r = 0,448$ ,  $p = 0,009$ ), Т<sub>4</sub>св, Т<sub>3</sub>св и St2R2 прирост ( $r = 0,418$ ,  $p = 0,017$ ,  $r = 0,452$ ,  $p = 0,008$ ) имеется прямая зависимость, а Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЭРПЛП ( $r = -0,410$ ,  $p = 0,019$ ,  $r = -0,449$ ,  $p = 0,009$ ) – обратная.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что у больных с субклиническим гипертиреозом имеется взаимосвязь тиреоидных гормонов с ЭКГ и ЭФ-показателями сердца. Отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону верхнего значения референсного диапазона, уровня ТТГ ниже референсного диапазона вызывает увеличение ЧСС, укорочение ЭРПЛП, дисфункцию АВ-проводения. При субклиническом гипертиреозе формируется тиреоидный статус с факторами риска возникновения ФП. К факторам риска возникновения ФП относится усиление автоматизма синусового узла, укорочение ЭРПЛП.

#### **4.2. Взаимосвязь тиреоидного статуса с ЭКГ и электрофизиологическими показателями сердца у больных бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при стабильной стенокардии напряжения II функционального класса**

Фибрилляция предсердий относится к числу наиболее распространенных заболеваний сердечнососудистой системы. В связи тенденцией к распространению ФП в зонах дефицита йода особую важность приобретает выявление тиреоидных причин возникновения и поддержания аритмии [Бабенко А. Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013; Фонякин А. В., 2016; Schouten B. J. et al., 2011; Taylor P. N. et al., 2014; Son J. I. et al., 2014]. С учетом изложенного в данном разделе работы проводилась оценка взаимосвязи аутиреоидного статуса с ЭКГ и ЭФ-показателями у больных бессимптомной ФП при ССН II ФК (БСФПССНПФК) и у больных симптомной ФП при ССН II ФК (СФПССНПФК).

Результаты исследования представлены в таблице 4.3 и на рисунке 4.3.

Выполненное исследование показало, что по сравнению со здоровыми лицами при СФПССНПФК средняя суточная ЧСС чаще на 19,0 % ( $p = 0,014$ ), средняя дневная ЧСС – на 20,1 % ( $p = 0,007$ ), средняя ночная ЧСС – на 19,4 % ( $p = 0,012$ ), максимальная суточная ЧСС – на 15,3 % ( $p = 0,052$ ), минимальная суточная ЧСС – на 16,2 % ( $p = 0,041$ ). Сравнение ЧСС здоровых лиц с БСФПССНПФК не выявило достоверных различий. При сравнении СФПССНПФК с БСФПССНПФК нами выявлено, что средняя суточная ЧСС чаще на 25,7 % ( $p = 0,003$ ), средняя дневная ЧСС – на 29,2 % ( $p = 0,007$ ), средняя ночная ЧСС – на 25,3 % ( $p = 0,005$ ), максимальная ночная ЧСС – на 18,6 % ( $p = 0,041$ ).

Необходимо заметить, что по сравнению со здоровыми лицами при СФПССНПФК ЭРПЛП короче на 6,7 % ( $p = 0,252$ ), при БСФПССНПФК – на 33,5 % ( $p = 0,012$ ). При сравнении СФПССНПФК с БСФПССНПФК выявлено укорочение ЭРПЛП на 25,1 % ( $p = 0,04$ ). Выявлено, что по сравнению со

здоровыми лицами при БСФПССНПФКSt2R2-прирост больше на 49,1 % % ( $p<0,001$ ), а при СФПССНПФК – на 29,1 % ( $p<0,001$ ).

Таблица 4.3 – ЭКГ и ЭФ-показатели сердца у больных бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК ( $M\pm m$ )

Показатели	БСФПССН II ФК	СФПССН II ФК	ЗЛ	<i>p</i>		
	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 30			
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Средняя суточная ЧСС	62,3±3,6	78,3±4,6	63,4±3,8	<b>0,003</b>	0,729	<b>0,014</b>
Средняя дневная ЧСС	66,7±3,8	86,2±5,1	68,9±4,1	<b>0,007</b>	0,637	<b>0,007</b>
Средняя ночная ЧСС	61,3±3,5	76,8±4,5	61,9±3,8	<b>0,005</b>	0,775	<b>0,012</b>
Максимальная дневная ЧСС	92,7±5,2	106,8±6,3	109,2±6,7	0,088	0,052	0,703
Максимальная суточная ЧСС	77,6±4,4	87,2±5,2	73,9±4,5	0,163	0,541	0,052
Максимальная ночная ЧСС	61,3±3,5	72,7±4,3	63,9±3,9	<b>0,041</b>	0,587	0,134
Минимальная суточная ЧСС	62,8±3,5	72,4±4,3	60,7±3,7	0,086	0,63	<b>0,041</b>
Минимальная дневная ЧСС	63,5±3,6	69,3±4,1	65,3±3,9	0,274	0,665	0,483
Минимальная ночная ЧСС	54,2±3,1	62,7±3,7	58,2±3,6	0,08	0,415	0,399
КВВФСУ, мс	351,6±25	358,8±25,5	348,2±26	0,729	0,786	0,686
ЭРПАВ, мс	275,7±19,6	281,3±20,1	278,9±20,8	0,73	0,774	0,785
ЭРПЛП, мс	212,5±15,1	265,9±18,9	283,8±21,2	<b>0,04</b>	<b>0,012</b>	0,252
T BC, имп/мин	164,4±11,7	169,5±12	164,6±12,3	0,68	0,818	0,689
St1R1 min, мс	130,4±9,3	139,8±9,8	158,2±11,9	0,495	0,081	0,26
St2R2 max, мс	251,3±17,9	239,2±17	220,8±16,5	0,592	0,231	0,457
St2R2-прирост, мс	52,6±3,7	37,8±0,4	26,8±2	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
St2R2 max/St1R1 min	1,927±0,14	1,711±0,12	1,396±0,11	0,176	<b>0,008</b>	0,067
St2R2 max/ЭРПАВузла	0,911±0,06	0,85±0,06	0,792±0,05	0,499	0,176	0,488

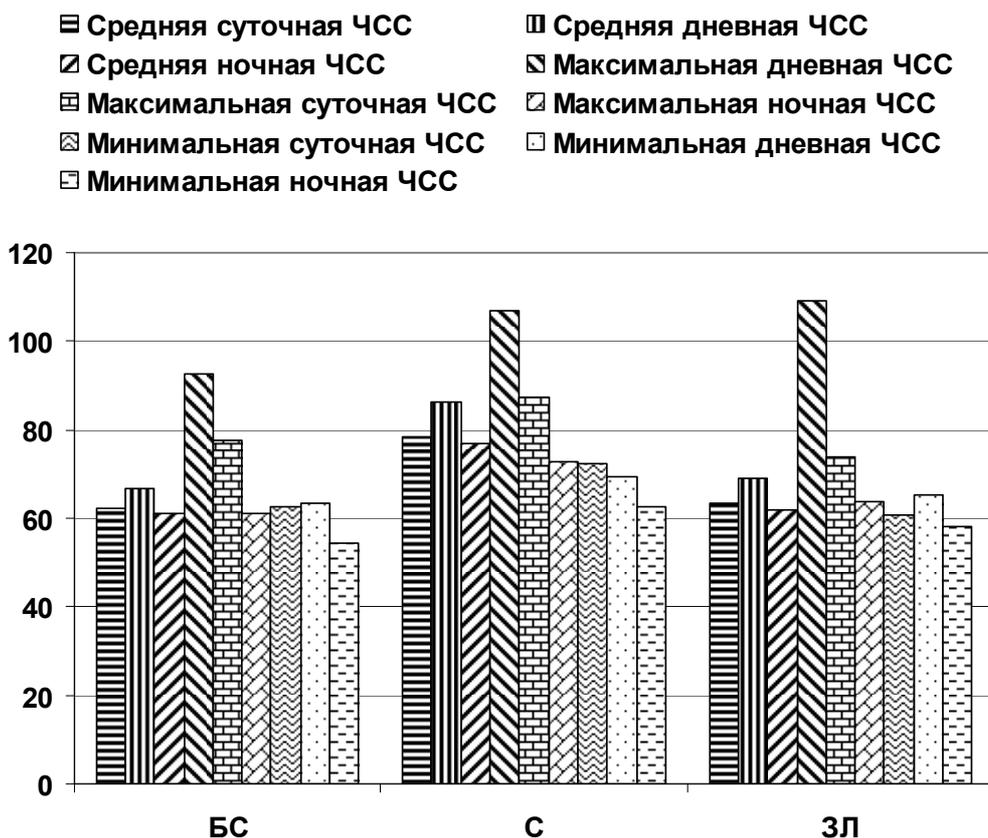


Рисунок 4.3 –Средняя суточная ЧСС, средняя дневная ЧСС, средняя ночная ЧСС, максимальная дневная ЧСС, максимальная суточная ЧСС, максимальная ночная ЧСС, минимальная суточная ЧСС, минимальная дневная ЧСС, минимальная ночная ЧСС при бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК иу здоровых лиц

Исследования показали, что у больных с СФПССНПФК и БСФПССНПФК между уровнем  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост, частотой ПФП, длительностью ПФП при СФПССНПФК и БСФПССНПФК имеется связь (таблица 4.4).

Как видно из таблицы 4.4, у больных с СФПССНПФК и БСФПССНПФК между ТТГ и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост, частотой ПФП, длительностью ПФП связь отсутствует. Между уровнем  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и ЧСС, St2R2-прирост, частотой ПФП, длительностью ПФП имеется прямая связь, а между  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и ЭРПЛП – обратная. Анализ данных также показал, что клинические формы ФП не влияют на направление и степень корреляционной связи.

Таблица 4.4 – Взаимосвязь ТТГ, Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св с ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост, частотой ПФП и длительностью ПФП у больных бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК

Показатели	ТТГ		Т <sub>4</sub> св		Т <sub>3</sub> св	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ЧСС (с)	-0,2940	0,1018	0,4298	0,0199	0,4711	0,0033
ЧСС (б)	-0,2915	0,1042	0,4216	0,0159	0,4622	0,0056
ЭРПЛП (с)	0,2881	0,1073	-0,4311	0,0135	-0,4718	0,0032
ЭРПЛП (б)	0,2957	0,1002	-0,4188	0,0166	-0,4583	0,0066
St2R2 прирост (с)	0,2736	0,1209	0,4395	0,0114	0,4749	0,0024
St2R2 прирост (б)	0,2805	0,1145	0,4353	0,0124	0,4704	0,0035
Частота ПФП (с)	-0,2981	0,0980	0,4283	0,0135	0,4726	0,0032
Частота ПФП (б)	-0,2754	0,1192	0,4178	0,0166	0,4564	0,0066
Длительность ПФП (с)	-0,3057	0,0909	0,4262	0,0114	0,4735	0,0024
Длительность ПФП (б)	-0,2873	0,1081	0,4347	0,0124	0,4658	0,0035

**Примечания:** *с* – симптомная фибрилляция предсердий, *б* – бессимптомная фибрилляция предсердий, *т* – субклинический гипертиреоз.

Таким образом, у больных со ССНIIФК, осложненной ФП, имеется взаимосвязь эутиреоидного статуса с ЭКГ и ЭФ-предикторами возникновения аритмии. У пациентов со ССНIIФК осложненной бессимптомной ФП, отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону нижнего значения референсного диапазона вызывает уменьшение ЧСС, укорочение ЭРПЛП. Тогда как у больных со ССНIIФК, осложненной симптомной ФП, отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону верхнего значения референсного диапазона вызывает увеличение ЧСС, укорочение ЭРПЛП. Вегетативная нервная система формирует клинические варианты ФП, а также является связующим звеном между эутиреоидным статусом и предикторами возникновения ФП.

### 4.3. Взаимосвязь тиреоидного статуса с ЭКГ и электрофизиологические показатели сердца у больных бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом

Часто наблюдается сочетание фибрилляции предсердий и субклинического гипертиреоза [Бабенко А. Ю. и соавт., 2011, 2012, 2013; Noh J.Y. et al., 2009; Wong L.Y., Diamond T.H., 2009; Seckl M.J. et al., 2010; Rotondi M. et al., 2014]. Данное коморбидное состояние отягощает течение ФП и способствует частым осложнениям [Фонякин А.В., 2016; Tan Z.S. et al., 2008; Williams G.R., 2009; Samuels M.H. et al. 2014]. Поэтому поиск взаимосвязи бессимптомной и симптомной ФП с субклиническим гипертиреозом является актуальным. Результаты исследования представлены на рисунке 4.4 и в таблице 4.5.

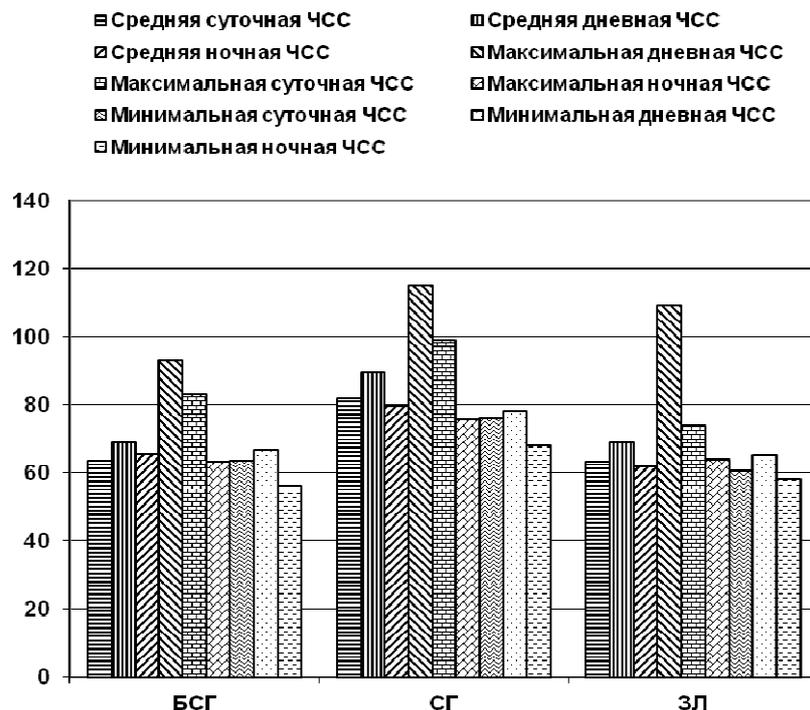


Рисунок 4.4 – Средняя суточная ЧСС, средняя дневная ЧСС, средняя ночная ЧСС, максимальная дневная ЧСС, максимальная суточная ЧСС, максимальная ночная ЧСС, минимальная суточная ЧСС, минимальная дневная ЧСС, минимальная ночная ЧСС при БСФПССНIIФКСГ, при СФПССНIIФКСГ и у здоровых лиц

Таблица 4.5 – ЭКГ и ЭФ-показатели сердца больных бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК, бессимптомной и симптомной ФП при сочетании ССН II ФК с субклиническим гипертиреозом, субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Показатели	БСФПССНIIФКСГ	СФПССНIIФКСГ	БСФПССНIIФК	СФПССНIIФК	СГ	ЗЛ
	$n = 38$	$n = 35$	$n = 34$	$n = 32$	$n = 33$	$n = 30$
	1	2	3	4	5	6
Средняя суточная ЧСС	63,6±3,4	81,8±4,6 $p_{1-2} = \mathbf{0,006}$	62,3±3,6 $p_{1-3} = 0,481$ $p_{2-3} = \mathbf{0,004}$	78,3±4,6 $p_{1-4} = \mathbf{0,011}$ $p_{2-4} = 0,569$ $p_{3-4} = \mathbf{0,003}$	79,3±4,7 $p_{1-5} = \mathbf{0,005}$ $p_{2-5} = 0,646$ $p_{3-5} = \mathbf{0,009}$ $p_{4-5} = 0,757$	63,4±3,8 $p_{1-6} = 0,813$ $p_{2-6} = \mathbf{0,007}$ $p_{3-6} = 0,729$ $p_{4-6} = \mathbf{0,014}$ $p_{5-6} = \mathbf{0,008}$
Средняя дневная ЧСС	68,9±3,8	89,6±5,1 $p_{1-2} = \mathbf{0,005}$	66,7±3,8 $p_{1-3} = 0,63$ $p_{2-3} = \mathbf{0,001}$	86,2±5,1 $p_{1-4} = \mathbf{0,005}$ $p_{2-4} = 0,6$ $p_{3-4} = \mathbf{0,007}$	83,1±4,9 $p_{1-5} = \mathbf{0,023}$ $p_{2-5} = 0,379$ $p_{3-5} = \mathbf{0,007}$ $p_{4-5} = 0,617$	68,9±4,1 $p_{1-6} = 0,637$ $p_{2-6} = \mathbf{0,002}$ $p_{3-6} = 0,637$ $p_{4-6} = \mathbf{0,007}$ $p_{5-6} = \mathbf{0,028}$
Средняя ночная ЧСС	65,4±3,5	79,7±4,5 $p_{1-2} = \mathbf{0,013}$	61,3±3,5 $p_{1-3} = 0,425$ $p_{2-3} = \mathbf{0,005}$	76,8±4,5 $p_{1-4} = \mathbf{0,048}$ $p_{2-4} = 0,609$ $p_{3-4} = \mathbf{0,005}$	76,3±4,5 $p_{1-5} = 0,058$ $p_{2-5} = 0,569$ $p_{3-5} = \mathbf{0,008}$ $p_{4-5} = 0,794$	61,9±3,8 $p_{1-6} = 0,497$ $p_{2-6} = \mathbf{0,007}$ $p_{3-6} = 0,775$ $p_{4-6} = \mathbf{0,012}$ $p_{5-6} = \mathbf{0,015}$
Максимальная дневная ЧСС	93,2±5,0	115,1±6,6 $p_{1-2} = \mathbf{0,007}$	92,7±5,2 $p_{1-3} = 0,798$ $p_{2-3} = \mathbf{0,007}$	106,8±6,3 $p_{1-4} = 0,093$ $p_{2-4} = 0,383$ $p_{3-4} = 0,088$	113,6±6,7 $p_{1-5} = \mathbf{0,016}$ $p_{2-5} = 0,754$ $p_{3-5} = \mathbf{0,015}$ $p_{4-5} = 0,468$	109,2±6,7 $p_{1-6} = 0,057$ $p_{2-6} = 0,522$ $p_{3-6} = 0,052$ $p_{4-6} = 0,703$ $p_{5-6} = 0,603$

Продолжение таблицы 4.5

Показатели	1	2	3	4	5	6
Максимальная суточная ЧСС	82,9±4,4	99,2±5,6 <b><math>p_{1-2} = 0,023</math></b>	77,6±4,4 $p_{1-3} = 0,319$ <b><math>p_{2-3} = 0,007</math></b>	87,2±5,2 $p_{1-4} = 0,521$ $p_{2-4} = 0,118$ $p_{3-4} = 0,163$	88,5±5,2 $p_{1-5} = 0,429$ $p_{2-5} = 0,167$ $p_{3-5} = 0,113$ $p_{4-5} = 0,745$	73,9±4,5 $p_{1-6} = 0,159$ <b><math>p_{2-6} = 0,002</math></b> $p_{3-6} = 0,541$ $p_{4-6} = 0,052$ <b><math>p_{5-6} = 0,036</math></b>
Максимальная ночная ЧСС	63,2±3,4	75,8±4,3 <b><math>p_{1-2} = 0,022</math></b>	61,3±3,5 $p_{1-3} = 0,641$ <b><math>p_{2-3} = 0,008</math></b>	72,7±4,3 $p_{1-4} = 0,085$ $p_{2-4} = 0,579$ <b><math>p_{3-4} = 0,041</math></b>	72,3±4,3 $p_{1-5} = 0,097$ $p_{2-5} = 0,547$ $p_{3-5} = 0,045$ $p_{4-5} = 0,8$	63,9±3,9 $p_{1-6} = 0,766$ <b><math>p_{2-6} = 0,042</math></b> $p_{3-6} = 0,587$ $p_{4-6} = 0,134$ $p_{5-6} = 0,153$
Минимальная суточная ЧСС	63,5±3,4	76±4,3 <b><math>p_{1-2} = 0,026</math></b>	62,8±3,5 $p_{1-3} = 0,762$ <b><math>p_{2-3} = 0,019</math></b>	72,4±4,3 $p_{1-4} = 0,107$ $p_{2-4} = 0,541$ $p_{3-4} = 0,086$	73,4±4,3 $p_{1-5} = 0,077$ $p_{2-5} = 0,623$ $p_{3-5} = 0,06$ $p_{4-5} = 0,751$	60,7±3,7 $p_{1-6} = 0,56$ <b><math>p_{2-6} = 0,006</math></b> $p_{3-6} = 0,63$ <b><math>p_{4-6} = 0,041</math></b> <b><math>p_{5-6} = 0,028</math></b>
Минимальная дневная ЧСС	66,8±3,6	78,2±4,4 <b><math>p_{1-2} = 0,047</math></b>	63,5±3,6 $p_{1-3} = 0,475$ <b><math>p_{2-3} = 0,008</math></b>	69,3±4,1 $p_{1-4} = 0,606$ $p_{2-4} = 0,147$ $p_{3-4} = 0,274$	76,7±4,5 $p_{1-5} = 0,088$ $p_{2-5} = 0,715$ <b><math>p_{3-5} = 0,019</math></b> $p_{4-5} = 0,232$	65,3±3,9 $p_{1-6} = 0,488$ <b><math>p_{2-6} = 0,011</math></b> $p_{3-6} = 0,665$ $p_{4-6} = 0,483$ $p_{5-6} = 0,056$
Минимальная ночная ЧСС	56,3±3,1	67,8±3,8 <b><math>p_{1-2} = 0,019</math></b>	54,2±3,1 $p_{1-3} = 0,595$ <b><math>p_{2-3} = 0,01</math></b>	62,7±3,7 $p_{1-4} = 0,185$ $p_{2-4} = 0,358$ $p_{3-4} = 0,08$	65,3±3,8 $p_{1-5} = 0,071$ $p_{2-5} = 0,605$ <b><math>p_{3-5} = 0,026</math></b> $p_{4-5} = 0,591$	58,2±3,6 $p_{1-6} = 0,633$ $p_{2-6} = 0,07$ $p_{3-6} = 0,415$ $p_{4-6} = 0,399$ $p_{5-6} = 0,181$

Продолжение таблицы 4.5

Показатели	1	2	3	4	5	6
КВВФСУ, мс	337,6±24	344,1±25,7 $p_{1-2} = 0,73$	351,6±25 $p_{1-3} = 0,633$ $p_{2-3} = 0,725$	358,8±25,5 $p_{1-4} = 0,539$ $p_{2-4} = 0,633$ $p_{3-4} = 0,729$	341,7±25,5 $p_{1-5} = 0,769$ $p_{2-5} = 0,792$ $p_{3-5} = 0,693$ $p_{4-5} = 0,6$	348,2±26 $p_{1-6} = 0,676$ $p_{2-6} = 0,764$ $p_{3-6} = 0,786$ $p_{4-6} = 0,686$ $p_{5-6} = 0,739$
ЭРПАВ, мс	264,9±18,8	270,7±20,2 $p_{1-2} = 0,733$	275,7±19,6 $p_{1-3} = 0,636$ $p_{2-3} = 0,739$	281,3±20,1 $p_{1-4} = 0,542$ $p_{2-4} = 0,648$ $p_{3-4} = 0,73$	273,1±20,4 $p_{1-5} = 0,683$ $p_{2-5} = 0,783$ $p_{3-5} = 0,781$ $p_{4-5} = 0,689$	278,9±20,8 $p_{1-6} = 0,591$ $p_{2-6} = 0,693$ $p_{3-6} = 0,774$ $p_{4-6} = 0,785$ $p_{5-6} = 0,729$
ЭРПЛП, мс	210,7±15	268,5±20,1 <b><math>p_{1-2} = 0,033</math></b>	212,5±15,1 $p_{1-3} = 0,784$ <b><math>p_{2-3} = 0,04</math></b>	265,9±18,9 <b><math>p_{1-4} = 0,035</math></b> $p_{2-4} = 0,779$ <b><math>p_{3-4} = 0,04</math></b>	216,1±16,2 $p_{1-5} = 0,708$ $p_{2-5} = 0,057$ $p_{3-5} = 0,747$ $p_{4-5} = 0,06$	283,8±21,2 <b><math>p_{1-6} = 0,01</math></b> $p_{2-6} = 0,577$ <b><math>p_{3-6} = 0,012</math></b> $p_{4-6} = 0,252$ <b><math>p_{5-6} = 0,019</math></b>
т ВС, имп/мин	162,6±11,6	167,7±12,6 $p_{1-2} = 0,683$	164,4±11,7 $p_{1-3} = 0,772$ $p_{2-3} = 0,733$	169,5±12 $p_{1-4} = 0,628$ $p_{2-4} = 0,774$ $p_{3-4} = 0,68$	171,2±12,8 $p_{1-5} = 0,588$ $p_{2-5} = 0,731$ $p_{3-5} = 0,639$ $p_{4-5} = 0,778$	164,6±12,3 $p_{1-6} = 0,768$ $p_{2-6} = 0,74$ $p_{3-6} = 0,818$ $p_{4-6} = 0,689$ $p_{5-6} = 0,648$
St1R1 min, мс	128,5±9,2	141,3±10,6 $p_{1-2} = 0,392$	130,4±9,3 $p_{1-3} = 0,755$ $p_{2-3} = 0,459$	139,8±9,8 $p_{1-4} = 0,426$ $p_{2-4} = 0,774$ $p_{3-4} = 0,495$	152,1±11,4 $p_{1-5} = 0,125$ $p_{2-5} = 0,496$ $p_{3-5} = 0,162$ $p_{4-5} = 0,438$	158,2±11,9 $p_{1-6} = 0,062$ $p_{2-6} = 0,323$ $p_{3-6} = 0,081$ $p_{4-6} = 0,26$ $p_{5-6} = 0,648$

## Окончание таблицы 4.5

Показатели	1	2	3	4	5	6
St2R2 max, мс	249,9±17,8	237,5±17,7 $p_{1-2} = 0,59$	251,3±17,9 $p_{1-3} = 0,798$ $p_{2-3} = 0,565$	239,2±17 $p_{1-4} = 0,618$ $p_{2-4} = 0,79$ $p_{3-4} = 0,592$	227,8±17 $p_{1-5} = 0,399$ $p_{2-5} = 0,637$ $p_{3-5} = 0,374$ $p_{4-5} = 0,600$	220,8±16,5 $p_{1-6} = 0,256$ $p_{2-6} = 0,499$ $p_{3-6} = 0,231$ $p_{4-6} = 0,457$ $p_{5-6} = 0,684$
St2R2 прирост, мс	51,8±3,7	34,5±2,6 $p_{1-2} < 0,001$	52,6±3,5 $p_{1-3} = 0,752$ $p_{2-3} < 0,001$	37,8±0,4 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,229$ $p_{3-4} < 0,001$	34,7±2,3 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,797$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,264$	26,8±2,1 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,030$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} = 0,026$
St2R2 max/St1R1 min	1,945±0,138	1,681±0,126 $p_{1-2} = 0,176$	1,927±0,14 $p_{1-3} = 0,781$ $p_{2-3} = 0,201$	1,711±0,12 $p_{1-4} = 0,226$ $p_{2-4} = 0,742$ $p_{3-4} = 0,176$	1,498±0,114 $p_{1-5} = 0,02$ $p_{2-5} = 0,317$ $p_{3-5} = 0,027$ $p_{4-5} = 0,224$	1,396±0,11 $p_{1-6} = 0,007$ $p_{2-6} = 0,098$ $p_{3-6} = 0,008$ $p_{4-6} = 0,067$ $p_{5-6} = 0,514$
St2R2 max/ЭРПАВузла	0,943±0,067	0,877±0,066 $p_{1-2} = 0,498$	0,911±0,06 $p_{1-3} = 0,66$ $p_{2-3} = 0,657$	0,85±0,06 $p_{1-4} = 0,338$ $p_{2-4} = 0,674$ $p_{3-4} = 0,499$	0,834±0,06 $p_{1-5} = 0,247$ $p_{2-5} = 0,586$ $p_{3-5} = 0,407$ $p_{4-5} = 0,735$	0,792±0,05 $p_{1-6} = 0,093$ $p_{2-6} = 0,344$ $p_{3-6} = 0,176$ $p_{4-6} = 0,488$ $p_{5-6} = 0,579$

**Примечание:** БСФПССНПФКСГ – бессимптомная фибрилляция предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом, СФПССНПФКСГ – симптомная фибрилляция предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом, БСФПССНПФК – бессимптомная фибрилляция предсердий на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса, СФПССНПФК – симптомная фибрилляция предсердий на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса, СГ – субклинический гипертиреоз, ЗЛ – здоровые лица.

При анализе средней суточной ЧСС выявлено, что при БСФПССН ПФКСГ происходит урежение ЧСС на 24,7 % ( $p = 0,005$ ), аСФПССН ПФКСГ – учащение на 3,1 % ( $p = 0,646$ ). Важно отметить, что средняя дневная ЧСС, средняя ночная ЧСС, максимальная дневная ЧСС, максимальная суточная ЧСС, максимальная ночная ЧСС, минимальная суточная ЧСС, минимальная дневная ЧСС, минимальная ночная ЧСС также подчинялись закономерности средней суточной ЧСС.

Результаты проведенного исследования показали, что при сочетании БСФПССНПФКСГ происходит укорочение ЭРПЛП на 2,6 % ( $p = 0,708$ ), тогда как при СФПССНПФКСГ происходит увеличение ЭРПЛП на 19,5 % ( $p = 0,057$ ).

Выявлено, что St2R2-прирост при БСФПССНПФКСГ увеличивается на 33,0 % ( $p < 0,001$ ), а СФПССНПФКСГ – уменьшается на 0,6 % ( $p = 0,797$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что при БСФПССН ПФКСГ и СФПССНПФКСГ между уровнем ТТГ, Т<sub>3св</sub>, Т<sub>4св</sub> и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост существует зависимость (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Взаимосвязь ТТГ, Т<sub>3св</sub>, Т<sub>4св</sub> с ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост при БСФПССН П ФКСГ и СФПССН П ФКСГ

Показатели	ТТГ		Т <sub>4св</sub>		Т <sub>3св</sub>	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ЧСС (с,т)	-0,3635	0,0429	0,4257	0,0149	0,4666	0,0045
ЧСС (б,т)	-0,3565	0,0464	0,4175	0,0170	0,4577	0,0077
ЭРПЛП (с,т)	0,3690	0,0401	-0,4270	0,0145	-0,4673	0,0043
ЭРПЛП (б,т)	0,3583	0,0455	-0,4147	0,0177	-0,4538	0,0077
St2R2-прирост (с,т)	-0,3776	0,0358	0,4353	0,0124	0,4704	0,0035
St2R2-прирост (б,т)	-0,3740	0,0376	0,4312	0,0135	0,4659	0,0047

**Примечания:** с – симптомная фибрилляция предсердий, б – бессимптомная фибрилляция предсердий, т – субклинический гипертиреоз.

Как видно из полученных данных, при БСФПССНПФКСГ и СФПССНПФКСГ между уровнем ТТГ и ЭРПЛП ( $r = 0,369$ ,  $p = 0,040$ ,  $r = 0,358$ ,  $p = 0,046$ ) имеется прямая зависимость, ТТГ и ЧСС ( $r = -0,364$ ,  $p = 0,043$ ,  $r = -0,357$ ,  $p = 0,046$ ), ТТГ и St2R2-прирост ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,036$ ,  $r = -0,374$ ,  $p = 0,038$ ) – обратная.

В ходе исследования выявлено, что между уровнем Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,015$ ,  $r = 0,418$ ,  $p = 0,017$ ,  $r = 0,467$ ,  $p = 0,005$ ,  $r = 0,458$ ,  $p = 0,008$ ), Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и St2R2 прирост ( $r = 0,435$ ,  $p = 0,012$ ,  $r = 0,431$ ,  $p = 0,014$ ,  $r = 0,470$ ,  $p = 0,004$ ,  $r = 0,466$ ,  $p = 0,005$ ) имеется прямая зависимость, а Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЭРПЛП ( $r = -0,427$ ,  $p = 0,015$ ,  $r = -0,415$ ,  $p = 0,018$ ,  $r = -0,415$ ,  $p = 0,018$ ,  $r = -0,454$ ,  $p = 0,008$ ) – обратная.

Известно, что в возникновении ФП заметную роль играет нарушение вегетативной нервной системы. Вагусная ФП возникает в состоянии покоя, во время сна, после еды. Полученные нами данные свидетельствуют, что вагусная ФП имеет бессимптомное течение. При сочетании вагусной ФП с субклиническим гипертиреозом тиреоидный статус включает незначительное увеличение объема щитовидной железы, незначительное отклонение уровня ТТГ ниже референсного диапазона, отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону нижнего значения референсного диапазона. Кардиологический статус характеризуется уменьшением ЧСС и укорочением ЭРПЛП. Связующим звеном между тиреоидным статусом и кардиологическим статусом является парасимпатическая нервная система.

Адренегическая ФП возникает утром, при стрессе, после нагрузки. Результаты исследования показали, что адренегическая ФП имеет симптомное течение. При сочетании адренегической ФП с субклиническим гипертиреозом тиреоидный статус включает значительное отклонение уровня ТТГ ниже референсного диапазона, отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону нижнего значения референсного диапазона. Кардиологический статус характеризуется увеличением ЧСС и незначительным укорочением ЭРПЛП. Связующим звеном

между тиреоидным статусом и кардиологическим статусом является симпатическая нервная система.

Таким образом, при сочетании фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом формируется сложная взаимосвязь между тиреоидным и кардиологическим статусом. Связующим звеном между тиреоидным статусом и кардиологическим статусом является вегетативная нервная система.

## **Глава 5. ПУСКОВЫЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БЕССИМПТОМНОЙ И СИМПТОМНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПЕРТИРЕОЗОМ**

Фибрилляция предсердий по-прежнему остается в центре внимания кардиологов и кардиохирургов. Частота возникновения больных с ФП и субклиническим гипертиреозом продолжает увеличиваться [Бокерия Л. А. и соавт., 2012; Ардашев А. В. и соавт., 2015; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Жиров И.В., и соавт., 2015; Шальнова С. А. и соавт., 2015; Nogio T. et al., 2010; Nakajima Y. et al., 2013; Jo H.J. et al., 2014]. Методами, позволяющими квалифицированно решать вопросы диагностики ФП, являются ХМЭКГ и ЭФИ. С учетом изложенного в данной главе диссертации проводилась количественная и структурная оценка пусковых факторов возникновения бессимптомной и симптомной ФП при сочетании ИБС с субклиническим гипертиреозом.

### **5.1.Количественная и структурная характеристика пусковых экстрасистол у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом**

В настоящее время одной из актуальных проблем кардиологии является ФП [Бокерия Л. А. и соавт., 2012; Жиров И.В. и соавт., 2015; Шальнова С. А. и соавт., 2015]. Без понимания пусковых звеньев возникновения ФП невозможно прогнозировать течение аритмии.

С учетом изложенного в данном разделе диссертации проводилась количественная и структурная оценка пусковых экстрасистол у больных бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК, бессимптомной и симптомной ФП при сочетании субклинического гипертиреоза со ССН II ФК и при субклиническом гипертиреозе.

В результате проведенного исследования установлено, что пусковыми факторами ФП являются экстрасистолия, сочетание экстрасистолии спароксизмальная реципрокная АВ-ортодромная тахикардия (ПРАВОТ) и пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия (ПРАВУТ) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Пусковые факторы аритмии больных бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК, бессимптомной и симптомной ФП при сочетании ССН II ФК с субклиническим гипертиреозом, субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц

Показатели	БСФПССН I ФКСГ	СФПССН II ФКСГ	БСФПССН I ФК	СФПССН II ФК	СГ	ЗЛ
Экстрасистолия, <i>n</i> (%)	23 (60,5)	20 (57,1)	23 (67,6)	22 (68,8)	20 (60,6)	21 (70,0)
Экстрасистолия+ ПРАВОТ, <i>n</i> (%)	7 (18,4)	8 (22,9)	6 (17,6)	5 (15,6)	6 (18,2)	4 (13,3)
Экстрасистолия+ ПРАВУТ, <i>n</i> (%)	8 (21,1)	7 (20,0)	5 (14,7)	5 (15,6)	7 (21,2)	5 (16,7)
Всего, <i>n</i> (%)	38 (100)	35 (100)	34 (100)	32 (100)	33 (100)	30 (100)

Как видно из полученных данных (таблица 5.1), в изучаемых группах больных с ФП (БСФПССН I ФКСГ, СФПССН II ФКСГ, БСФПССН I ФК, СФПССН II ФК), субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц сохраняется единый механизм возникновения аритмии. Пусковым фактором возникновения ФП является экстрасистолия (60,5–70,0 %). Реже возникновение ФП имеет более сложный механизм. Вначале экстрасистолия провоцирует ПРАВУТ (14,7–21,2 %) или ПРАВОТ (13,3–22,9 %), а затем возникает ФП.

Важно отметить, что пусковые экстрасистолы в группах больных с ФП (БСФПССН I ФКСГ, СФПССН II ФКСГ, БСФПССН I ФК, СФПССН II ФК), субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц имеют одинаковую структуру (рисунок 5.1).

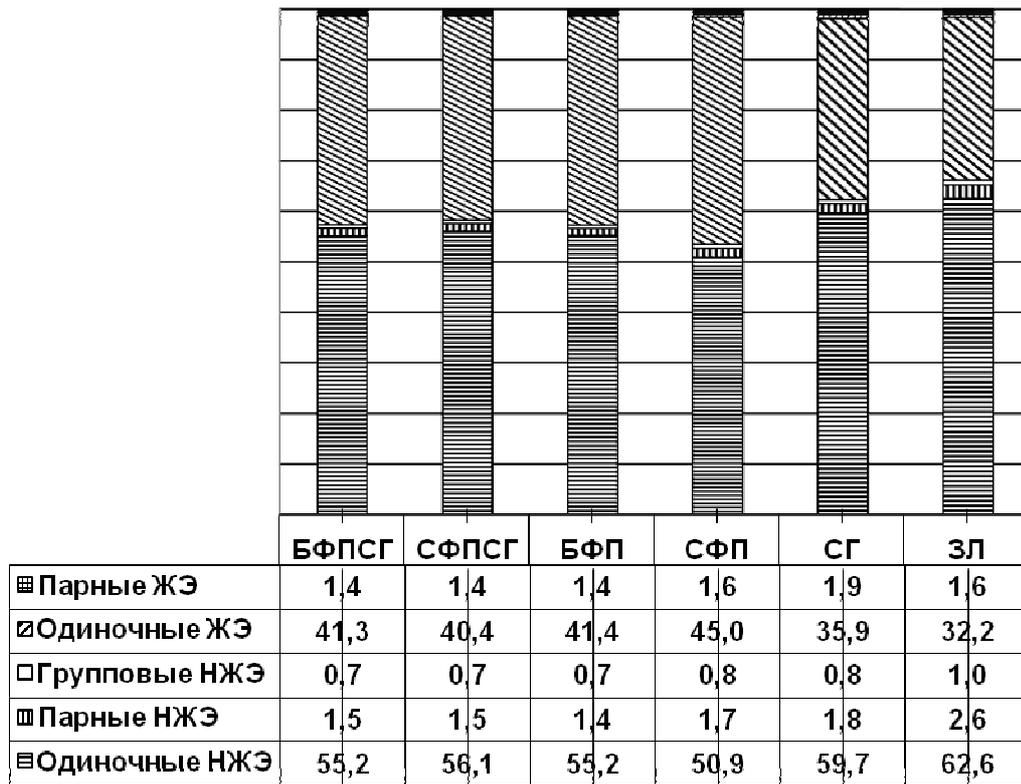


Рисунок 5.1 – Структура пусковых экстрасистол бессимптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (БФПССНПФКСГ), симптомной ФП на фоне сочетания ССНПФК с субклиническим гипертиреозом (СФПССНПФКСГ), бессимптомной ФП на фоне ССНПФК (БФПССНПФК), симптомной ФП на фоне ССНПФК (СФПССНПФК), субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц

Как видно из рисунка 5.1, структура пусковых экстрасистол представлена одиночной наджелудочковой экстрасистолией (50,9–62,6 %), одиночной желудочковой экстрасистолией (32,2–45,0 %). Реже ФП возникала парной (1,4–2,6 %) и групповой (0,7–1,0 %) наджелудочковой и желудочковой (1,4–1,9 %) экстрасистолией.

Количество экстрасистол и пароксизмов в группах больных с ФП (БФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ, БФПССНПФК, СФПССНПФК), при субклиническом гипертиреозе и здоровых лиц представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Количество экстрасистолии и пароксизмов тахикардии у больных бессимптомной и симптомной ФП при ССН II ФК, бессимптомной и симптомной ФП при сочетании ССН II ФК с субклиническим гипертиреозом, субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Показатели	БСФПССН ПФКСГ	СФПССН ПФКСГ	БСФПССН ПФК	СФПССН ПФК	СГ	ЗЛ
	(n = 38)	(n = 35)	(n = 34)	(n = 32)	(n = 33)	(n = 30)
	1	2	3	4	5	6
Одиночные НЖЭ за сутки	1320±71,4	1057,1±60 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,009</b>	1197,3±68 <i>p<sub>1-3</sub> = 0,219</i> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,127</i>	740,3±43,6 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>	685,9±40,3 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> , <i>p<sub>4-5</sub> = 0,381</i>	438,8±26,7 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>
Одиночные дневные НЖЭ	715,5±38,7	581,4±33 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,008</b>	649±36,9 <i>p<sub>1-3</sub> = 0,219</i> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,177</i>	418,1±24,7 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>	388,6±22,9 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>4-5</sub> = 0,401</i>	246,3±15 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>
Одиночные ночные НЖЭ	604,5±32,7	475,7±27 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,007</b>	548,3±31,1 <i>p<sub>1-3</sub> = 0,218</i> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,081</i>	322,2±19 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>	297,3±17,6 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>4-5</sub> = 0,358</i>	192,5±11,7 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>
Парные НЖЭ за сутки	35,8±1,9	28±1,6 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,006</b>	29,6±1,7 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,016</b> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,489</i>	24,9±1,8 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>2-4</sub> = 0,192</i> <i>p<sub>3-4</sub> = 0,053</i>	20,5±1,2 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-5</sub> = 0,041</b>	18±1,1 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub> = 0,004</b> <i>p<sub>5-6</sub> = 0,132</i>
Парные дневные НЖЭ	19,9±1,1	15,9±0,9 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,009</b>	17,2±1 <i>p<sub>1-3</sub> = 0,066</i> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,348</i>	14,2±0,9 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>2-4</sub> = 0,175</i> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,021</b>	12,4±0,7 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub> = 0,007</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>4-5</sub> = 0,111</i>	10,6±0,6 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub> = 0,004</b> <i>p<sub>5-6</sub> = 0,063</i>
Парные ночные НЖЭ	15,9±0,8	12,1±0,7 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,003</b>	12,4±0,7 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,005</b> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,681</i>	10,7±0,7 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>2-4</sub> = 0,157</i> <i>p<sub>3-4</sub> = 0,084</i>	8,1±0,5 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-5</sub> = 0,006</b>	7,4±0,4 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>5-6</sub> = 0,300</i>
Групповые НЖЭ за сутки	17,1±0,9	13,3±0,8 <b>p<sub>1-2</sub> = 0,006</b>	14,6±0,8 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,043</b> <i>p<sub>2-3</sub> = 0,234</i>	11,8±0,6 <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <i>p<sub>2-4</sub> = 0,142</i> <b>p<sub>3-4</sub> = 0,005</b>	9±0,5 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-5</sub> = 0,003</b>	6,9±0,4 <b>p<sub>1-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>4-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>5-6</sub> = 0,005</b>

Продолжение таблицы 5.2

Показатели	1	2	3	4	5	6
Групповые дневные НЖЭ	10,8±0,6	8,2±0,5 $p_{1-2} = 0,003$	8,8±0,5 $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,395$	7,3±0,5 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,196$ $p_{3-4} = 0,037$	5,8±0,3 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,016$	4,4±0,3 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} = 0,005$
Групповые ночные НЖЭ	6,4±0,3	5,1±0,3 $p_{1-2} = 0,01$	5,8±0,3 $p_{1-3} = 0,231$ $p_{2-3} = 0,121$	4,5±0,3 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,138$ $p_{3-4} = 0,006$	3,2±0,2 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	2,5±0,1 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} = 0,008$
Общее количество НЖЭ	1373±74,2	1098,4±62,4 $p_{1-2} = 0,009$	1241,5±70,5 $p_{1-3} = 0,199$ $p_{2-3} = 0,134$	777±45,8 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	715,4±42,2 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,345$	463,7±28,2 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$
Одиночные ЖЭ за сутки	988±53,4	760,9±43,2 $p_{1-2} = 0,004$	896,9±50,9 $p_{1-3} = 0,224$ $p_{2-3} = 0,044$	653,5±38,5 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,067$ $p_{3-4} < 0,001$	412,8±24,3 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	225,8±13,7 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$
Одиночные дневные ЖЭ	543,5±29,4	417,6±23,7 $p_{1-2} = 0,004$	493,7±28 $p_{1-3} = 0,228$ $p_{2-3} = 0,041$	369,5±21,8 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,142$ $p_{3-4} = 0,003$	247,1±14,6 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	144,5±8,8 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$
Одиночные ночные ЖЭ	444,5±24,1	343,3±19,5 $p_{1-2} = 0,005$	403,2±22,9 $p_{1-3} = 0,219$ $p_{2-3} = 0,047$	284±16,8 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,022$ $p_{3-4} < 0,001$	165,7±9,7 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	81,3±5 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$
Парные ЖЭ за сутки	32,4±1,7	25,8±1,4 $p_{1-2} = 0,008$	29,3±1,7 $p_{1-3} = 0,203$ $p_{2-3} = 0,113$	22,9±1,3 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,142$ $p_{3-4} = 0,007$	21,3±1,2 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,018$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,398$	11,4±0,7 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$
Парные дневные ЖЭ	18±1	14,1±0,8 $p_{1-2} = 0,006$	16,3±1 $p_{1-3} = 0,213$ $p_{2-3} = 0,08$	12,5±0,7 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,15$ $p_{3-4} = 0,006$	11,8±0,7 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,032$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,491$	6,1±0,4 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$

Продолжение таблицы 5.2

Показатели	1	2	3	4	5	6
Парные ночные ЖЭ	14,4±0,8	11,7±0,7 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,009</b>	13±0,7 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,203 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,187	10,4±0,6 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,148 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = <b>0,01</b>	9,5±0,6 <i>p</i> <sub>1-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-5</sub> = <b>0,01</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,289	5,3±0,3 <i>p</i> <sub>1-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>5-6</sub> < <b>0,001</b>
Общее количество ЖЭ	1020±55,1	786,7±44,6 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,005</b>	926,2±52,6 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,225 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = <b>0,045</b>	676,4±40,1 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,069 <i>p</i> <sub>3-4</sub> < <b>0,001</b>	434,1±25,6 <i>p</i> <sub>1-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> < <b>0,001</b>	237,2±14,5 <i>p</i> <sub>1-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>5-6</sub> < <b>0,001</b>
Сумма НЖЭ и ЖЭ	2393±129,4	1885,1±107 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,007</b>	2167,7±123 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,21 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,086	1453,4±85,7 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = <b>0,006</b> <i>p</i> <sub>3-4</sub> < <b>0,001</b>	1149,5±67,8 <i>p</i> <sub>1-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> = <b>0,01</b>	700,9±42,6 <i>p</i> <sub>1-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-6</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>5-6</sub> < <b>0,001</b>
Количество эпизодов ФП (в год)	18,1±1,0	14,3±0,8 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,007</b>	15,4±0,9 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = <b>0,042</b> <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,384	13,7±0,8 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = <b>0,003</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,575 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,166	7,6±0,4 <i>p</i> <sub>1-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> < <b>0,001</b>	-
Длительность ФП (мин)	24,5±1,3	18,3±1 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,0003</b>	22,2±1,3 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,212 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = <b>0,017</b>	16,2±1 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,144 <i>p</i> <sub>3-4</sub> < <b>0,001</b>	2,6±0,2 <i>p</i> <sub>1-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> < <b>0,001</b>	-
ЧЖС во время эпизода ФП (уд/мин)	146,5±7,9	152,6±8,6 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,575	145,3±8,3 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,781 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,531	151,4±8,9 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,63 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,785 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,585	154,5±9,1 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,505 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,758 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,463 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,712	-
Специфиче- ские симптомы, баллы	0,5±0,027	0,72±0,041 <i>p</i> <sub>1-2</sub> < <b>0,001</b>	0,51±0,03 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,706 <i>p</i> <sub>2-3</sub> < <b>0,001</b>	0,7±0,04 <i>p</i> <sub>1-4</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,661 <i>p</i> <sub>3-4</sub> < <b>0,001</b>	0,34±0,02 <i>p</i> <sub>1-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>2-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> < <b>0,001</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> < <b>0,001</b>	-
Неспецифи- ческие симптомы, баллы	1,5±0,081	1,28±0,073 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = <b>0,046</b>	1,6±0,09 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,42 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,054	1,3±0,08 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,076 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,739 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,087	1,66±0,098 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,213 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = <b>0,006</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,231 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = <b>0,008</b>	-

**Примечание:** НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия,  
ЖЭ желудочковая экстрасистолия

В результате анализа суммарного количества экстрасистол у больных со стенокардией напряжения II ФК осложненной ФП, субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц выявлено, что у больных с бессимптомной ФП количество экстрасистолической аритмии больше, чем при симптомной ФП на 33,0 % ( $p < 0,001$ ). Возникновение ФП на фоне сочетания стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом сопровождается увеличением количества экстрасистол на 21,2 % ( $p = 0,007$ ). В ходе исследования выявлено, что у больных с субклиническим гипертиреозом количество экстрасистол больше, чем у здоровых лиц на 39,0 % ( $p < 0,001$ ).

Также установлено, что частота пароксизмов тахикардии выше при БСФПССНПФК, чем при СФПССНПФК на 11,0 % ( $p = 0,166$ ), а наложение субклинического гипертиреоза (БСФПССНПФКСГ) сопровождается увеличением количества приступов аритмии на 21,1 % ( $p = 0,007$ ).

Продолжительность спонтанных пароксизмов у больных с БСФПССНПФК дольше, чем при СФПССНПФК на 27,0 % ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что в результате сочетания субклинического гипертиреоза с бессимптомной и симптомной ФП возникло увеличение длительности спонтанных пароксизмов на 25,3 % ( $p < 0,001$ ) и на 27,4 % ( $p < 0,001$ ) соответственно.

В результате анализа клинических проявлений ФП по балльной методике установлено, что по сравнению с БСФПССНПФК при СФПССНПФК количество специфических симптомов больше на 37,2 % ( $p < 0,001$ ), а неспецифических – меньше на 18,8 % ( $p = 0,087$ ). Аналогичная закономерность сохранялась при сочетании субклинического гипертиреоза с бессимптомной и симптомной ФП. Специфические симптомы более выражены при сочетании субклинического гипертиреоза с симптомной ФП на 44,0 % ( $p < 0,001$ ), а неспецифические – при наложении субклинического гипертиреоза на бессимптомную ФП на 14,7 % ( $p = 0,046$ ).

Таким образом, пароксизмы ФП присубклиническом гипертиреозе неустойчивые. В группах больных с ФП (БСФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ,

БСФПССНПФК, СФПССНПФК), субклиническим гипертиреозом, у здоровых лиц пусковым фактором возникновения аритмии является экстрасистолия, сочетание экстрасистолии с ПРАВУТ и ПРАВОТ. Пусковые экстрасистолы в группах пациентов с ФП (БСФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ, БСФПССНПФК, СФПССНПФК), субклиническом гипертиреозе и у здоровых лиц имеют разное количество, но одинаковую структуру. Частота и продолжительность бессимптомных пароксизмов ФП превосходит симптомные. Наслоение субклинического гипертиреоза на бессимптомную и симптомную ФП сопровождается увеличением количества и продолжительности приступов тахикардии.

## **5.2. Значение ПРАВОТ в возникновении и поддержании бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом**

С помощью ЭФИ установлено, что анатомической основой ПРАВОТ является ретроградный дополнительный путь [Бокерия Л. А. и соавт., 2012; Шальнова С. А. и соавт., 2015; Horio T. et al., 2010; Nakajima Y. et al., 2013; Jo H.J. et al., 2014]. Пусковым фактором ПРАВОТ является экстрасистолия. Циркуляция импульса возникает антероградно по АВ-узлу, а ретроградно – по пучку Кента.

У больных с ПРАВОТ нередко обнаруживают субклинический гипертиреоз. Ряд исследователей предполагает, что сочетание ПРАВОТ с субклиническим гипертиреозом создает гуморальный и ЭФ-субстрат для возникновения ФП.

В данном разделе диссертационной работы проводилась оценка роли ПРАВОТ в возникновении и поддержании пароксизмов тахикардии в группе пациентов с ФП (БСФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ, БСФПССНПФК, СФПССНПФК), субклиническим гипертиреозом, у здоровых лиц.

Интервалы проводящей системы сердца во время синусового ритма и ПРАВОТ с участием ретроградного пути проведения в исследуемых группах больных представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Интервалы проводящей системы сердца во время синусового ритма и ПРАВОТ с участием ретроградного пути проведения в исследуемых группах больных (M±m)

Показатели	БСФПССНПФКСГ	СФПССНПФКСГ	БСФПССНПФК	СФПССНПФК	СГ	ЗЛ
	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 35	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 30
	1	2	3	4	5	6
ПРАВОТ, <i>n</i> (%)	7 (18,4)	8 (22,9)	6 (17,6)	5 (15,6)	6 (18,2)	4 (13,3)
Верхнее окно тахикардии, мс	384,4±48,3	376,9±44,5 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,754	369,5±50,2 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,712 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,759	366,2±54,2 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,673 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,740 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,780	355,1±48,3 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,620 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,662 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,713 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,730	348,2±58,0 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,598 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,636 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,683 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,701 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,761
Нижнее окно тахикардии, мс	298,5±37,6	304,6±36 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,753	310,8±42,2 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,71 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,758	317,1±47,3 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,672 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,715 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,757	323,6±44 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,618 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,661 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,711 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,751	330,2±54,9 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,600 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,637 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,682 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,719 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,760
Зона тахикардии, мс	85,9±10,8	72,3±6,1 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,334	58,7±7,9 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,085 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,214	49,1±6,7 <b><i>p</i><sub>1-4</sub> = 0,016</b> <b><i>p</i><sub>2-4</sub> = 0,018</b> <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,253	31,5±4,2 <b><i>p</i><sub>1-5</sub> = 0,004</b> <b><i>p</i><sub>2-5</sub> &lt; 0,001</b> <b><i>p</i><sub>3-5</sub> = 0,024</b> <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,155	18,0±2,9 <b><i>p</i><sub>1-6</sub> &lt; 0,001</b> <b><i>p</i><sub>2-6</sub> &lt; 0,001</b> <b><i>p</i><sub>3-6</sub> = 0,006</b> <b><i>p</i><sub>4-6</sub> = 0,015</b> <b><i>p</i><sub>5-6</sub> = 0,041</b>
ЭРПАВ, мс	263,2±47,1	299,6±35,4 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,54	305,8±41,5 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,514 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,757	312,1±46,7 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,489 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,714 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,757	318,6±43,3 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,434 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,659 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,71 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,751	325,2±54,1 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,435 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,635 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,68 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,718 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,759

Продолжение таблицы 5.3

Показатели	1	2	3	4	5	6
RR тах, мс	381,7±47,9	385,6±45,5 $p_{1-2} = 0,778$	380,6±51,7 $p_{1-3} = 0,796$ $p_{2-3} = 0,775$	387,1±57,9 $p_{1-4} = 0,772$ $p_{2-4} = 0,798$ $p_{3-4} = 0,764$	388,6±52,8 $p_{1-5} = 0,762$ $p_{2-5} = 0,788$ $p_{3-5} = 0,754$ $p_{4-5} = 0,784$	395,3±65,8 $p_{1-6} = 0,732$ $p_{2-6} = 0,754$ $p_{3-6} = 0,726$ $p_{4-6} = 0,754$ $p_{5-6} = 0,766$
VA тах, мс	120,8±15,1	122,4±14,4 $p_{1-2} = 0,77$	119,6±16,3 $p_{1-3} = 0,78$ $p_{2-3} = 0,751$	120,9±18,1 $p_{1-4} = 0,801$ $p_{2-4} = 0,778$ $p_{3-4} = 0,776$	119,7±16,3 $p_{1-5} = 0,782$ $p_{2-5} = 0,753$ $p_{3-5} = 0,797$ $p_{4-5} = 0,772$	121,4±19,9 $p_{1-6} = 0,793$ $p_{2-6} = 0,789$ $p_{3-6} = 0,77$ $p_{4-6} = 0,784$ $p_{5-6} = 0,771$
AV тах, мс	260,9±32,7	263,6±31,1 $p_{1-2} = 0,777$	261,5±55,7 $p_{1-3} = 0,799$ $p_{2-3} = 0,792$	266,3±39,8 $p_{1-4} = 0,758$ $p_{2-4} = 0,783$ $p_{3-4} = 0,77$	269±36,6 $p_{1-5} = 0,733$ $p_{2-5} = 0,758$ $p_{3-5} = 0,752$ $p_{4-5} = 0,772$	274,4±45,6 $p_{1-6} = 0,7$ $p_{2-6} = 0,722$ $p_{3-6} = 0,724$ $p_{4-6} = 0,738$ $p_{5-6} = 0,76$
Длительность ПРАВОТ, с	15,8±2	8,5±1 $p_{1-2} = \mathbf{0,014}$	14,3±1,9 $p_{1-3} = 0,578$ $p_{2-3} = \mathbf{0,032}$	9,2±1,3 $p_{1-4} = \mathbf{0,032}$ $p_{2-4} = 0,625$ $p_{3-4} = 0,078$	5,8±0,8 $p_{1-5} = \mathbf{0,004}$ $p_{2-5} = 0,072$ $p_{3-5} = \mathbf{0,009}$ $p_{4-5} = 0,086$	2,3±0,4 $p_{1-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{4-6} = \mathbf{0,007}$ $p_{5-6} < \mathbf{0,001}$
КВВФСУ, мс	345,4±43,4	338,7±40 $p_{1-2} = 0,755$	332,7±45,1 $p_{1-3} = 0,717$ $p_{2-3} = 0,763$	325,5±48,7 $p_{1-4} = 0,673$ $p_{2-4} = 0,716$ $p_{3-4} = 0,754$	319,1±43,3 $p_{1-5} = 0,62$ $p_{2-5} = 0,662$ $p_{3-5} = 0,708$ $p_{4-5} = 0,752$	346,9±57,8 $p_{1-6} = 0,794$ $p_{2-6} = 0,756$ $p_{3-6} = 0,718$ $p_{4-6} = 0,678$ $p_{5-6} = 0,639$

Продолжение таблицы 5.3

Показатели	1	2	3	4	5	6
ЭРПЛПдоПРТ, мс	258,4±32,4	265,8±31,3 $p_{1-2} = 0,733$	262,7±35,6 $p_{1-3} = 0,765$ $p_{2-3} = 0,778$	268,3±40 $p_{1-4} = 0,721$ $p_{2-4} = 0,785$ $p_{3-4} = 0,755$	273,4±37 $p_{1-5} = 0,673$ $p_{2-5} = 0,738$ $p_{3-5} = 0,712$ $p_{4-5} = 0,754$	275,8±45,9 $p_{1-6} = 0,671$ $p_{2-6} = 0,728$ $p_{3-6} = 0,705$ $p_{4-6} = 0,742$ $p_{5-6} = 0,782$
ЭРПЛПпосле ПРТ, мс	203,6±25,4	234,4±27,7 $p_{1-2} = 0,454$	214,5±29,1 $p_{1-3} = 0,683$ $p_{2-3} = 0,592$	242,8±36,3 $p_{1-4} = 0,426$ $p_{2-4} = 0,727$ $p_{3-4} = 0,546$	259,1±35,3 $p_{1-5} = 0,259$ $p_{2-5} = 0,567$ $p_{3-5} = 0,393$ $p_{4-5} = 0,663$	269,5±44,9 $p_{1-6} = 0,259$ $p_{2-6} = 0,518$ $p_{3-6} = 0,371$ $p_{4-6} = 0,606$ $p_{5-6} = 0,723$
ЭРПЛПдиспер (ЭРПЛП до-после), с	54,8±6,8	31,4±3,7 $p_{1-2} = \mathbf{0,02}$	48,2±6,6 $p_{1-3} = 0,507$ $p_{2-3} = 0,06$	25,5±3,8 $p_{1-4} = \mathbf{0,009}$ $p_{2-4} = 0,328$ $p_{3-4} = \mathbf{0,027}$	14,3±1,9 $p_{1-5} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-5} = \mathbf{0,006}$ $p_{3-5} = \mathbf{0,005}$ $p_{4-5} = \mathbf{0,049}$	6,3±1 $p_{1-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{4-6} = \mathbf{0,008}$ $p_{5-6} = \mathbf{0,011}$
Время регрессии дисперсии ЭРПЛП, мин	29,5±3,8	18,6±2,2 $p_{1-2} = \mathbf{0,044}$	12,7±1,8 $p_{1-3} = \mathbf{0,007}$ $p_{2-3} = 0,077$	7,8±1,2 $p_{1-4} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-4} = \mathbf{0,005}$ $p_{3-4} = 0,063$	5,3±0,7 $p_{1-5} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-5} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-5} = \mathbf{0,009}$ $p_{4-5} = 0,133$	1,6±0,3 $p_{1-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{4-6} = \mathbf{0,006}$ $p_{5-6} = \mathbf{0,006}$
т ВС, имп/мин	163,3±20,5	170,1±20,1 $p_{1-2} = 0,702$	162±22,1 $p_{1-3} = 0,785$ $p_{2-3} = 0,689$	165,3±24,6 $p_{1-4} = 0,776$ $p_{2-4} = 0,741$ $p_{3-4} = 0,757$	167,5±22,5 $p_{1-5} = 0,744$ $p_{2-5} = 0,769$ $p_{3-5} = 0,726$ $p_{4-5} = 0,765$	164,2±27,2 $p_{1-6} = 0,792$ $p_{2-6} = 0,731$ $p_{3-6} = 0,773$ $p_{4-6} = 0,780$ $p_{5-6} = 0,760$

Окончание таблицы 5.3

Показатели	1	2	3	4	5	6
St1R1 min, мс	126,5±15,9	142±16,8 $p_{1-2} = 0,517$	128,5±17,4 $p_{1-3} = 0,767$ $p_{2-3} = 0,564$	145,3±21,7 $p_{1-4} = 0,506$ $p_{2-4} = 0,754$ $p_{3-4} = 0,548$	150,8±20,5 $p_{1-5} = 0,404$ $p_{2-5} = 0,662$ $p_{3-5} = 0,453$ $p_{4-5} = 0,718$	153,9±25,5 $p_{1-6} = 0,415$ $p_{2-6} = 0,637$ $p_{3-6} = 0,456$ $p_{4-6} = 0,689$ $p_{5-6} = 0,759$
St2R2 max, мс	260,9±32,7	243,5±28,7 $p_{1-2} = 0,633$	253,6±34,3 $p_{1-3} = 0,737$ $p_{2-3} = 0,708$	238,4±35,6 $p_{1-4} = 0,605$ $p_{2-4} = 0,758$ $p_{3-4} = 0,671$	232,3±31,7 $p_{1-5} = 0,535$ $p_{2-5} = 0,693$ $p_{3-5} = 0,609$ $p_{4-5} = 0,74$	234±38,8 $p_{1-6} = 0,577$ $p_{2-6} = 0,721$ $p_{3-6} = 0,641$ $p_{4-6} = 0,758$ $p_{5-6} = 0,785$
St2R2-прирост, мс	52,8±6,6	35,6±4,2 $p_{1-2} = 0,067$	50,7±6,9 $p_{1-3} = 0,709$ $p_{2-3} = 0,1$	36,4±5,4 $p_{1-4} = 0,096$ $p_{2-4} = 0,756$ $p_{3-4} = 0,162$	25,3±3,4 <b><math>p_{1-5} = 0,009</math></b> $p_{2-5} = 0,095$ <b><math>p_{3-5} = 0,017</math></b> $p_{4-5} = 0,15$	12,3±2,1 <b><math>p_{1-6} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{2-6} = 0,001</math></b> <b><math>p_{3-6} = 0,004</math></b> <b><math>p_{4-6} = 0,01</math></b> <b><math>p_{5-6} = 0,018</math></b>
St2R2 max/St1R1 min	2,062±55,24	1,715±0,199 $p_{1-2} = 0,8$	1,974±0,27 $p_{1-3} = 0,802$ $p_{2-3} = 0,468$	1,641±0,39 $p_{1-4} = 0,8$ $p_{2-4} = 0,732$ $p_{3-4} = 0,503$	1,54±0,338 $p_{1-5} = 0,799$ $p_{2-5} = 0,614$ $p_{3-5} = 0,38$ $p_{4-5} = 0,713$	1,52±0,26 $p_{1-6} = 0,799$ $p_{2-6} = 0,546$ $p_{3-6} = 0,287$ $p_{4-6} = 0,687$ $p_{5-6} = 0,779$
St2R2/ЭРП АВ-узла	1±0,126	0,924±0,112 $p_{1-2} = 0,61$	0,97±0,13 $p_{1-3} = 0,737$ $p_{2-3} = 0,684$	0,895±0,14 $p_{1-4} = 0,561$ $p_{2-4} = 0,736$ $p_{3-4} = 0,627$	0,864±0,119 $p_{1-5} = 0,467$ $p_{2-5} = 0,647$ $p_{3-5} = 0,542$ $p_{4-5} = 0,721$	0,853±0,14 $p_{1-6} = 0,471$ $p_{2-6} = 0,635$ $p_{3-6} = 0,539$ $p_{4-6} = 0,704$ $p_{5-6} = 0,774$

В результате анализа интервалов проводящей системы сердца во время синусового ритма и ПРАВОТ мы выделили объединяющие ЭФ-субстраты возникновения и поддержания ФП в исследуемых группах больных. ЭФ-субстратом возникновения ФП является зона ортодромной тахикардии, длительность ортодромной тахикардии. ЭФ-субстратом поддержания ФП является дисперсия ЭРПЛП, время регрессии дисперсии ЭРПЛП (таблица 5.3).

Как видно из полученных данных, зона тахикардии шире при субклиническом гипертиреозе, чем у здоровых людей на 42,9 % ( $p = 0,041$ ), при БСФПССНПФК, чем СФПССНПФК на 16,4 % ( $p = 0,253$ ). Интересно отметить, что зона тахикардии при БСФПССНПФКСГ шире, чем при сочетании СФПССНПФКСГ на 15,8 % ( $p = 0,334$ ).

Проведенный анализ показал, что длительность ПРАВОТ при субклиническом гипертиреозе дольше, чем у здоровых людей на 60,3 % ( $p < 0,001$ ). Также установлено, что продолжительность пускового ПРАВОТ при БСФПССНПФК больше, чем при СФПССНПФК на 35,7 % ( $p = 0,078$ ). Выявлено, что продолжительность пускового ПРАВОТ при БСФПССНПФКСГ продолжительнее, чем при СФПССНПФКСГ на 46,0 % ( $p = 0,014$ ).

За дисперсию ЭРПЛП мы принимали разницу между ЭРПЛП до и после ПРАВОТ. Дисперсия ЭРПЛП при субклиническом гипертиреозе была больше, чем у здоровых людей на 55,9 % ( $p = 0,011$ ). У больных с БСФПССНПФК дисперсия ЭРПЛП была больше, чем при СФПССНПФК – на 47,1 % ( $p = 0,027$ ), а наслоение субклинического гипертиреоза привело к дальнейшему увеличению этого показателя на 42,7 % ( $p = 0,020$ ) и 43,5 % ( $p = 0,018$ ) соответственно.

Время регрессии дисперсии ЭРПЛП при субклиническом гипертиреозе было дольше, чем у здоровых людей на 69,8 % ( $p = 0,006$ ). Время регрессии дисперсии ЭРПЛП у больных с БСФПССНПФК было дольше, чем у СФПССНПФК на 38,6 % ( $p = 0,063$ ). Наслоение субклинического гипертиреоза на бессимптомную ФП вызвало увеличение времени регрессии дисперсии ЭРПЛП на 37,0 % ( $p = 0,044$ ).

Таким образом, у больных со стенокардией напряжения ПФК и субклиническим гипертиреозом ЭФ-субстратом возникновения и поддержания ФП является зона ортодромной тахикардии, длительность ортодромной тахикардии, дисперсия ЭРПЛП, время регрессии дисперсии ЭРПЛП. При БСФПССНПФКСГ возникают условия для продолжительных пароксизмов тахикардии.

### **5.3. Значение ПРАВУТ в возникновении и поддержании бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ишемической болезни сердца с субклиническим гипертиреозом**

Внедрение в клиническую практику ЭФИ сердца позволило установить, что анатомической основой ПРАВУТ является продольная диссоциация АВ узла на быстрый и медленный внутриузловые пути. Пусковым фактором ПРАВУТ является суправентрикулярная экстрасистолия. Циркуляция импульса возникает антероградно по медленному пути, а ретроградно – по быстрому [Шальнова С. А. и соавт., 2015; Horio T. et al., 2010; Nakajima Y. et al., 2013; Jo H.J. et al., 2014]. Ряд исследователей, занимающихся проблемой сочетания ПРАВУТ с субклиническим гипертиреозом, утверждают, что данное коморбидное состояние является субстратом в развитии ФП.

В данном разделе диссертационной работы проводилась оценка роли ПРАВУТ в возникновении и поддержании нарушения сердечного ритма в группах больных с ФП (БСФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ, БСФПССНПФК, СФПССНПФК) и субклиническом гипертиреозе.

Интервалы проводящей системы сердца во время синусового ритма и ПРАВУТ представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Интервалы проводящей системы сердца во время синусового ритма и ПРАВУТ в группах больных с ФП, субклиническим гипертиреозом и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Показатели	БСФПССНПФКСГ	СФПССНПФКС Г	БСФПССНПФК	СФПССНПФК	СГ	ЗЛ
	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 35	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 33	<i>n</i> = 30
	1	2	3	4	5	6
ПРАВУТ, n (%)	8 (21,1)	7 (20,0)	5 (14,7)	5 (15,6)	7 (21,2)	5 (16,7)
ВОТ, мс	389,6±46	373,5±46,9 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,700	364,8±54,2 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,655 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,751	358,2±53,7 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,614 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,711 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,757	357,2±46,9 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,592 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,698 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,749 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,786	350,6±53,7 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,567 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,666 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,717 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,751 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,763
НОТ, мс	300,7±35,5	313,2±39,4 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,704	316,3±47,1 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,692 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,781	319,9±47,7 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,666 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,757 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,77	328,1±39,4 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,582 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,689 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,715 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,738	332,8±47,7 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,572 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,668 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,693 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,715 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,771
ЗТ, мс	88,9±10,4	60,3±7,5 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,06	48,5±7,3 <b><i>p</i><sub>1-3</sub> = 0,014</b> <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,324	38,3±5,8 <b><i>p</i><sub>1-4</sub> = 0,005</b> <b><i>p</i><sub>2-4</sub> = 0,049</b> <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,352	29,1±3,8 <b><i>p</i><sub>1-5</sub> &lt; 0,001</b> <b><i>p</i><sub>2-5</sub> = 0,009</b> <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,069 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,256	17,8±2,7 <b><i>p</i><sub>1-6</sub> &lt; 0,001</b> <b><i>p</i><sub>2-6</sub> &lt; 0,001</b> <b><i>p</i><sub>3-6</sub> = 0,011</b> <b><i>p</i><sub>4-6</sub> = 0,025</b> <b><i>p</i><sub>5-6</sub> = 0,043</b>
ЭРП бета, мс	385,6±45,5	369,5±46,4 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,699	360,8±53,8 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,654 <i>p</i> <sub>2-3</sub> =	354,2±52,9 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,611 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,71 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,757	353,2±44,4 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,585 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,695 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,748 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,786	346,6±51,7 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,561 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,663 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,715 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,75 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,762
ЭРП альфа, мс	296,7±35	309,2±38,8 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,703	312,3±46,5 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,69 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,751	315,9±47,1 <i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,665 <i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,756 <i>p</i> <sub>3-4</sub> = 0,77	324,1±40,8 <i>p</i> <sub>1-5</sub> = 0,585 <i>p</i> <sub>2-5</sub> = 0,69 <i>p</i> <sub>3-5</sub> = 0,715 <i>p</i> <sub>4-5</sub> = 0,739	328,8±49 <i>p</i> <sub>1-6</sub> = 0,575 <i>p</i> <sub>2-6</sub> = 0,669 <i>p</i> <sub>3-6</sub> = 0,694 <i>p</i> <sub>4-6</sub> = 0,716 <i>p</i> <sub>5-6</sub> = 0,772

Продолжение таблицы 5.4

Показатели	1	2	3	4	5	6
RR тах, мс	360,5±42,5	358,3±45,1 $p_{1-2} = 0,791$	360±53,8 $p_{1-3} = 0,803$ $p_{2-3} = 0,793$	363±54,2 $p_{1-4} = 0,791$ $p_{2-4} = 0,775$ $p_{3-4} = 0,776$	366,6±46,1 $p_{1-5} = 0,764$ $p_{2-5} = 0,748$ $p_{3-5} = 0,754$ $p_{4-5} = 0,771$	365,9±54,6 $p_{1-6} = 0,773$ $p_{2-6} = 0,757$ $p_{3-6} = 0,761$ $p_{4-6} = 0,776$ $p_{5-6} = 0,799$
VA тах, мс	70,5±8,2	71,2±8,9 $p_{1-2} = 0,781$	71,9±10,8 $p_{1-3} = 0,762$ $p_{2-3} = 0,782$	72,7±10,8 $p_{1-4} = 0,736$ $p_{2-4} = 0,757$ $p_{3-4} = 0,771$	73,4±9,2 $p_{1-5} = 0,704$ $p_{2-5} = 0,73$ $p_{3-5} = 0,749$ $p_{4-5} = 0,772$	74,1±11,2 $p_{1-6} = 0,694$ $p_{2-6} = 0,717$ $p_{3-6} = 0,735$ $p_{4-6} = 0,755$ $p_{5-6} = 0,782$
AV тах, мс	290±34,3	287,1±36,2 $p_{1-2} = 0,781$	288,1±43,1 $p_{1-3} = 0,791$ $p_{2-3} = 0,795$	290,3±43,5 $p_{1-4} = 0,804$ $p_{2-4} = 0,779$ $p_{3-4} = 0,777$	293,2±36,9 $p_{1-5} = 0,779$ $p_{2-5} = 0,753$ $p_{3-5} = 0,755$ $p_{4-5} = 0,771$	291,8±43,7 $p_{1-6} = 0,792$ $p_{2-6} = 0,768$ $p_{3-6} = 0,768$ $p_{4-6} = 0,782$ $p_{5-6} = 0,792$
Длительность ПТ, с	18,5±2,1	8,5±1 $p_{1-2} = \mathbf{0,005}$	13,7±2,1 $p_{1-3} = 0,155$ $p_{2-3} = 0,064$	6,5±1 $p_{1-4} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-4} = 0,191$ $p_{3-4} = \mathbf{0,03}$	4,8±0,6 $p_{1-5} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-5} = \mathbf{0,014}$ $p_{3-5} = \mathbf{0,01}$ $p_{4-5} = 0,19$	1,8±0,3 $p_{1-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{2-6} < \mathbf{0,001}$ $p_{3-6} = \mathbf{0,005}$ $p_{4-6} = \mathbf{0,008}$ $p_{5-6} = \mathbf{0,003}$
КВВФСУ, мс	340,4±40,1	324,2±40,8 $p_{1-2} = 0,684$	327,4±48,8 $p_{1-3} = 0,717$ $p_{2-3} = 0,782$	311,9±46,5 $p_{1-4} = 0,605$ $p_{2-4} = 0,718$ $p_{3-4} = 0,699$	297±37,4 $p_{1-5} = 0,463$ $p_{2-5} = 0,594$ $p_{3-5} = 0,593$ $p_{4-5} = 0,692$	283,9±42,3 $p_{1-6} = 0,386$ $p_{2-6} = 0,511$ $p_{3-6} = 0,522$ $p_{4-6} = 0,613$ $p_{5-6} = 0,704$
ЭРПЛПдоПРТ, мс	267,5±31,6	266,8±33,7 $p_{1-2} = 0,8$	273,6±41 $p_{1-3} = 0,755$ $p_{2-3} = 0,748$	275,6±41,2 $p_{1-4} = 0,739$ $p_{2-4} = 0,732$ $p_{3-4} = 0,778$	278,2±34,9 $p_{1-5} = 0,708$ $p_{2-5} = 0,703$ $p_{3-5} = 0,757$ $p_{4-5} = 0,772$	281,6±41,9 $p_{1-6} = 0,69$ $p_{2-6} = 0,686$ $p_{3-6} = 0,737$ $p_{4-6} = 0,751$ $p_{5-6} = 0,776$

Продолжение таблицы 5.4

Показатели	1	2	3	4	5	6
ЭРПЛПпослеПРТ, мс	205,9±24,2	235,8±29,6 $p_{1-2} = 0,467$	239,2±35,8 $p_{1-3} = 0,472$ $p_{2-3} = 0,772$	254,8±38,1 $p_{1-4} = 0,336$ $p_{2-4} = 0,635$ $p_{3-4} = 0,672$	268,7±33,8 $p_{1-5} = 0,151$ $p_{2-5} = 0,491$ $p_{3-5} = 0,551$ $p_{4-5} = 0,682$	278,4±41,5 $p_{1-6} = 0,152$ $p_{2-6} = 0,447$ $p_{3-6} = 0,505$ $p_{4-6} = 0,624$ $p_{5-6} = 0,726$
ЭРПЛПдиспер (ЭРПЛПдо-после), с	61,6±7,2	31±3,9 $p_{1-2} = 0,008$	34,4±5,2 $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,58$	20,8±3,1 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,084$ $p_{3-4} = 0,079$	9,5±1,2 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,008$ $p_{4-5} = 0,019$	3,2±0,5 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} = 0,004$ $p_{4-6} = 0,005$ $p_{5-6} = 0,003$
Время регрессии дисперсии ЭРПЛП, мин	28,5±3,4	19,6±2,5 $p_{1-2} = 0,071$	12,7±1,9 $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,07$	7,8±1,2 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,006$ $p_{3-4} = 0,086$	5,3±0,7 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,016$ $p_{4-5} = 0,134$	1,6±0,2 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-6} = 0,005$ $p_{4-6} = 0,006$ $p_{5-6} = 0,002$
т ВС, имп/мин	160,2±18,9	158,6±19,8 $p_{1-2} = 0,781$	157,1±23,5 $p_{1-3} = 0,762$ $p_{2-3} = 0,782$	155,5±23,1 $p_{1-4} = 0,738$ $p_{2-4} = 0,76$ $p_{3-4} = 0,772$	154±19,6 $p_{1-5} = 0,707$ $p_{2-5} = 0,733$ $p_{3-5} = 0,751$ $p_{4-5} = 0,772$	152,4±22,7 $p_{1-6} = 0,692$ $p_{2-6} = 0,715$ $p_{3-6} = 0,734$ $p_{4-6} = 0,753$ $p_{5-6} = 0,78$
St1R1 min, мс	97,1±11,6	101,1±12,7 $p_{1-2} = 0,705$	99,1±14,8 $p_{1-3} = 0,76$ $p_{2-3} = 0,759$	103,2±15,4 $p_{1-4} = 0,669$ $p_{2-4} = 0,758$ $p_{3-4} = 0,715$	105,3±13,3 $p_{1-5} = 0,604$ $p_{2-5} = 0,706$ $p_{3-5} = 0,667$ $p_{4-5} = 0,75$	107,4±16 $p_{1-6} = 0,58$ $p_{2-6} = 0,671$ $p_{3-6} = 0,639$ $p_{4-6} = 0,716$ $p_{5-6} = 0,76$
St2R2 max, мс	439,4±51,8	434,2±54,7 $p_{1-2} = 0,777$	437,3±65,4 $p_{1-3} = 0,796$ $p_{2-3} = 0,787$	432,8±64,6 $p_{1-4} = 0,772$ $p_{2-4} = 0,796$ $p_{3-4} = 0,772$	430,7±54,1 $p_{1-5} = 0,756$ $p_{2-5} = 0,784$ $p_{3-5} = 0,76$ $p_{4-5} = 0,782$	428,5±64 $p_{1-6} = 0,749$ $p_{2-6} = 0,774$ $p_{3-6} = 0,753$ $p_{4-6} = 0,773$ $p_{5-6} = 0,792$

## Окончание таблицы 5.4

Показатели	1	2	3	4	5	6
St2R2-прирост, мс	148±17,4	145,1±18,2 $p_{1-2} = 0,756$	142,3±21,3 $p_{1-3} = 0,717$ $p_{2-3} = 0,76$	139,5±20,8 $p_{1-4} = 0,67$ $p_{2-4} = 0,716$ $p_{3-4} = 0,754$	136,7±17 $p_{1-5} = 0,605$ $p_{2-5} = 0,659$ $p_{3-5} = 0,709$ $p_{4-5} = 0,75$	134±20 $p_{1-6} = 0,577$ $p_{2-6} = 0,628$ $p_{3-6} = 0,678$ $p_{4-6} = 0,715$ $p_{5-6} = 0,759$
St2R2 max/St1R1 min	4,5±0,5	4,3±0,5 $p_{1-2} = 0,675$	4,4±0,7 $p_{1-3} = 0,75$ $p_{2-3} = 0,745$	4,2±0,6 $p_{1-4} = 0,63$ $p_{2-4} = 0,751$ $p_{3-4} = 0,695$	4,1±0,545 $p_{1-5} = 0,559$ $p_{2-5} = 0,69$ $p_{3-5} = 0,642$ $p_{4-5} = 0,741$	3,99±0,67 $p_{1-6} = 0,536$ $p_{2-6} = 0,653$ $p_{3-6} = 0,613$ $p_{4-6} = 0,702$ $p_{5-6} = 0,754$
St2R2max/ЭРП β пути	1,14±0,13	1,18±0,12 $p_{1-2} = 0,753$	1,21±0,2 $p_{1-3} = 0,751$ $p_{2-3} = 0,797$	1,23±0,17 $p_{1-4} = 0,702$ $p_{2-4} = 0,75$ $p_{3-4} = 0,75$	1,34±0,15 $p_{1-5} = 0,661$ $p_{2-5} = 0,713$ $p_{3-5} = 0,719$ $p_{4-5} = 0,762$	1,24±0,19 $p_{1-6} = 0,642$ $p_{2-6} = 0,69$ $p_{3-6} = 0,698$ $p_{4-6} = 0,737$ $p_{5-6} = 0,772$
St2R2max/ЭРП α пути	1,48±0,18	1,42±0,19 $p_{1-2} = 0,802$	1,40±0,21 $p_{1-3} = 0,803$ $p_{2-3} = 0,799$	1,371±0,22 $p_{1-4} = 0,767$ $p_{2-4} = 0,77$ $p_{3-4} = 0,759$	1,33±0,16 $p_{1-5} = 0,73$ $p_{2-5} = 0,735$ $p_{3-5} = 0,729$ $p_{4-5} = 0,76$	1,32±0,21 $p_{1-6} = 0,736$ $p_{2-6} = 0,74$ $p_{3-6} = 0,733$ $p_{4-6} = 0,761$ $p_{5-6} = 0,802$
ЭРП β пути/ЭРП α пути	1,32±0,15	1,24±0,16 $p_{1-2} = 0,757$	1,15±0,17 $p_{1-3} = 0,75$ $p_{2-3} = 0,793$	1,12±0,13 $p_{1-4} = 0,728$ $p_{2-4} = 0,779$ $p_{3-4} = 0,78$	1,09±0,13 $p_{1-5} = 0,733$ $p_{2-5} = 0,781$ $p_{3-5} = 0,782$ $p_{4-5} = 0,791$	1,05±0,16 $p_{1-6} = 0,705$ $p_{2-6} = 0,751$ $p_{3-6} = 0,754$ $p_{4-6} = 0,761$ $p_{5-6} = 0,771$

Проведенный анализ показал, что интервалы проводящей системы сердца во время синусового ритма и ПРАВУТ имеют непосредственное отношение к возникновению и поддержанию ФП (БСФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ, БСФПССНПФК, СФПССНПФК). Ведущее место в возникновении ФП играет зона узловой тахикардии, длительность узловой тахикардии, а в поддержании аритмии – дисперсия ЭРПЛП, время регрессии дисперсии ЭРПЛП (таблица 5.4).

Выявлено, что зона узловой тахикардии при субклиническом гипертиреозе шире, чем у здоровых лиц на 38,8 % ( $p = 0,043$ ). При сравнении БСФПССНПФК с СФПССНПФК также установлено уширение зоны узловой тахикардии на 21,0 % ( $p = 0,352$ ). Следует отметить, что зона узловой тахикардии при БСФПССНПФКСГ шире, чем при СФПССНПФКСГ на 32,2 % ( $p = 0,060$ ).

Практический интерес представляет длительность узловой тахикардии. Анализ полученных данных показал, что длительность узловой тахикардии при субклиническом гипертиреозе дольше, чем у здоровых людей на 62,6 % ( $p = 0,0034$ ). Также выявлено, что продолжительность узловой тахикардии при БСФПССНПФК больше, чем при СФПССНПФК на 52,6 % ( $p = 0,030$ ). Продолжительность узловой тахикардии при БСФПССНПФКСГ длительнее, чем при СФПССНПФКСГ на 54,1 % ( $p = 0,005$ ).

При оценке дисперсии ЭРПЛП установлено, что при субклиническом гипертиреозе этот показатель больше, чем у здоровых людей на 66,3 % ( $p = 0,003$ ). Также выявлено, что у больных с БСФПССНПФК дисперсия ЭРПЛП больше, чем при СФПССНПФК на 39,5 % ( $p = 0,008$ ), а наложение субклинического гипертиреоза вызвало увеличение этого показателя на 49,7 % ( $p = 0,005$ ).

Время регрессии дисперсии ЭРПЛП при субклиническом гипертиреозе было дольше, чем у здоровых людей на 69,5 % ( $p = 0,005$ ). Время регрессии дисперсии ЭРПЛП у больных с БСФПССНПФК было дольше, чем при СФПССНПФК на 38,4 % ( $p = 0,086$ ). Наложение субклинического гипертиреоза

на бессимптомную ФП вызвало увеличение времени регрессии дисперсии ЭРПЛП на 31,2 % ( $p = 0,07$ ).

Таким образом, у больных со стенокардией напряжения II функционального класса и субклиническим гипертиреозом ЭФ-субстратом возникновения и поддержания ФП является зона пароксизма узловой тахикардии, длительность пароксизма узловой тахикардии, дисперсия ЭРПЛП, время регрессии дисперсии ЭРПЛП. При ФП, при сочетании ФП с субклиническим гипертиреозом возникают условия для длительных пароксизмов узловой тахикардии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее частых и опасных для жизни нарушений сердечного ритма, самым распространенным после экстрасистолии [Благова О.В. и соавт., 2014; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Фонякин А.В., 2016; Chiang C.et al., 2012].

В последние годы наметилась тенденция к росту больных с ФП [Жиров И.В. и соавт., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; Mozaffarian D.et al., 2014]. В связи с этим вопросы диагностики и лечения данного заболевания приобрели медико-социальное значение [Ардашев А. В. и соавт., 2015]. В странах мира с развитой экономикой наметилась тенденция не только к увеличению количества больных с данной патологией, но и «омоложению» среди женского и мужского населения [Апарина О.П. и соавт., 2014; Ашихмин Я.И., Драпкина О.М., 2015; Chiang C. et al., 2012; Zoni-Berisso M.et al., 2014]. В настоящее время установлено, что ФП является независимым предиктором внезапной сердечной смерти [Шальнова С. А. и соавт., 2015; Татарский Б.А., Казеннова Н.В., 2016; Mozaffarian D. et al., 2014].

Особое внимание приковано к ФП в связи с сомнительным прогнозом у больных при сочетании с тиреоидной дисфункцией [Бабенко А.Ю. и соавт. 2011, 2012, 2013; Агеев Ф.Т. и соавт., 2014; Благова О.В. и соавт., 2014; Сапельников О.В. и соавт., 2015; Фонякин А.В., 2016; Guha K., McDonagh T., 2013]. Известно, что в результате эндокринно-аритмического ремоделирования миокарда запускается целый каскад метаболически-эндокринных нарушений, которые, в свою очередь, вовлекают сложные механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной системы [Бабенко А.Ю. и соавт. 2013; Беликов Е. А. и соавт., 2015; Chiang C.et al., 2012]. Учитывая важное значение гормонов щитовидной железы в регуляции сердечнососудистой системы, можно предположить, что функциональные нарушения тиреоидной системы при ФП существенным образом сказываются на течении и прогнозе этого

заболевания [Благова О. В. и совт., 2014; Бабенко А. Ю. и соавт., 2012, 2013; Сапельников О.В. и соавт., 2015; Mozaffarian D.et al., 2014].

В то же время, существующие на сегодня данные литературы относительно функционального состояния щитовидной железы при ФП немногочисленны и противоречивы. Недостаточно изучены вопросы, касающиеся эпидемиологии и характера функциональных сдвигов тиреоидного статуса при ФП, а также их роли в развитии, поддержании и усугублении патогенетических звеньев заболевания. Остается малоизученной патофизиология дисфункции ЩЖ, влияние стандартной терапии ФП на функциональное состояние щитовидной железы. Не окончательно решен вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции функциональных нарушений тиреоидного статуса при данном заболевании.

Нами проводилось обследование 139 больных (62 мужчины и 77 женщин) от 58 до 67 лет (средний возраст –  $62,7 \pm 2,4$  года) с пароксизмами фибрилляции предсердий. Из них у 34 выявлены бессимптомные пароксизмы ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (БСФПССНПФКСГ) (они составили первую группу). У 32 пациентов установлены симптомные пароксизмы ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом (СФПССНПФКСГ) (они составили вторую группу). У 38 человек с бессимптомными пароксизмами ФП возникали на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (БСФПССНПФК) (они составили третью группу). Еще у 35 больных с симптомными пароксизмами ФП были на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (СФПССНПФК) (они составили третью группу). У 33 больных первой контрольной группы имелся субклинический гипертиреоз. 30 здоровых лиц составили вторую контрольную группу.

Обследование больных проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Городская больница № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» 2015–2018 гг.

Для исключения патологии сердца и щитовидной железы производили ультразвуковое исследование сердца и щитовидной железы. С помощью холтеровского мониторирования ЭКГ оценивали динамику частоты сердечных сокращений, выявляли нарушения ритма сердца, смещение сегмента ST. Наличие аномальных путей проведения и продольной диссоциации АВ-узла выявляли в ходе электрофизиологического исследования сердца [Чирейкин Л. В. и др., 1999]. Кроме инструментальных, всем пациентам проводили лабораторные исследования, включающие определение липидного спектра, уровня глюкозы крови и тиреоидных гормонов.

В результате оценки тиреоидного статуса при сочетании бессимптомной и симптомной фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом на фоне стабильной стенокардии напряжения II ФК выявлено, что объем щитовидной железы у женщин и мужчин при БСФПССНПФКСГ больше, чем при СФПССНПФКСГ ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,013$ ), БСФПССНПФК ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,008$ ), СФПССНПФК ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,011$ ), субклиническом гипертиреозе ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,028$ ) и здоровых лиц ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,005$ ).

Проведенное исследование показало, что в обследуемых группах в зависимости от уровня  $T_4$ св и  $T_3$ св пациенты находились в разных референсных диапазонах. Здоровые лица сбалансировано распределялись на уровне верхнего и нижнего диапазона. По сравнению со здоровыми лицами пациенты с субклиническим гипертиреозом концентрировались в стороне верхнего референсного диапазона ( $\chi^2 = 0,68$ ,  $p = 0,41$ ), при БСФПССНПФКСГ – в нижнем ( $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,0429$ ), а СФПССНПФКСГ – в верхнем ( $\chi^2 = 1,56$ ,  $p = 0,212$ ), БСФПССНПФК – в нижнем ( $\chi^2 = 4,84$ ,  $p = 0,0279$ ), СФПССНПФК – в верхнем ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p = 0,0377$ ).

Полученные результаты доказывают, что тиреоидный статус при сочетании бессимптомной фибрилляции предсердий с субклиническим

гипертиреозом на фоне стабильной стенокардии напряжения II ФК характеризуется увеличением объема щитовидной железы, незначительным отклонением уровня ТТГ ниже референсного диапазона, отклонением уровня  $T_{4св}$  и  $T_{3св}$  в сторону нижнего значения референсного диапазона. Тиреоидный статус при сочетании симптомной фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом на фоне стабильной стенокардии напряжения II ФК характеризуется выраженным отклонением уровня ТТГ ниже референсного диапазона, отклонением уровня  $T_{4св}$  и  $T_{3св}$  в сторону верхнего значения референсного диапазона.

В результате анализа взаимосвязи тиреоидного статуса с ЭКГ-и ЭФ-показателями сердца при сочетании бессимптомной и симптомной ФП с субклиническим гипертиреозом на фоне стабильной стенокардии напряжения II ФК выявлено, что между уровнем ТТГ,  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост существует связь.

Между уровнем ТТГ и ЭРПЛП ( $r = 0,355$ ,  $p = 0,047$ ) выявлена прямая зависимость, а между ТТГ и ЧСС ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,049$ ), ТТГ и St2R2-прирост ( $r = -0,363$ ,  $p = 0,043$ ) – обратная. Между уровнем  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и ЧСС ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,019$ ,  $r = 0,448$ ,  $p = 0,009$ ),  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и St2R2-прирост ( $r = 0,418$ ,  $p = 0,017$ ,  $r = 0,452$ ,  $p = 0,008$ ) установлена прямая зависимость, а между  $T_{3св}$ ,  $T_{4св}$  и ЭРПЛП ( $r = -0,410$ ,  $p = 0,019$ ,  $r = -0,449$ ,  $p = 0,009$ ) – обратная.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что у больных с субклиническим гипертиреозом отклонение уровня  $T_{4св}$  и  $T_{3св}$  в сторону верхнего значения референсного диапазона, уровня ТТГ ниже референсного диапазона вызывает увеличение ЧСС, укорочение ЭРПЛП, дисфункцию АВ-проведения. При субклиническом гипертиреозе формируется тиреоидный статус с факторами риска возникновения ФП. К факторам риска возникновения ФП относится усиление автоматизма синусового узла, укорочение ЭРПЛП.

Анализ данных показал, что у больных с симптомной и бессимптомной ФП на фоне стабильной стенокардии напряжения II ФК, между ТТГ и ЧСС,

ТТГ и ЭРПЛП, ТТГ и St2R2-прирост связьюотсутствует. В то же время между уровнем ТТГ, Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2 прирост выявлена связь.

Между уровнем Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС ( $r = 0,430, p = 0,020, r = 0,471, p = 0,003, r = 0,422, p = 0,016, r = 0,462, p = 0,006$ ), Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и St2R2-прирост ( $r = 0,440, p = 0,011, r = 0,475, p = 0,002, r = 0,435, p = 0,012, r = 0,470, p = 0,004$ ) установлена прямая связь, а между Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЭРПЛП ( $r = -0,431, p = 0,014, r = -0,472, p = 0,003, r = -0,419, p = 0,017, r = -0,458, p = 0,007$ ) – обратная.

Следовательно, у больных с ФП имеется взаимосвязьэутиреоидного статуса с ЭКГ - и ЭФ - предикторами возникновения аритмии. При БСФПССН ПФК отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону нижнего значения референсного диапазона вызывает уменьшение ЧСС, укорочение ЭРПЛП. При СФПССН ПФК отклонение уровня Т<sub>4</sub>св и Т<sub>3</sub>св в сторону верхнего значения референсного диапазона вызывает увеличение ЧСС, укорочение ЭРПЛП.

Проведенный корреляционный анализ показал, что при сочетании симптомной и бессимптомной ФП на фоне стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом между уровнем ТТГ, Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС, ЭРПЛП, St2R2-прирост существует зависимость.

При сочетании симптомной и бессимптомной ФП на фоне стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом между уровнем ТТГ и ЭРПЛП ( $r = 0,369, p = 0,040, r = 0,358, p = 0,046$ ) выявлена прямая зависимость, ТТГ и ЧСС ( $r = -0,364, p = 0,043, r = -0,357, p = 0,046$ ), ТТГ и St2R2-прирост ( $r = -0,378, p = 0,036, r = -0,374, p = 0,038$ ) – обратная. Между уровнем Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЧСС ( $r = 0,426, p = 0,015, r = 0,418, p = 0,017, r = 0,467, p = 0,005, r = 0,458, p = 0,008$ ), Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и St2R2-прирост ( $r = 0,435, p = 0,012, r = 0,431, p = 0,014, r = 0,470, p = 0,004, r = 0,466, p = 0,005$ ) установлена прямая зависимость, а между Т<sub>3</sub>св, Т<sub>4</sub>св и ЭРПЛП ( $r = -0,427, p = 0,015, r = -0,415, p = 0,018, r = -0,415, p = 0,018, r = -0,454, p = 0,008$ ) – обратная.

Следовательно, полученные данные подтверждают, что у больных с симптомной и бессимптомной ФП на фоне сочетания стенокардии напряжения

II ФК с субклиническим гипертиреозом формируется сложная взаимосвязь между тиреоидным и кардиологическим статусом.

В результате оценки пусковых и поддерживающих механизмов аритмии при бессимптомной и симптомной ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом установлено, что пусковыми факторами ФП являются экстрасистолия, сочетание экстрасистолии с ПРАВОТ и ПРАВУТ.

Выявлено, что при с субклиническим гипертиреозе (БСФПССНПФКСГ, СФПССНПФКСГ), бессимптомной и симптомной ФП на фоне стенокардии напряжения II ФК (БСФПССНПФК, СФПССНПФК), субклиническом гипертиреозе и у здоровых лиц сохраняется единый механизм возникновения аритмии. Пусковым фактором возникновения ФП является экстрасистолия (60,5–70,0 %). Реже возникновение ФП имеет более сложный механизм. Вначале экстрасистолия провоцирует ПРАВУТ (14,7–21,2 %) или ПРАВОТ (13,3–22,9 %), а затем возникает ФП.

Важно отметить, что пусковые экстрасистолы в группах больных с ФП, субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц имели одинаковую структуру.

В ходе исследования выявлено, что пусковая аритмия представлена одиночной наджелудочковой экстрасистолией (50,9–62,6 %), одиночной желудочковой экстрасистолией (32,2–45,0 %). Реже ФП вызывали парные (1,4–2,6 %) и групповые (0,7–1,0 %) наджелудочковые и желудочковые (1,4–1,9 %) экстрасистолы.

При изучении электрофизиологических показателей ФП установлено, что ЭФ - субстратом возникновения и поддержания ФП является зона пароксизма узловой тахикардии, длительность пароксизма узловой тахикардии, дисперсия ЭРПЛП, время регрессии дисперсии ЭРПЛП.

Следовательно, полученные данные доказывают, что в группах больных с ФП, субклиническим гипертиреозом и у здоровых лиц ЭКГ - и ЭФ - субстратом

возникновения и поддержания ФП является экстрасистолия, сочетание экстрасистолии с ПРАВОТ и ПРАВУТ.

Таким образом, фибрилляция предсердий в настоящее время является наиболее распространенной формой сердечной патологии. Сочетание фибрилляции предсердий с субклиническим гипертиреозом ассоциируется со значительным увеличением сердечнососудистых событий. Полученные результаты исследования позволяют заключить, что при фибрилляции предсердий на фонесочетания стабильной стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом возникают ЭКГ и электрофизиологические условия для учащения пароксизмов тахикардии. Выявление субклинического гипертиреоза у больных с фибрилляцией предсердий указывает на необходимость проведения коррекции в проводимой терапии.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом уровень свободного тироксина ( $T_4$ св) находится в верхнем диапазоне в 71,4 % случаев, в нижнем – в 28,6 %, а при бессимптомной ФП – в 26,3 % и 73,7 % ( $\chi^2=13,1$ ,  $p=0,0003$ ), а свободного трийодтиронина ( $T_3$ св) – в 77,1 %, 22,9 % и 26,3 %, 73,7 % ( $\chi^2=16,85$ ,  $p=0,0001$ ) соответственно.

2. У больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом между уровнем тиреотропного гормона и эффективным рефрактерным периодом левого предсердия имеется прямая зависимость ( $r=0,369$ ,  $p=0,040$ ,  $r=0,358$ ,  $p=0,046$ ), между ТТГ и ЧСС – обратная ( $r=-0,364$ ,  $p=0,043$ ,  $r=-0,357$ ,  $p=0,046$ ). Между уровнем  $T_3$ св,  $T_4$ св и ЧСС имеется прямая зависимость ( $r=0,426$ ,  $p=0,015$ ,  $r=0,418$ ,  $p=0,017$ ,  $r=0,467$ ,  $p=0,005$ ,  $r=0,458$ ,  $p=0,008$ ), а  $T_3$ св,  $T_4$ св и ЭРПЛП – обратная ( $r=-0,427$ ,  $p=0,015$ ,  $r=-0,415$ ,  $p=0,018$ ,  $r=-0,415$ ,  $p=0,018$ ,  $r=-0,454$ ,  $p=0,008$ ).

3. Пусковыми факторами возникновения аритмии у больных с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом в 60,5 % случаях является экстрасистолия, в 18,4 % – пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной ортодромной тахикардии) и в 21,1 % – пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии, а при симптомной ФП в 57,1 % экстрасистолия, в 22,9 % – ПРАВОТ и в 20,0 % – ПРАВУТ.

4. Пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной тахикардии вызывают и поддерживают бессимптомную и симптомную фибрилляцию предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального

класса с субклиническим гипертиреозом в результате укорочения эффективного рефрактерного периода левого предсердия, дисперсии ЭРПЛП, увеличения времени регрессии дисперсии ЭРПЛП. ЭРПЛП при бессимптомной ФП короче на 27,4 % ( $p = 0,033$ ), чем при симптомной.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На амбулаторном этапе наблюдения за больными с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса рекомендуется определить уровень тиреотропного гормона для выявления субклинического гипертиреоза.

2. У больных с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса и низким уровнем тиреотропного гормона необходимо определять уровень свободного тироксина и трийодтиронина для выявления манифестного и трийодтиронинзависимого гипертиреоза.

3. Больным с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом для выявления пусковых механизмов возникновения аритмии необходимо проводить холтеровское мониторирование ЭКГ.

4. Больным с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом для выявления пусковых и поддерживающих механизмов аритмии необходимо проводить чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение в ранней диагностике и прогнозировании течения фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AB (AV)	– атриовентрикулярный (-ая, -ое)
АГ	– артериальная гипертензия
ААТ	– антиаритмическую терапию
ABT	– атриовентрикулярная тахикардия
БСФПССН II ФК	– бессимптомная ФП на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса
БСФПССН II ФКСГ	– бессимптомная ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом
ВВФСУ	– время восстановления функции синусового узла
ЖЭ	– желудочковая экстрасистолия
ЗЛ	– здоровые лица
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КВВФСУ	– скорректированное ВВФСУ узла
НЖЭ	– наджелудочковая экстрасистолия
ПАВТ	– пароксизмальная АВ-тахикардия
ПРАВОТ	– пароксизм реципрокной атриовентрикулярной ортодромной тахикардии
ПРАВУТ	– пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия
СН	– стенокардия напряжения
ССС	– сердечнососудистая система
СГ	– субклинический гипертиреоз
СФПССН II ФК	– симптомная ФП на фоне стабильной стенокардии напряжения II функционального класса
СФПССН II ФКСГ	– симптомная ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II функционального класса с субклиническим гипертиреозом
T <sub>3</sub> св	– свободный трийодтиронин
T <sub>4</sub> св	– свободный тироксин
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧпС	– чреспищеводная электрокардиостимуляция
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭРП	– эффективный рефрактерный период
ЭРП ЛП	– эффективный рефрактерный период левого предсердия
ЭФ	– электрофизиологические (-ая, -ое)
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
fast – slow	– вариант «быстрая – медленная»
slow – fast	– вариант «медленная – быстрая»

St1–R1 min	– минимальный интервал времени проведения возбуждения по АВ-узлу
St2–R2 max	– максимальный интервал времени проведения возбуждения по АВ-узлу
St2–R2 прирост	– увеличение времени проведения возбуждения по АВ-узлу
VA	– вентрикулоатриальный (-ая, -ое)
WPW	– синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта
$\alpha$ путь	– медленный путь
$\beta$ путь	– быстрый путь

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Агеев, Ф. Т. Гипотиреоз и сердечнососудистые заболевания: вопросы патогенеза, клиники и заместительной терапии / Ф. Т. Агеев, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида, Б. Д. Кулев // Кардиология. – 2014. – № 12. – С. 72–79.
2. Аксельрод, А. С. Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике / А. С. Аксельрод, П. Ш. Чомахидзе, А. Л. Сыркин. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 200 с.
3. Апарина, О. П. Мерцательная аритмия как следствие и причина структурных изменений предсердий / О. П. Апарина, Л. Н. Чихирева, О. В. Стукалова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 11. – С. 57–64.
4. Ардашев, А. В. Сопоставление клинических данных и результатов математического моделирования при радиочастотной абляции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий: кардиоверсия может быть заключительным этапом комбинированного лечения / А. В. Ардашев, М. Е. Мазуров, Е. Г. Желяков [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 10. – С. 46–51.
5. Ардашев, А. В. Клиническая аритмология / А. В. Ардашев.– М. : Медпрактика-М, 2009. –С. 402-405.
6. Ашихмин, Я. И. Сократительная функция предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / Я. И. Ашихмин, О. М. Драпкина // Кардиология. – 2015. – № 5. – С. 40–47.
7. Бабенко, А. Ю. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и предикторы развития / А. Ю. Бабенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011.– № 9 (3). – С. 49–59.
8. Бабенко, А. Ю. Фибрилляция предсердий при гипертиреозе – детерминанты развития и сохранения / А. Ю. Бабенко, Е. Н. Гринева, В. Н. Солнцев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9, №1. – С. 29–37.

9. Бабенко, А. Ю. Вклад различных факторов в характер поражения сердца при гипертиреозе / А. Ю. Бабенко, Е. Н. Гринева, В. Н. Солнцев [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2012. – № 10 (1). – С. 6–12.

10. Баевский, Р. М. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ variability сердечного ритма / Р. М. Баевский, Г. А. Никулина // Вестник аритмологии. – 2000. – Т. 16. – С. 6–16.

11. Беликов, Е. А. Применение ривароксабана в периоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / Е. А. Беликов, К. В. Давтян, О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 4. – С. 36–40.

12. Благова, О. В. «Идиопатические» аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения / О. В. Благова, А. В. Недоступ, В. А. Сулимов [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 28–38.

13. Бокерия, Л. А. Клинические рекомендации (ВНОА, ВНОК, АССХ) по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применения имплантируемых антиаритмических устройств / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревешвили, Р. Г. Оганов [и др.]. – М. : Асконлайн, 2009. – С. 237–303.

14. Боткин, С.П. Клинические лекции / С.П. Боткин. – СПб. : Питер, 1912. –Т. II.

15. Брегвадзе, И. Н. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата / И. Н. Брегвадзе, Е. Б. Майков, О. А. Бильдинов [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 48–55.

16. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М. : МедиаСфера, 2001. – 392 с.

17. Гончарова, А. Г. Циркадный индекс – предиктор соматических заболеваний / А. Г. Гончарова, Л. Х. Брагин, Ю. И. Воронков, Н. И. Гончаров // Технологии живых систем. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 53–55.

18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА / В. А. Сулимов, С. П. Голицын, Е. П. Панченко [и др.]. – М., 2012. – 84 с.

19. Дубровский, И. А. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца : монография / И.А. Дубровский; под ред. В. А. Сулимова, В. И. Маколкина. – М. : Медицина, 2001. – 208 с.

20. Егоров, Д. Ф. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами / Д. Ф. Егоров, О. Л. Гордеев. – СПб. : Человек, 2006. – 256 с.

21. Елесин, Д. А. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно-персистирующей форм фибрилляции предсердий : 1-летний период наблюдения с помощью системы непрерывного подкожного мониторинга / Д. А. Елесин, А. Б. Романов, А. Н. Туров[и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – Т. 63. – С. 5–12.

22. Жиров, И. В. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий / И. В. Жиров, Н. В. Романова, С. Н. Терещенко, Ю. Ф. Осмоловская // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 91–96.

23. Казаков, А. И. Новые пероральные антикоагулянты при катетерной абляции фибрилляции предсердий. Опыт применения ривароксабана / А. И. Казаков, С. М. Яшин, Е. В. Лян, А. В. Айрапетян // Кардиология. – 2015. – № 8. – С. 30–34.

24. Канорский, С. Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий : определение достижимой цели и оценка имеющихся средств / С. Г. Канорский // Кардиология. – 2014. – № 2. – С. 70–74.

25. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – 2 изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242с.

26. Курбанов, Р. Д. Фармако-динамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца / Р. Д. Курбанов, Т. А. Абдуллаев // Клиническая медицина. – 1988. – № 10. – С. 52–55.

27. Ланг, Т. Как описывать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов /Т. Ланг, М. Сесик. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.

28. Люсов, В. А. Аритмии сердца / В. А. Люсов, Е. В. Колпаков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 400 с.

29. Мазур, Н. А. Пароксизмальные тахикардии / Н. А. Мазур. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 252 с.

30. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование в обследовании больных с нарушениями ритма сердца / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова // Клиническая аритмология /А.В.Ардашев.– М. : Медпрактика, 2009. – С. 119–156.

31. Макаров, Л. М. Внезапная внебольничная сердечная смерть у детей, подростков и лиц молодого возраста / Л. М. Макаров, Ю. А. Солохин //Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 33–37.

32. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика-М, 2003. – 340с.

33. Мамчур, С. Е. Использование дабигатрана для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших катетерную абляцию при фибрилляции предсердий / С. Е. Мамчур, Е. В. Горбунова, Д. А. Щербинина, М. П. Романова // Кардиология. – 2015. – № 4. – С. 30–35.

34. Метелица, В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечнососудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – М. : МИА, 2005.

35. Национальные клинические рекомендации. Раздел II. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. ВНОК. – М. : Силицея-Полиграф, 2008. – С. 60–110.

36. Обухова, Е. А. Влияние тиоктацида на течение диабетической кардиомиопатии. Материалы Всероссийского научно-практического семинара : Современные возможности Холтеровского мониторирования / Е. А. Обухова, О. К. Ненастьева, Е. Г. Рунова // Вестник аритмологии. – 2000. – Т. 17. – С. 56.

37. Первова, Е. В. Современная кардиостимуляция на холтеровском мониторе ЭКГ: практическое руководство / Е. В. Первова. – М. : МЕДИКА, 2011. – 368. с.

38. Писарук, А. В. Вариабельность ритма сердца при старении / А. В. Писарук // Нарушения ритма сердца: возрастные аспекты: материалы I Украинской научно-практической конференции с международным участием. – Киев, 2000. – С. 176–182.

39. Попов, С. В. Эффективность антиаритмического препарата III класса нибентана у больных с фибрилляцией предсердий / С. В. Попов, Г. А. Аубакирова, И. В. Антонченко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2003. – Т. 31. – С. 10–14.

40. Ревешвили, А. Ш. Аритмология. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревешвили, И. В. Антонченко, А. В. Ардашев [и др.]. – М. :ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.

41. Ревешвили, А. Ш. Персональный телемониторинг пациентов: возможности развития в аритмологии и кардиологии / А. Ш. Ревешвили, Н. Н. Ломидзе, И. Ш. Хасанов, А. В. Стариковский // Кардиология. – 2015. – № 12. – С. 36–41.

42. Рябыкина, Г. В. Нагрузочные тесты в кардиологической клинике / Г. В. Рябыкина // Терапевт. – 2010. – № 9. – С. 15–22.

43. Рябыкина, Г. В. Изменения сегмента ST на ЭКГ у больных артериальной гипертонией / Г. В. Рябыкина, Л. Н. Лютикова, М. А. Саидова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 5. – С. 67–73.

44. Рябыкина, Г. В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М. : Медпрактика, 2010. – С. 320.

45. Самитин, В. В. Факторы сердечно сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе / В. В. Самитин, Т. И. Родионова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 26–29.

46. Самко, А. Н. Рентгенэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца / А. Н. Самко // Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука, С. А. Бойцова. – М. : MEDIA MEDICA, 2007. – С. 27.

47. Сапельников, О. В. Фибрилляция предсердий у кардиохирургических больных / О. В. Сапельников, Р. С. Латыпов, А. С. Партигулова [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 11. – С. 5–11.

48. Селина, В. В. Клиническая эффективность длительного подкожного мониторирования ЭКГ у пациентов с фибрилляцией предсердий / В. В. Селина, А. Н. Туров, А. Б. Романов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – Т. 63. – С. 16–22.

49. Сердечная, Е. В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева // Кардиология. – 2015. – № 12. – С. 36–41.

50. Соболев, А. В. Методы анализа variability сердечного ритма на длительных промежутках времени / А. В. Соболев. – М. : Медпрактика, 2009. – С. 172.

51. Солохин, Ю. А. Анализ внезапной внегоспитальной сердечной смерти у детей, подростков и молодых лиц / Ю. А. Солохин, Л. М. Макаров // Альманах судебной медицины. – 2009. – № 4 (12). – С. 19–24.

52. Солохин, Ю. А. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го танатологического отделения бюро Судебно-медицинской экспертизы Департамента Здравоохранения г.

Москвы) /Ю. А. Солохин, Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова. – М. :Медицинская экспертиза и право, 2012 г.

53. Сулимов, В. А. Применение нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана для устранения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / В. А. Сулимов, М. Ю. Гиляров // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 6. – С. 49–55.

54. Сыркин, А. Л. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий / А. Л. Сыркин, Г. Г. Иванов, А. С. Аксельрод [и др.] // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. – 2010. – № 4. – С. 84–87.

55. Татарский, Б. А. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности / Б. А. Татарский, Н. В. Казеннова // Кардиология. – 2016. – № 3. – С. 54–59.

56. Татарский, Б. А. Возможный выбор новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий: обзор мета-анализов / Б. А. Татарский, Н. В. Казеннова // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 97–105.

57. Тер-Акопян, А. В. Опыт эндоваскулярной имплантации устройства WATCHMAN у больных с фибрилляцией предсердий / А. В. Тер-Акопян, В. Ф. Ликов, М. Н. Алехин [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 9. – С. 22–24.

58. Трошина, Е. А. Нарушения функции щитовидной железы и сердечнососудистая система / Е. А. Трошина, М. Ю. Юкина, Н. А. Огнева, Н. В. Мазурина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, №1. – С.12–19.

59. Фоякин, А. В. Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Char / А. В. Фоякин // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 49–53.

60. Шальнова, С. А. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у российского населения / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 12. – С. 70–76.

61. Шестаков, С.В. Мерцательная аритмия / С.В. Шестаков. – М., 1961. – 103 с.

62. Шубик, Ю. В. Нибентан: препарат для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции предсердий / Ю. В. Шубик, М. М. Медведев, А. Е. Ривин // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 19–24.

63. Abraham-Nordling, M. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003–2005 / M. Abraham-Nordling, O. Törring, M. Lantz et al. // European Journal of Endocrinology. – 2008. – Vol. 158. – P. 823–827.

64. Abraham-Nordling, M. Graves' disease : a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery / M. Abraham-Nordling, O. Törring, B. Hamberger et al. // Thyroid. – 2005. – Vol. 15. – P. 1279–1286.

65. Abraham-Nordling, M. Thyroid-associated ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine / M. Abraham-Nordling, G. Wallin, F. Traisk et al. // Eur J Endocrinol. – 2010. – Vol. 163. – P. 651–657.

66. Abu-Helalah, M. A randomized double-blind crossover trial to investigate the efficacy of screening for adult hypothyroidism / M. Abu-Helalah, M. Law, J. Bestwick et al. // J Med Screen. – 2010. – Vol. 17. – P. 164–169.

67. Acharya, S. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy : a systematic review / S. Acharya, A. Avenell, S. Philip et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2008. – Vol. 69. – P. 943–950.

68. Adlin, V. Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat/ V. Adlin // American Academy of Family Physicians.org. 1998. American Family Physician. – URL: [www.aafp.org/afp/980215ap/adlin.html](http://www.aafp.org/afp/980215ap/adlin.html).

69. AmericanAcademy of Family Physicians // Thyroid. – 2011. – URL: <http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/exam/thyroid.html>.

70. Anderson, L. Hashimoto thyroiditis: part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis / L. Anderson, W. Middleton, S. Teefey et al. //AJR Am J Roentgenol. – 2010. – Vol. 195. – P. 208–215.

71. Anderson, L. Hashimoto thyroiditis : part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis / L. Anderson, W. Middleton, S. Teefey et al. // AJR Am J Roentgenol. – 2010. – Vol. 195. – P. 216–222.

72. Andersson, M. Adequate iodine nutrition in Sweden: a cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children / M. Andersson, G. Berg, R. Eggertsen et al. // European Journal of Nutrition. – 2009. – Vol. 63. – P. 828–834.

73. Asvold, B. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study / B. Asvold, T. Bjoro, T. Nilsen, L. Vatten // Arch Intern Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 1428–1432.

74. Bastemir, M. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey / M. Bastemir, R. Emral, G. Erdogan et al. // Thyroid. – 2006. – Vol. 16. – P. 1265–1271.

75. Bastenie, P. Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the thyrotropin-releasing hormone test / P. Bastenie, M. Bonnyns, I. Vanhaelst // J Clin Endocrinol Metab. – 1980. – Vol. 51. – P. 163–166.

76. Beck-Peccoz, P. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas / P. Beck-Peccoz, L. Persani, D. Mannavola et al. // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 23. – P. 597–606.

77. Benhadi, N. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fet al or neonatal death / N. Benhadi, W. Wiersinga, J. Reitsma et al. // Eur J Endocrinol. – 2009. – Vol. 160. – P. 985–991.

78. Biondi, B. Endogenous subclinical hyperthyroidism: who, when and why to treat / B. Biondi // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 6(6). – P. 785–792.
79. Biondi, B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship/ B. Biondi // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 3614–3617.
80. Bjorndal, M. Prevalence and causes of undiagnosed hyperthyroidism in an adult healthy population. The Tromso study / M. Bjorndal, W. Sandmo, T. Lu, R. Jorde // *J Endocrinol Invest.* – 2008. – Vol. 31. – P. 856–860.
81. Boice, J. D. Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl / J. D. Jr. Boice // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1060–1062.
82. Bolusani, H. Determinants of long-term outcome after radioiodine therapy for solitary autonomous thyroid nodules / H. Bolusani, O. Okosieme, M. Velagapudi et al. // *Endocr Pract.* – 2008. – Vol. 14. – P. 543–549.
83. Bonnema, S. Resumption of methimazole after <sup>131</sup>I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial / S. Bonnema, F. Bennedbaek, J. Gram et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 485–492.
84. Brennan, M. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle / M. Brennan, C. Powell, K. Kaufman et al. // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16. – P. 375–380.
85. Brenta, G. Proatherogenic mechanisms in subclinical hypothyroidism : hepatic lipase activity in relation to the VLDL remnant IDL / G. Brenta, G. Berg, V. Zago et al. // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1233–1236.
86. Carhill, A. Surviving the storm : two cases of thyroid storm successfully treated with plasmapheresis / A. Carhill, A. Gutierrez, R. Lakhia et al. // *BMJ Case Rep.* – 2012. – Oct. 19.
87. Casey, B. M. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes / B. M. Casey, J. S. Dashe, C. E. Wells et al. // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 107. – P. 337–341.

88. Ceresini, G. Thyroid status and 6-year mortality in elderly people living in a mildly iodine-deficient area : the aging in the Chianti Area Study / G. Ceresini, G. Ceda, F. Lauretani et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2013. – Vol. 61. – P. 868–874.

89. Chae, H. B. Age is the strongest effector for the relationship between estimated glomerular filtration rate and coronary artery calcification in apparently healthy Korean adults / H. B. Chae, S. Y. Lee, N. H. Kim et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 312–319.

90. Chai, Y. J. Can robotic thyroidectomy be performed safely in thyroid carcinoma patients? / Y. J. Chai, K. E. Lee, Y. K. Youn // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 226–232.

91. Chiang, C. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice : insight from the real life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry / C. Chiang, L. Naditch-Brule, J. Murin et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012. – № 5. – P. 632–639.

92. Chiha, M. Thyroid storm: an updated review / M. Chiha, S. Samarasinghe, A. Kabaker // *J Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 30(3). – P. 131–140.

93. Cho, E. Preoperative localization and intraoperative parathyroid hormone assay in Korean patients with primary hyperparathyroidism / E. Cho, J. Chang, S. Yoon et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 464–469.

94. Cho, N. H. Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function / N. H. Cho, H. S. Choi, K. W. Kim et al. // *Clin Endocrinol.* – 2010. – Vol. 73. – P. 264–270.

95. Choi, H. S. Medullary thyroid carcinoma with ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome / H. S. Choi, M. J. Kim, C. H. Moon et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 96–100.

96. Choi, H. S. Prevalence of subclinical hypothyroidism in two population based-cohort : Ansung and KLoSHA cohort in Korea / H. S. Choi, Y. J. Park, H. K. Kim et al. // *J Korean Thyroid Assoc.* – 2010. – № 3. – P. 32–40.

97. Choi, Y. M. Standardized thyroid cancer mortality in Korea between 1985 and 2010 / Y. M. Choi, T. Y. Kim, E. K. Jang et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 530–535.

98. Choi, Y. M. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women / Y. M. Choi, W. G. Kim, T. Y. Kim et al. // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24. – P. 655–661.

99. Clementi, M. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects / M. Clementi, M. Cassina, E. Leoncini et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. E337–E341.

100. Committee on Patient Safety and Quality Improvement, Committee on Professional Liability. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 110. – P. 959–960.

101. Conen, D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome / D. Conen, L. Melly, C. Kaufmann et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2350–2355.

102. Cooper, D. S. Hyperthyroidism / D. S. Cooper // *The Lancet.* – 2003. – Vol. 362(9382). – P. 459–468.

100. Cooper, D. Subclinical thyroid disease / D. Cooper, B. Biondi // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1142–1154.

103. de Jong, F. Thyroid hormones, dementia and atrophy of the medial temporal lobe / F. de Jong, T. den Heijer, T. Visser et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2569–2573.

104. Demir, T. Levothyroxine (LT4) suppression treatment for benign thyroid nodules alters coagulation / T. Demir, B. Akinci, A. Comlekci et al. // *Clin Endocrinol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 446.

105. Díez, J. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism / J. Díez, P. Iglesias // *Am J Med Sci.* – 2009. – Vol. 337. – P. 225–232.

106. Dobert, N. Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET / N. Dobert, N. Hamscho, C. Menzel et al. // *Acta Med Austriaca.* – 2003. – Vol. 30. – P. 130–133.

107. Dorland's Pocket Medical Dictionary. 28th ed. – Philadelphia, PA : Elsevier Saunders, 2009.

108. Ezon, I. A large struma ovarii tumor removed via laparoscopy in a 16-year-old adolescent / I. Ezon, N. Zilbert, L. Pinkney et al. // *J Pediatr Surg.* – 2007. – Vol. 42. – P. E19–22.

109. Fabbrini, E. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism have opposite effects on hepatic very-low-density lipoprotein-triglyceride kinetics / E. Fabbrini, F. Magkos, B. Patterson et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. E414–418.

110. Fatourechi, V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians / V. Fatourechi // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84. – P. 65–71.

111. Filipsson Nystrom, H. Thyroid volume in Swedish school children : a national, stratified, population-based survey / H. Filipsson Nystrom, M. Andersson, G. Berg et al. // *European Journal of Nutrition.* – 2010. – Vol. 64. – P. 1289–1295.

112. Gianoukakis, A. Characterization of the anaemia associated with Graves' disease / A. Gianoukakis, M. Leigh, P. Richards et al. // *Clin Endocrinol.* – 2009. – Vol. 70. – P. 781–787.

113. Gozu, H. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism / H. Gozu, J. Lublinghoff, R. Bircan et al. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2010. – Vol. 322. – P. 125–134.

114. Greenlund, L. J. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism / L. J. Greenlund, K. S. Nair, M. D. Brennan // *Endocr Pract.* – 2008. – Vol. 14. – P. 973–978.

115. Grodski, S. Surgery versus radioiodine therapy as definitive management for Graves' disease : the role of patient preference / S. Grodski, P. Stalberg, B. Robinson, L. Delbridge // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – P. 157–160.

116. Guha, K. Heart failure epidemiology : European perspective / K. Guha, T. McDonagh // *Curr Cardiol Rev.* – 2013. – № 9. – P. 123–127.

117. Hahm, J. R. Autoimmune thyroid diseases / J. R. Hahm // *Hanyang Med Rev.* – 2012. – Vol. 32. – P. 219–216.

118. Heinze, G. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression / G. Heinze, M. Schemper // *Biometrics*. – 2001. – Vol. 57(1). – P. 114–119.
119. Hernández-Mijares, A. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism / A. Hernández-Mijares, A. Jover et al. // *Clin Endocrinol*. – 2013. – Vol. 78. – P. 777–782.
120. Higgins, J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* / J. Higgins, S. Green. – Hoboken, NJ : John Wiley & Sons Ltd, 2008.
121. Holzapfel, H. Expression of G(alpha)(s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations / H. Holzapfel, B. Bergner, P. Wonerow et al. // *Eur J Endocrinol*. – 2002. – Vol. 147. – P. 109–116.
122. Hong, A. R. The frequency and clinical implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer patients in Korea over the past two decades / A. R. Hong, J. A. Lim, T. H. Kim et al. // *Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 29. – P. 505–513.
123. Horio, T. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients / T. Horio, Y. Iwashima, K. Kamide // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 28. – P. 1738–1744.
124. Hovens, G. C. Induction of stimulating thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for toxic multinodular goitre and Graves' disease measured with a novel bioassay / G.C. Hovens, K.A. Heemstra, A. M. Buiting et al. // *Nucl Med Commun*. – 2007. – Vol. 28. – P. 123–127.
125. Hwang, M. Functional role of parkin against oxidative stress in neural cells / M. Hwang, J. Lee, Y. Kim, D. Geum D // *Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 29. – P. 62–69.
126. Hyun, K. Cost-of-illness trends associated with thyroid disease in Korea / K. Hyun, S. Kang, S. Lee // *Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 29. – P. 257–269.

127. Ibay, A. Management of subclinical hypothyroidism / A. Ibay, L. Bascelli, J. Nashelsky // *Am Fam Physician*. – 2005. – Vol. 71(9). – P. 1763–1764.
128. In, H. Treatment options for Gravesdisease : a cost-effectiveness analysis / H. In, E. Pearce, A. Wong et al. // *J Am Coll Surg*. – 2009. – Vol. 209. – P. 170–179.
129. Ittermann, T. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population / T. Ittermann, R. Haring, S. Sauer et al. // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – Vol. 162(3). – P. 579–585.
130. Iwen, K. Thyroid hormones and the metabolic syndrome / K. Iwen, E. Schroder, G. Brabant // *Eur Thyroid J*. – 2013.–№ 2. – P. 83–92.
131. Jeon, E. J. Diagnostic whole-body scan may not be necessary for intermediate-risk patients with differentiated thyroid cancer after low-dose (30 mCi) radioactive iodide ablation / E. J. Jeon, E. D. Jung // *Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 29. – P. 33–39.
132. Jeon, M. J. Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma / M. J. Jeon, J. W. Park, J. M. Han et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98. – P. 153–160.
133. Jo, H. J. Hyponatremia after thyroid hormone withdrawal in a patient with papillary thyroid carcinoma / H.J. Jo, Y. H. Kim, D. H. Shin et al. // *Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 29. – P. 77–82.
134. Jung, M. J. Expression of glucagon-like Peptide-1 receptor in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic significance / M. J. Jung, S. K. Kwon // *Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 29. – P. 536–544.
135. Kane, R. L. Essentials of Clinical Geriatrics / R. L. Kane, J. G. Ouslander, I. B. Abrass. – 5th ed. – New York, NY : McGraw-Hill, Inc., 2004. – № 3 (15). – P. 305–334.
136. Kearney, K. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation / K. Kearney, R. Stephenson, K. Phan // *Ann Cardiothorac Surg*. – 2014. – Vol. 3(1). – P. 15–29.

137. Kim, T. Y. Current status and future perspectives in differentiated thyroid cancer / T. Y. Kim, W. G. Kim, W. B. Kim, Y. K. Shong // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 217–225.
138. Kim, Y. A. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease / Y. A. Kim, Y. J. Park // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 20–29.
139. Klein, I. Thyroid disease and the heart / I. Klein, S. Danzi // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 1725–1735.
140. Kuijpers, J. L. Prediction of post partum thyroid dysfunction : can it be improved? / J. L. Kuijpers, V. J. Pop, H. L. Vader et al. // *Eur J Endocrinol.* – 1998. – Vol. 139. – P. 36–43.
141. Kuy, S. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women / S. Kuy, S. Roman, R. Desai, J. Sosa // *Arch Surg.* – 2009. – Vol. 144. – P. 399–406.
142. Kwon, H. Solitary skin metastasis of papillary thyroid carcinoma / H. Kwon, H. Kim, S. Park et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 579–583.
143. Lacy, M. E. Cocaine Intoxication and Thyroid Storm : Similarity in Presentation and Implications for Treatment / M. E. Lacy, K. M. Utzschneider // *J Investig Med High Impact Case Rep.* – 2014. – № 2 (4).
144. Laurberg, P. Hypothyroidism in the elderly : pathophysiology, diagnosis and treatment / P. Laurberg, S. Andersen, I. Bülow Pedersen et al. // *Drugs Aging.* – 2005. – Vol. 22. – P. 23–38.
145. Lazarus, J. H. The continuing saga of postpartum thyroiditis / J. H. Lazarus // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 614–616.
146. Lee, H. Iodine intake and tolerable upper intake level of iodine for Koreans / H. Lee, H. Min // *Korean J Nutr.* – 2011. – Vol. 44. – P. 82–91.
147. Lee, M. W. The biochemical prognostic factors of subclinical hypothyroidism / M. W. Lee, D. Y. Shin, K. J. Kim et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 154–162.

148. Lee, Y. K. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome / Y. K. Lee, J. E. Kim, H. J. Oh et al. // *Korean J Intern Med.* – 2011. – Vol. 26. – P. 432–439.

149. Lee, R. H. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy / R. H. Lee, C. A. Spencer, J. H. Mestman et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 260–266.

150. Lewinski, A. Detrimental effects of increasing iodine supply : iodine-induced hyperthyroidism, following iodine prophylaxis / A. Lewinski, A. Zygmunt, M. Karbownik-Lewinska et al.// V. Preedy, G. Burrow, R. Watson eds. *Comprehensive handbook of iodine.* – Amsterdam : Elsevier, 2009.

151. Liu, X. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism : a meta-analysis / X. Liu, S. He, S. Zhang et al. // *Med Sci Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1432–1441.

152. Madathil, A. Levothyroxine improves abnormal cardiac bioenergetics in subclinical hypothyroidism : a cardiac magnetic resonance spectroscopic study / A. Madathil, K. Hollingsworth, A. Blamire et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. E607–E610.

153. Majeroni, B. A. Hypothyroidism, Adult /B. A.Majeroni // F. J. Domino ed. *The 5-Minute Clinical Consult 2013*, 21st ed. – Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, PA, 2013.

154. Manuela, C. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism / C. Manuela, D. Capalbo, M. Wasniewska et al. // *J Clin Endocrinol Metab.*– 2014. – Vol. 99. – P. 2697–703.

155. Mariotti, S. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients / S. Mariotti, V. Cambuli // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1067–1073.

156. Masaki, M. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism / M. Masaki, K. Komamura, A. Goda et al. // *Circ J.* – 2014. – Vol. 78. – P. 1494–500.

157. McGill, J. Metastatic struma ovarii treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation / J. McGill, C. Sturgeon, P. Angelos // *Endocr Pract.* – 2009. – Vol. 15. – P. 167–173.

158. Moon, J. H. Lower-but-normal serum TSH level is associated with the development or progression of cognitive impairment in elderly : Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) / J. H. Moon, Y. J. Park, T. H. Kim et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 424.

159. Murphy, E. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women / E. Murphy, C. Gluer, D. Reid et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 3173–3181.

160. Nakajima, Y. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women : one-year followup study / Y. Nakajima, M. Yamada, M. Akuzawa et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3280–3287.

161. Nakashima, Y. A case of thyroid storm with cardiac arrest / Y. Nakashima, T. Kenzaka, M. Okayama et al. // *Int Med Case Rep J.* – 2014. – № 8 (7). – P. 89–92.

162. Nikiforov, Y. *Diagnostic Surgical Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid* Philadelphia / Y. Nikiforov, L. Thompson, P. Biddinger. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

163. Nizri, E. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses / E. Nizri, M. Irony-Tur-Sinai, O. Lory et al. // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – P. 6681–6688.

163. Noal, S. Management of gestational trophoblastic disease / S. Noal, F. Joly, E. Leblanc // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2010. – V. 38. – P. 193-198.

165. Noh, J. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs / J. Noh, S. Yasuda, S. Sato et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 2806–2811.

166. Nys, P. Etiologic discussion and clinical relevance of thyroid ultrasonography in subclinical hypothyroidism : a retrospective study in 1845 patients / P. Nys, J. Cordray, R. Merceron // *Ann Endocrinol.* – 2009. – Vol. 70. – P. 59–63.

167. Oh, J. Y. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women / J. Y. Oh, Y. A. Sung, H. J. Lee // *Korean J Intern Med.* – 2013. – Vol. 28. – P. 180–186.

168. Owen, P. Thyroid disease and vascular function / P. Owen, R. Sabit, J. Lazarus // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – P. 519–524.

169. Papini, E. Percutaneous laser ablation of benign and malignant thyroid nodules / E. Papini, G. Bizzarri, C. Pacella // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2008. – Vol. 15. – P. 434–439.

170. Parasa, M. Out of the blue! Thyroid crisis / M. Parasa, B. Chinthakunta, N. Vemuri et al. // *Anesth Essays Res.* – 2015. – № 9 (1). – P. 130–132.

171. Patel, N. The cost effectiveness of treatment modalities for thyrotoxicosis in a U. K. center / N. Patel, P. Abraham, J. Buscombe, M. Vanderpump // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16. – P. 593–598.

172. Patrick, L. Iodine : deficiency and therapeutic considerations / L. Patrick // *Altern Med Rev.* – 2008. – Vol. 13. – P. 116–127.

173. Pearce, E. N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism / E. N. Pearce // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 326–333.

174. Pearce, S. 2013 ETA Guideline : management of subclinical hypothyroidism / S. Pearce, G. Brabant, L. Duntas et al. // *Eur Thyroid J.* – 2013. – № 2. – P. 215–228.

175. Pearce, E. N. Diagnosis and management of thyrotoxicosis / E. N. Pearce // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – P. 1369–1373.

176. Pedersen, I. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum : a population study / I. Pedersen, P. Laurberg, N. Knudsen et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – P. 367–373.

177. Porterfield, J. R. Jr. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease) / J. R. Jr. Porterfield, G. B. Thompson, D. R. Farley et al. // *World J Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1278–1284.

178. Prosser, J. S. Trauma triggering thyrotoxic crisis with lactic acidosis / J. S. Prosser, D. K. Quan // *J Emerg Trauma Shock.* – 2015. – № 8(4). – P. 232–234.

179. Riley, R. Meta-analysis of individual participant data : rationale, conduct, and reporting / R. Riley, P. Lambert, G. Abo-Zaid // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 221.

180. Rosario, P. W. 2010 Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly persons with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/L; a prospective study / P. W. Rosario // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 72. – P. 685–688.

181. Rosario, P. Natural history of mild subclinical hypothyroidism : prognostic value of ultrasound / P. Rosario, B. Bessa, M. Valadao, S. Purisch // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19. – P. 9–12.

182. Roth, L. The enigma of struma ovarii / L. Roth, A. Talerman // *Pathology.* – 2007. – Vol. 39. – P. 139–146.

183. Roti, E. Iodine excess and hyperthyroidism / E. Roti, E. Degli Uberti // *Thyroid.* – 2001. – № 11. – P. 493–500.

184. Rotondi, M. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients : effect on the circulating lipid profile / M. Rotondi, P. Leporati, M. Rizza et al. // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 45. – P. 92–97.

185. Rotondi, M. The post partum period and the onset of Graves' disease : an overestimated risk factor / M. Rotondi, B. Pirali, S. Lodigiani et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 161–165.

186. Samuels, M. The effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition / M. Samuels, I. Kolobova, A. Smeraglio et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 84.

187. Schott, M. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD) : an international

multicentre trial / M. Schott, D. Hermsen, M. Broecker-Preuss et al. // *Clin Endocrinol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 566–573.

188. Schouten, B. J. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population – predictors of outcome / B. J. Schouten, B. E. Brownlie, C. M. Frampton, J. G. Turner // *Clin Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74. – P. 257–261.

189. Seckl, M. J. Gestational trophoblastic disease / M. J. Seckl, N. J. Sebire, R. S. Berkowitz // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 717–729.

190. Selmer, C. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events : a large population study / C. Selmer, J. Olesen, M. Hansen et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 2372–2382.

191. Silva, N. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk score / N. Silva, O. Santos, F. Morais et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2014. – Vol. 171. – P. 327–334.

192. Somwaru, L. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over / L. Somwaru, A. Arnold, N. Joshi et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 1342–1345.

193. Son, J. I. Insufficient experience in thyroid fine-needle aspiration leads to misdiagnosis of thyroid cancer / J. I. Son, S. Y. Rhee, J. T. Woo et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 293–299.

194. Son, Y. Regulation of adipocyte differentiation via microRNAs / Y. Son, S. Ka, A. Kim et al. // *Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 29. – P. 122–135.

195. Sosa, J. A. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children / J.A. Sosa, C. T. Tuggle, T. S. Wang et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3058–3065.

196. Stagnaro-Green, A. Clinical review 152 : postpartum thyroiditis / A. Stagnaro-Green // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4042–4047.

197. Stan, M. N. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy / M. N. Stan, R. S. Bahn // *Thyroid.* – 2010. – Vol. 20. – P. 777–783.

198. Suh, S. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases in Korea / S. Suh, M. Lee // *J Atheroscler Thromb.* – 2014. – Vol. 21. – P. S31–35.

199. De Maat, G. E. Surgical vs. transcatheter pulmonary vein isolation as first invasive treatment in patients with atrial fibrillation : a matched group comparison / G. E. De Maat, I. C. van Gelder, M. Rienstra et al. // *Europace.* – 2014. – Vol. 16(1). – P. 33–39.

200. Surks, M. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits / M. Surks, L. Boucai // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 496–502.

201. Tan, Z. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease : the Framingham Study / Z. Tan, A. Beiser, R. Vasan et al. // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1514.

202. Taylor, P. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks : evidence from a large community-based study / P. Taylor, A. Iqbal, C. Minassian et al. // *JAMA Intern Med.* – 2014. – Vol. 174. – P. 32.

203. Toft, A. D. Subclinical hyperthyroidism / A. D. Toft // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345(7). – P. 512–516.

204. Tribulova, N. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias / N. Tribulova, V. Knezl, A. Shainberg et al. // *Vascul Pharmacol.* – 2010. – Vol. 52. – P. 102–112.

205. Tuggle, C. T. Pediatric endocrine surgery : who is operating on our children? / C. T. Tuggle, S. A. Roman, T. S. Wang et al. // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – P. 869–877.

206. Van der Cammen, T. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population / T. van der Cammen, F. Mattace-Raso, F. van Harskamp et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 884.

207. Viswanathan, G. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post non ST elevation acute coronary syndrome / G. Viswanathan, K. Balasubramaniam, R. Hardy et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99(6). – P. E1050–1054.

208. Wiersinga, W. M. Smoking and thyroid / W. M. Wiersinga // Clin Endocrinol. – 2013. – Vol. 79. – P. 145–151.

209. Williams, G. R. Does serum TSH level have thyroid hormone independent effects on bone turnover? / G. R. Williams // Nat Clin Pract Endocrinol Metab. – 2009. – №5. – P. 10–11.

210. Williamson, S. Incidence of thyrotoxicosis in childhood : a national population based study in the UK and Ireland / S. Williamson, S. A. Greene // Clin Endocrinol. – 2010. – Vol. 72. – P. 358–363.

211. Wong, L. Y. Severe ophthalmopathy developing after treatment of coexisting malignant struma ovarii and Graves' disease / L. Y. Wong, T. H. Diamond // Thyroid. – 2009. – Vol.19. – P. 1125–1127.

212. Yassa, L. Malignant struma ovarii / L. Yassa, P. Sadow, E. Marqusee // Nat Clin Pract Endocrinol Metab. – 2008.– №4. – P. 469–472.

213. Yavuz, D. Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients / D. Yavuz, D. Yazici, A. Toprak et al. // Thyroid. – 2008. – Vol. 18. – P. 395.

214. Yonem, O. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? / O. Yonem, H. Dokmetas, S. Aslan et al. // Endocr J. – 2002. – Vol. 49. – P. 307–314.

215. Zoni-Berisso, M. Epidemiology of atrial fibrillation : European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza et al. // Clin Epidemiol. – 2014.– № 6. – P. 213–220.