

ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ БИОРИТМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Царева Ю.О.¹, Соколов И.М.¹, Аристарин М.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: jul235@mail.ru

В обзоре рассмотрена проблема сочетанной патологии щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы. Представлены основные эффекты действия тиреоидных гормонов на сердце и сосуды, а также патогенетические механизмы реализации этих эффектов. Описаны особенности изменения деятельности сердечно-сосудистой системы при гипо- либо гиперфункции щитовидной железы, в том числе и при субклинической тиреоидной патологии. Рассмотрены возможности заместительной терапии. Выделены особенности течения основных сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии и их осложнений при тиреоидной дисфункции. Отдельно рассматриваются особенности суточной ритмичной деятельности щитовидной железы в норме и при различных патологических состояниях. Особый акцент сделан на необходимости изучения суточных биоритмов деятельности щитовидной железы при мерцательной аритмии.

Ключевые слова: щитовидная железа, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, биоритмы

THYROID FUNCTION AND ITS BIORITMIC CHANGES IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION

Tsareva Y.O.¹, Sokolov I.M.¹, Aristarin M.A.¹

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, B. Kazachya str., 112), e-mail: jul235@mail.ru

This article research the problem of comorbidity thyroid and cardiovascular system. Authors described the main effects of thyroid hormones on the heart and blood vessels, the pathogenetic mechanisms of realization of these effects. There are considered the features of the changes of the cardiovascular system in hypo- or hyperthyroidism, particularly in subclinical thyroid disease. The possibilities of substitution therapy of thyroid dysfunction are described. Authors identified the features of the underlying cardiovascular disease — coronary heart disease and arterial hypertension in combination with thyroid dysfunction. The article is separately considered especially daily rhythmic activity of the thyroid gland in normal and in various pathological conditions. Especial emphasis is placed on the problem of study the changes of biorhythmic thyroid activity in atrial fibrillation.

Keywords: thyroid, atrial fibrillation, ischemic heart disease, biorhythms

Гормоны щитовидной железы и их влияние на ССС

Заболевания щитовидной железы занимают одно из первых мест в структуре эндокринных расстройств. В последнее время отмечается все возрастающий интерес к изучению изменений тиреоидного гомеостаза при кардиальной патологии.

Биологическое действие гормонов щитовидной железы осуществляется путем регуляции белкового синтеза. Первым этапом в механизме действия тиреоидных гормонов является связывание гормона с соответствующим рецептором. Различают три вида рецепторов к тиреоидным гормонам: а-1, а-2 и b-1 рецептор. Рецепторы для тиреоидных гормонов были обнаружены на мембранах миокардиальных клеток [1]. Основные эффекты на миокардиоциты обеспечиваются на уровне ядра клетки. Таким образом, активная форма трийодтиронина способна напрямую усиливать синтез

кардиоспецифичных белков и тем самым обеспечивать усиление сократительной функции сердца. Также имеются сведения и о внеядерном действии гормонов непосредственно на цитоплазматическую мембрану и органеллы клетки. Установлено, что трийодтиронин (Т3) и в меньшей степени тироксин (Т4) способны увеличивать плотность бета-адренорецепторов на поверхности клеток сердечной мышцы. [6]

Одно из первых проявлений воздействия тиреоидных гормонов на сосуды – снижение общей сосудистой сопротивляемости, которая может понизиться на 50–70%. Тиреоидные гормоны сами по себе являются вазодилататорами, непосредственно воздействующими на гладкомышечную ткань сосудистой стенки, вызывая ее расслабление; кроме того, они могут влиять на эндотелий клетки, который высвобождает вазоактивные вещества (например, оксид азота) [1].

Необходимо отметить, что функция щитовидной железы, как и всего организма, подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, которые играют значительную роль в процессах синхронизации и адаптации организма, и даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции и являться причиной и «предтечей» различных патологических состояний.

Биоритмы деятельности щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы

Биологическими ритмами называют изменения, периодичность которых сохраняется при изоляции от внешних источников отсчета времени в течение двух циклов (периодов) или более [3]. Полагают, что формирование комплекса биоритмов различных физиологических функций является одним из важных условий адаптации. Отмечено, что в координации многочисленных ритмических процессов организма значительная роль принадлежит деятельности нейрогуморальной системы [24].

Щитовидная железа наряду с другими органами эндокринной системы функционирует в своем определенном биологическом ритме. Имеется ряд данных о ритмической деятельности щитовидной железы, что может иметь определенное значение в прогнозировании течения различных заболеваний и их осложнений, в том числе сердечно-сосудистых.

В отношении суточной секреции тиреотропного гормона (ТТГ) существуют данные ранних исследований, согласно которым максимальная концентрация этого гормона выявляется в течение ночи (между 20.00 и 8.00), минимальна днем. Однако были отмечены широкие индивидуальные особенности колебания ритмов уровня ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды, таких как прием пищи, режим сна и бодрствования и т.д. В некоторых исследованиях

признается, что нарушение ночного сна изменяет суточные ритмы секреции ТТГ, Т3 и Т4. Причем эти изменения зависят от продолжительности сна [25].

Существуют данные о том, что концентрация тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) также подвержена суточным колебаниям с максимумом в утренние часы и минимумом — в ночные часы. В одном из исследований проводили 24-часовой суточный мониторинг уровня тиреоидных гормонов сыворотки крови у здоровых добровольцев. В результате выявилось, что колебания концентрации ТТГ имели циркадный ритм с пиком концентрации в ночные и ранние утренние часы (между 2 и 8 ч). Самый низкий уровень ТТГ фиксировался между 16 и 20 ч вечера. Уровень Т3 также имел собственный ритм, связанный с колебаниями ТТГ, но имел менее выраженную амплитуду. Кроме того, пиковая концентрация свободного трийодтиронина отставала от ТТГ на 90 мин. При исследовании колебаний Т4 четкой взаимосвязи между Т3 и ТТГ, как и значимого циркадного ритма, не обнаружено [29].

Существуют данные, что функция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы может модулироваться и корректироваться концентрациями кортизола и мелатонина в сыворотке крови и связана с их циркадными изменениями [27]. Однако данные о биоритмах немногочисленны и противоречивы. Обращают на себя внимание небольшие группы испытуемых; а также изучение циркадной ритмичности только у здоровых людей, без учета хронических соматических заболеваний, которые у подавляющего большинства взрослого населения имеются. И сопутствующая патология, несомненно, влияет на суточную активность эндокринной системы.

Попытки связать биоритмическую активность ЩЖ и ее нарушения с различной патологией все же предпринимались. Особый интерес представляет взаимосвязь циркадной активности ЩЖ и кардиологических заболеваний в связи с многочисленными данными о влиянии тиреоидного статуса на сердечно-сосудистую систему.

Субклиническая гиперфункция щитовидной железы и сердечно-сосудистая патология

Применение чувствительных методов определения ТТГ в сыворотке крови позволило предложить термин «субклинический гипертиреоз». Это состояние определяется как субнормальное, или «угнетенное», содержание ТТГ при нормальном уровне Т3 и Т4 в сыворотке крови [1].

Для гипертиреоза, в том числе и субклинического, характерно увеличение систолического АД за счет увеличения сердечного выброса, и уменьшение диастолического в связи с распространенной вазодилатацией, т. е. увеличение пульсового давления. Отмечается уменьшение скорости кровотока, в том числе и

почечного. Уменьшение перфузии почек приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержке натрия и жидкости, росту артериального давления и дальнейшему каскаду патологических процессов, приводящих в конечном итоге к сердечной недостаточности [1, 18,24]. Длительно хронически протекающий гипертиреоз оказывает на сердце неблагоприятное воздействие, приводя к нарушению расслабления желудочков, снижению толерантности сердца к физическим нагрузкам, появлению суправентрикулярных аритмий, сопровождаясь повышением летальности [24].

Известно, что инфаркт миокарда при тиреотоксикозе встречается достаточно редко. Отчасти эти данные можно объяснить антитромботическим действием тиреоидных гормонов (увеличение скорости кровотока, снижение активности свертывающей системы крови и активация противосвертывающей, снижение уровня общего холестерина, атерогенных фракций липопротеидов) [6,21,24]. Но повышенная чувствительность миокарда к симпатическим влияниям, возникающая за счет увеличения плотности бета-адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов, приводит к тахикардии. В связи с этим возникает несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, а это приводит к обменно-дистрофическим повреждениям миокарда. Ангинозные боли при тиреотоксикозе возникают вследствие как метаболических изменений миокарда, так и относительной недостаточности коронарного кровообращения, и частота их возникновения достигает 20% [5,21,24].

Субклиническая гиперфункция щитовидной железы характеризуется сходными проявлениями. Показано, что смертность пациентов с субклиническим тиреотоксикозом от разных причин, но особенно от сердечно-сосудистой патологии, выше, чем у людей с нормальной функцией щитовидной железы [21,24]. Распространенность суправентрикулярных экстрасистол и фибрилляции предсердий значительно выше у пациентов с субклинической гиперфункцией щитовидной железы, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ. Частота тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, развившейся на фоне тиреотоксикоза, может достигать 15% [28].

Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний при субклиническом гипотиреозе

Гипотиреозом считают стойкое снижение функции щитовидной железы. При данном виде патологии имеет место снижение уровней Т4 и Т3, а продукция ТТГ по принципу обратной связи повышается [20].

В настоящее время существует распространенное мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно, развитию атеросклероза [17,20,21]. В случае субклинического гипотиреоза часто удается обнаружить изменения в липидном

спектре, аналогичные таковым при клинически выраженном гипотиреозе. Была выявлена положительная корреляция между содержанием в крови ТЗ и общего холестерина [30].

Существуют, однако, сведения о том, что гипотиреоз, в частности субклинический, ассоциируется с более быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза и повышает риск развития инфаркта миокарда у женщин в постменопаузальном периоде [23]. По данным крупного отечественного исследования, у больных субклиническим гипотиреозом (ТТГ более 4,0 мМЕ/л) чаще выявлялись тяжелые поражения коронарных сосудов: поражения ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение [2].

Не выявлено различий между частотой встречаемости инфаркта миокарда у лиц с гипотиреозом и при нормальной функции щитовидной железы вследствие уменьшения потребности миокарда в кислороде за счет развития брадикардии. Брадикардия при гипотиреозе связана с понижением чувствительности миокарда к катехоламинам вследствие уменьшения числа β -адренорецепторов, возникающего из-за его дефицита ТЗ [20].

Сведения о влиянии субклинической дисфункции щитовидной железы на показатели гемодинамики противоречивы. Показано, что гипотиреоз вызывает повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), с чем в определенной мере связано развитие диастолической артериальной гипертензии. Зарубежными исследователями доказано, что диастолическая гипертензия у лиц с гипотиреозом встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с эутиреозом [26]. По другим данным различия в цифрах АД в покое и при нагрузке у больных с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами отсутствуют [23].

Функция щитовидной железы и мерцательная аритмия

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) по-прежнему остается одним из самых распространенных и опасных нарушений ритма сердца. Наличие ФП ассоциировано многократным повышением риска развития тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, развитием дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, когнитивных нарушений [4,17,20,23]. Смертность больных, страдающих ФП, увеличивается в 2 раза независимо от других причин [23].

В большинстве случаев ФП развивается у кардиальных больных на фоне системной артериальной гипертензии, ИБС или пороков митрального клапана, часто осложненных сердечной недостаточностью. Однако большое значение также имеют и различные экстракардиальные факторы и заболевания. Существуют данные о влиянии гастроэнтерологической патологии [7], вегетативной дисфункции [15], дисплазии соединительной ткани [13], инфекционных [14] и других причин на развитие данного

нарушения ритма. Однако вторым по распространенности фактором риска, не имеющим кардиальной природы, многие авторы называют гипертиреоз [9,10].

Давно известна связь между гиперфункцией щитовидной железы и фибрилляцией предсердий. Многочисленные и длительные клинические исследования больных с манифестными клиническими формами тиреотоксикоза выявили рост у данной категории риска возникновения мерцательной аритмии. При этом риск увеличивается с возрастом. По данным Фремингемского исследования [16] у 2007 человек старше 60 лет с исходным синусовым ритмом отмечалось снижение уровня ТТГ в течение 10-летнего периода, что в свою очередь сопровождалось увеличением риска фибрилляции предсердий в 3 раза.

Увеличение уровня свободного Т3 является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (увеличивает риск более чем в 2 раза) [7,30]. По некоторым данным, увеличение Т4, даже в рамках нормальных значений (высокий нормальный уровень Т4), является независимым фактором риска рецидива мерцательной аритмии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий даже после катетерной абляции зоны впадения легочных вен в левое предсердие [24].

В недавно завершеном исследовании, в котором изучалась взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и структурно-функциональными изменениями ЩЖ у пациентов ИБС, артериальной гипертонией, осложненной ХСН, выявлено достоверно более частое обнаружение увеличенной ЩЖ, ее многоузловое поражение у пациентов этой группы. Кроме того, выявлено некоторое повышение функциональной активности железы, что проявлялось в виде относительного увеличения уровня тироксина и уменьшения ТТГ в сравнении с группой контроля [8].

Нарушения ритма при гипотиреозе носят в основном характер суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, фибрилляция предсердий регистрируется редко [11]. Ряд авторов [12] допускает, что ФП может развиваться на фоне гипотиреоза (за счет усугубления течения атеросклеротического процесса и ИБС), однако такая точка зрения не является общепризнанной. Такие противоречия затрудняют анализ влияния гипотиреоза на развитие ФП.

Учитывая то, что ТГ так же, как и катехоламины, защищают организм от неблагоприятных стрессорных воздействий, то любое, даже небольшое сужение диапазона колебаний гормонов ЩЖ может существенно ограничить адаптивные возможности организма [11,12]. При этом в связи с нарушением метаболизма и повышением потребности миокарда в кислороде могут возникать различные очаги гипоксии, которые в свою очередь приводят к электрофизиологической нестабильности миокарда и могут становиться субстратом для развития мерцательной аритмии.

Значительные противоречия в отношении взаимосвязи показателей тиреоидной системы и развития кардиальной патологии, в том числе аритмий, могут быть связаны с методом оценки. Традиционно проводится однократный анализ уровня различных веществ в крови в утренние часы. Однако очевидно, что в течение суток концентрации любых показателей крови претерпевают существенные колебания. Можно полагать, что реальное состояние гипофизарно-тиреоидной системы при сердечно-сосудистой патологии остается изученным недостаточно. Учет биологических ритмов при исследовании данной проблемы представляется весьма обоснованным.

Заключение

Накоплены обширные сведения о взаимосвязи между функцией щитовидной железы и сердечно-сосудистой системой. Достаточно подробно изучены особенности изменений сердца и сосудов при различных видах тиреоидной дисфункции. Проведены и проводятся многочисленные исследования субклинической патологии щитовидной железы. Однако данные сохраняются противоречивыми и дискуссионными.

Имеются отрывочные данные о биологических ритмах функционирования ЩЖ, интенсивно продолжается их изучение у различных групп здоровых людей. Ранними проявлениями доклинической фазы любого заболевания могут быть нарушения циркадной активности эндокринной системы. Однако изучение биоритмической активности ЩЖ в группах лиц с сердечно-сосудистой патологией проводится менее активно, хотя данные исследования могут быть перспективными [10]. Кроме того, понимание механизмов аритмогенеза в контексте асинхроноза поможет разработке новых подходов к профилактике и лечению как коронарной болезни сердца, так и фибрилляции предсердий.

Список литературы

1. Браверманн Л. И. Болезни щитовидной железы / М., 2000. — С. 1-32
2. Волкова А.Р., О.А. Беркович, Е.И. Красильникова и др. Функциональное состояние щитовидной железы и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. / Вестник современной клинической медицины — 2010 — Т. 3 — Вып. 2 — С. 13–16
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов / М.: Медицина – 1992 – С. 256
4. Деревнина Е.С., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. и др. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Анналы аритмологии. 2013. Т. 10. № 2. С. 87-94.

5. Затейщиков Д. А. и др. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. – Изд. 2-е, испр. и доп. / М.: Практика, 2011. – С.296
6. Захаренко Р.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Дальневосточный медицинский журнал – 3 – 2010 – С. 18–22
7. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма / Клиническая медицина. 2004. Т. 82. С. 33-35
8. Майскова Е.А., Шварц Ю.Г. Скрытая тиреоидная патология в течение сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий у пациентов старших возрастных групп / Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011. Т. 10. № 3. С. 169–177
9. Новикова Н. А., Гиляров М. Ю., Полтавская М. Г. и др. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца: общие принципы: Учебное пособие / Минск: Изд-во ООО «Белпринт», 2006. – С. 104
10. Олейников В.Э. Совершенствование диагностики и медикаментозной терапии пароксизмальной мерцательной аритмии, наджелудочковых экстрасистол, тахикардии / Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М. 1995
11. Олейников В.Э., Кулюцин А.В., Лукьянова М.В., Томашевская Ю.А. Оценка частотных характеристик ритма сердца и их корреляционные взаимосвязи с половозрастными особенностями здоровых лиц / Вестник аритмологии. 2011. № 64. С. 11-15.
12. Рахматулов Ф. К., Беляева Ю. Б., Прохорова С. В. и др. Изменение гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической дисфункции щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий. / Вестник новых медицинских технологий – 2010 – Т. XVII, № 1 – С. 16
13. Форстер Ю.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий? / Вестник аритмологии. 2003. № 33. С. 18
14. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией / Журнал «Сердечная недостаточность». 2004. № 5. С. 22
15. Шварц Ю.Г., Салеева Е.В. Вегетативные нарушения у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией / Кардиология. 2001. № 7. С. 25
16. Benjamin E. J. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / Circulation. – 1998. --Vol. 98. – P. 946-952

17. Chiche F., Jublanc C, et. al. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients / *Atherosclerosis*. – 2008 – 203(1) – P. 269-76
18. Christos Panagolis et al. Hyperthyroidism and the Heart / *Hellenic J Cardiol* — 2008 – Vol. 49 – P. 169-17
19. Chugh. S. et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / *S. S. Chugh – J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 371-378.
20. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / *Endocrinol.* — 2004 — 29(3) – P. 139-50
21. Diez J. Hyperthyroidism in patients older then 55 years: An Analysis of the etiology and management / *Gerontology* — 2003 — Vol. 49 — P. 316-323
22. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery) / A. J. Camm [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – P. 1-61
23. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et. al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / *Ann Intern Med* – 2000 – 132(4) – P. 270-8
24. Kamiński GW, Makowski K, Michalkiewicz D. et. al. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia / *Thyroid*. – 2012 – 234 (1) – P. 125-30
25. Kessler L., Nedeltcheva A, Imperial J. et. al. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction. / *Sleep*. – 2010 – 33(8) – P. 1115-8
26. Khandelwal D., Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how / *Drugs*. 2012 – 72(1) – 17-33
27. Mazzoccoli G. Carughi S. et al. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans / *J Biol Regul Homeost Agents* – 2011 – 25(2) – P. 249-57
28. Rehman S.U., Cope D.W., Senseney A.D. et al. Thyroid disorders in elderly patients / *South Med J*. — 2005.- Vol. 98. — P. 543-549
29. Russell W. Harrison R.F. et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels / *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008 — P. 124-1
30. Wong P. S. et al. Atrial fibrillation and the thyroid / *Heart*. – 1997. – Vol. 78. – P. 623-624

Рецензенты:

Довгалецкий П.Я., д.м.н., профессор, директор Саратовского научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Козлова И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.