

Царева Ю. О.¹, Майскова Е. А.¹, Федотов Э. А.², Шварц Ю. Г.¹

¹ – ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112,

² – ООО «Медицинский Di центр», 410000, Саратов, ул. Московская, д. 23

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, тиреоидные гормоны, биоритмы

Ссылка для цитирования: Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(3S):23–29

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка взаимосвязи между дневными изменениями секреции тиреотропина (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3св) и клиническими особенностями течения ИБС в сочетании с АГ и фибрилляцией предсердий (ФП). *Материалы и методы.* Исследовали уровень ТТГ, Т3св, кортизола плазмы крови 2 раза в сутки (в 7.00 и 20.00) у 133 пациентов с ИБС в сочетании с АГ, с пароксизмальной ФП и без нарушения ритма. Учитывались такие показатели, как длительность анамнеза ИБС, АГ, ФП, наличие или отсутствие ФП, частота пароксизмов ФП в неделю, тяжесть стенокардии напряжения, уровни САД и ДАД, данные ЭхоКГ. *Результаты.* Значения уровня ТТГ утром и вечером достоверно различались и у большинства (n=91, 68,4%) пациентов, достигали высоких значений утром и низких – вечером. У части (n=42, 31,6%) обследуемых отмечалась противоположная тенденция и регистрировались более высокие значения ТТГ вечером, то есть наблюдалась инверсия колебаний ТТГ. У таких пациентов чаще выявлялись перенесенный ИМ, высокий класс стенокардии напряжения, ФП с рецидивирующими пароксизмами. У лиц с инверсией ТТГ наблюдалась меньшая продолжительность АГ, но отмечались несколько более высокие цифры артериального давления. *Заключение.* У части пациентов с ИБС выявлена инверсия циркадных изменений ТТГ, сочетающаяся с более тяжелыми клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии.

Tsareva Yu. O.¹, Mayskova E. A.¹, Fedotov E. A.², Shvarts Yu. G.¹

¹ – V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya 112, Saratov 410012,

² – LLC Medical Di-Center, Moskovskaya Str. 23, Saratov 410000

CIRCADIAN RHYTHMS OF THYROID HORMONES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, ARTERIAL HYPERTENSION, AND ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: coronary heart disease, atrial fibrillation, thyroid hormones, biorhythms

For citation: Tsareva Yu. O., Mayskova E. A., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G.

Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. Kardiologia. 2019;59(3S):23–29

SUMMARY

Aim. To evaluate the interrelationship between diurnal changes in thyrotropic hormone (ТТН), free triiodothyronine (FT3), and clinical features of IHD in combination with AH and atrial fibrillation (AF). *Materials and methods.* Levels of ТТН, FT3, and plasma cortisol were measured in 133 patients with IHD and AH with or without paroxysmal AF. The studied indexes included duration of IHD, AH, and AF; presence or absence of AF and AH; incidence rate of AF episodes per week; severity of exertional angina; systolic and diastolic BP; and EchoCG data. *Results.* Morning and evening ТТН levels were significantly different and reached high values in the morning and low values in the evening in most patients (n=91; 68.4%). A part of patients (n=42; 31.6%) showed an opposite tendency with high ТТН values in the evening, i.e., inversion of the ТТН fluctuations. Such patients more often had a history of myocardial infarction, a high class of exertional angina, and recurrence of paroxysmal AF. Patients with the ТТН inversion had a shorter AH duration but somewhat higher BP. *Conclusion.* A part of IHD patients had inversed ТТН circadian changes associated with more severe clinical manifestations of cardiovascular pathology.

Information about the corresponding author:

Tsareva Yu. O., e-mail: jul235@mail.ru

Введение

Для развития и течения ССЗ в настоящее время доказана важная роль субклинической патологии щитовидной железы (ЩЖ). Получены сведения о взаимосвязи дисфункции ЩЖ и колебаний уровня АД [1, 2], развития атеросклероза, в том числе и в коронарных артериях [2–4]. Также широко известно, что манифестная или скрытая тиреоидная патология является одной из основных внекардиальных причин развития фибрилляции предсердий (ФП) [4, 5]. Достаточно часто можно наблюдать сочетанное поражение сердца, сосудов и ЩЖ, особенно у пациентов старших возрастных групп [6, 7]. При этом латентная тиреоидная дисфункция, в свою очередь, модифицирует клинические проявления ССЗ [1–3, 6]. Начальные проявления любой патологии ряд исследователей связывают с нарушением временной синхронизации функций [8–10].

Известно, что деятельность живого организма представляет собой совокупность различных по продолжительности и характеру биологических ритмов, находящихся в определенной взаимосвязи [9, 10]. Их обозначают как «временные структуры», для которых в настоящее время установлена генетическая основа [8, 10]. Поэтому по аналогии со словом «геном» данный феномен определяется как «хроном» [10]. Наряду с биоритмами, определяющими выполнение функций организмом (например, ритм сна/бодрствования, колебания АД, ЧСС, частота дыхания и т. д.), существуют так называемые регуляторные биоритмы. К последним, в частности, относятся ритмы секреции гормонов [9, 10], в том числе и тиреоидных. Имеются данные, что в течение суток уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в крови ритмично изменяется и имеет наиболее высокие значения утром (между 4 и 8 часами) и низкие вечером (между 20 и 2 часами). Подобная закономерность выявлена также и для свободного трийодтиронина (Т3св) [11, 12].

Таким образом, одним из самых ранних признаков субклинической дисфункции ЩЖ могут быть нарушения циркадного ритма секреции ее гормонов [8, 10], которые никак не фиксируются и не изучаются, поскольку в традиционной клинической практике проводится лишь однократное определение уровня гормонов в крови. Вместе с тем нельзя исключить того, что даже небольшое изменение кривой суточной секреции ЩЖ может оказывать существенное влияние на функционирование организма и развитие различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, или является их индикатором.

Цель исследования – оценка взаимосвязи между дневными изменениями секреции ТТГ, Т3св и клиническими особенностями течения ИБС в сочетании с АГ и ФП.

Материалы и методы

В исследование включались больные со стабильной ИБС и АГ. Часть пациентов также имела пароксизмальную (по классификации ESC 2016) ФП. Пациенты на момент включения находились на стационарном лечении в отделениях терапии и кардиологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского. Наличие ИБС подтверждалось документально (перенесенный ИМ) либо данными коронарографии, либо сочетанием типичной клинической картины с характерными изменениями ЭКГ при проведении нагрузочных проб и суточного мониторинга ЭКГ.

Исключались пациенты с манифестными гипер-, либо гипотиреозом; острой или декомпенсированной застойной ХСН на момент поступления, ОКС, постоянной формой ФП. Не были включены в исследование лица с выявленными активными воспалительными процессами любой локализации, выраженными метаболическими нарушениями (СД и другая эндокринная патология). Критериями исключения также являлись перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания, другая тяжелая экстракардиальная патология.

Всего включено 133 пациента, 79 из них с ФП и 54 пациента не имели значимых нарушений ритма. Q-ИМ перенесли 30, стенокардией напряжения страдали 123 больных. Возраст пациентов варьировал от 51 года до 75 лет (средний возраст $64,1 \pm 8,2$ года), из них 92 женщины и 41 мужчина.

Длительность анамнеза ИБС и АГ составляла в среднем соответственно $6,6 \pm 4,8$ и $13,5 \pm 9,3$ лет и была сопоставима в группах с и без ФП.

Все включенные в исследование пациенты получали стандартную базовую терапию в соответствии с международными рекомендациями по лечению ИБС, АГ, ФП. [5, 13, 14]. Основное число пациентов – 80,5% (107 человек), включенных в исследование, постоянно принимали селективные β -АБ (бисопролол либо метопролол). Все пациенты принимали иАПФ либо блокаторы рецепторов АП. Антикоагулянты получали 68 (86,1%) больных с ФП, у остальных имелись индивидуальные противопоказания к их приему.

Пациенты с ФП были в основном однородны по объему фармакотерапии. В плане антиаритмической терапии только 14 человек длительно принимали амиодарон в дозе 200 мг в сутки (10,5% включенных в исследование; эти пациенты не имели значимых отклонений в структуре и функции ЩЖ). Еще 10 (7,5%) человек принимали соталол в различных дозах. Остальные пациенты до госпитализации не получали регулярной антиаритмической терапии. Во время стационарного лечения части обследуемых с ФП (51 человек, 64,6%) был назначен

амиодарон. Остальные пациенты имели индивидуальные противопоказания к его применению.

По данным отечественных и зарубежных источников [15, 16], ассоциированное с амиодароном изменение активности ЩЖ в среднем наблюдается через 10–14 дней после начала его постоянного приема. Поэтому пациенты, начавшие принимать этот препарат во время госпитализации, не исключались из исследования.

Всем обследуемым на фоне синусового ритма на 4–5-й день стационарного лечения выполняли забор крови и трансторакальную доплер ЭхоКГ.

Определяли уровни ТТГ, ТЗсв и кортизола в сыворотке крови, взятой дважды в сутки (в 7.00 и 20.00). Основанием для выбора оцениваемых параметров (ТТГ и ТЗсв), а также для времени выполнения анализа послужили ранее опубликованные данные о характере суточных колебаний изучаемых гормонов [11, 12]. То есть выполнение забора крови в вышеуказанное время совпадало с описанными в литературе сроками должного утреннего максимального подъема и вечернего снижения в крови данных веществ, что позволяло условно судить о характере циркадных биоритмов. Также выбор двух временных точек для анализа уровня гормонов был продиктован этическими аспектами.

Использовался иммунохемилюминесцентный метод – на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, США). За нормальные значения ТТГ принимался диапазон 0,4–4,0 мМЕ/л, референсный интервал для ТЗсв 2,76–6,45 пмоль/л, норма для кортизола – утром 138–690, вечером 69–345 нмоль/л.

Определение уровня кортизола сыворотки выполнялось в качестве эталона, «ведущего биоритма», с учетом широко известных данных о циркадных ритмах секреции гормонов коры надпочечников [6, 10].

Для оценки амплитуды колебаний уровня гормонов в течение суток определяли разность между утренней и вечерней концентрациями ТТГ, ТЗсв и кортизола и выражали ее как в абсолютных числах, так и в % от утренней концентрации. Также оценивалось направление колебаний. Если концентрации исследуемых веществ в крови в вечернее время уменьшались, что совпадало с данными литературы о биоритмах данных гормонов у здоровых людей, делали вывод о «нормальном» направлении колебаний и выражали амплитуду отрицательным числом. Если увеличивались, т.е. отмечался прирост концентрации вечером – положительным числом. В последнем случае говорили об «инверсии» дневных колебаний уровня гормонов. Лица, у которых выявлялась подобная особенность, обозначались как «инверторы».

Также всем пациентам одновременно с забором крови определяли уровень АД и ЧСС. АД измеряли методом Короткова, подсчет ЧСС за 60 секунд осуществ-

Гипосарт
кандесартан

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людах

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

вляли вручную. В последующем оценивали амплитуду колебаний АД и ЧСС, как разность между утренним и вечерним измерениями, которую выражали в абсолютных числах.

Трансторакальную ДЭхоКГ выполняли в одномерном и двухмерном режимах с применением непрерывноволнового и импульсноволнового доплеров, цветного доплеровского картирования с помощью аппарата Philips iU22. При анализе результатов ДЭхоКГ учитывали стандартные параметры: размеры камер сердца, толщину задней стенки ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, уровень систолического давления в легочной артерии, ФВ ЛЖ, рассчитанную по формуле Simpson. Наличие гипертрофии ЛЖ подтверждалось в том случае, если толщина его стенки составляла более 1,2 см, а индекс массы миокарда более 115 г для женщин и более 125 г для мужчин.

Анализировали взаимосвязь между характером дневных изменений секреции ТТГ, ТЗсв и наличием, продолжительностью, тяжестью течения ИБС, ФП, АГ, а также основных ДЭхоКГ показателей.

Соответственно тяжести течения стенокардии напряжения все включенные в исследование лица были разделены на 2 подгруппы. В первую вошли пациенты со стенокардией I–II ФК (84 человека), вторую – III–IV ФК (40 человек). Определение ФК стенокардии напряжения осуществлялось клинически и при помощи нагрузочных проб.

Для оценки особенностей течения ФП учитывали частоту пароксизмов аритмии в неделю. На основании этой характеристики все обследуемые с ФП были разделены на 2 подгруппы: первую составили пациенты с эпизодами нарушения ритма более 1 раза в неделю («частые пароксизмы») – 37 человек; во вторую – менее 1 раза в неделю («редкие») – 42 человека. Фиксировали ЧСС при пароксизме аритмии в случае ее документального подтверждения.

Также анализировалось наличие или отсутствие узлового поражения ЩЖ по данным результатов ультразвуковой диагностики, полученных из выписок или истории болезни пациента (если таковые имелись). Узлы паренхимы ЩЖ наблюдались у 45 (33,8%) пациентов, при этом из них 31 (23,3%) пациент с ФП и 14 (10,5%) больных без нарушения ритма.

Исследование проводилось с согласия обследуемых в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по этике.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8. В зависимости от распределения данных использовали параметрические, непараметрические методы, а также одно- и многофакторный дисперсионный анализ, пошаговую логистическую регрессию. Для определения достоверности раз-

личий между группами использовали критерии Пирсона, Фишера, парный тест Вилкоксона. Для описания групп пациентов в зависимости от типа распределения использовали медианы, квартили, средние значения, стандартное отклонение, доверительный интервал.

Результаты

Значения ТТГ, ТЗсв и кортизола у всех обследуемых не выходили за пределы нормы. Уровень АД у всех пациентов находился в нормотензивном диапазоне (среднее АД 125,2±13,2 и 78,5±9,4 мм рт. ст.), т. е. антигипертензивное лечение было эффективным. Уровень ЧСС колебался в пределах нормальных значений (средняя ЧСС 67,4±7,5 ударов в мин). Определяемые параметры ДЭХО-КГ, в том числе ФВ ЛЖ, размеры предсердий, уровень давления в легочной артерии в основном не отличались от характеристик, полученных у подобной популяции больных [7, 17].

По результатам исследования утренние и вечерние значения ТТГ и кортизола достоверно различались по данным теста парных сравнений Вилкоксона ($p < 0,001$ для ТТГ и $p < 0,0001$ для кортизола). У большинства ($n = 91$, 68,4%) пациентов обнаружена определенная ритмичность дневной секреции ТТГ, совпадающая по направлению с изменениями уровня кортизола. То есть отмечались относительно высокие значения ТТГ утром и низкие вечером, что также соответствовало данным литературы о характере биоритмов этого гормона [11, 12]. Обращало на себя внимание, что у части ($n = 42$, 31,6%) обследуемых фиксировалась противоположная тенденция, и регистрировались более высокие значения ТТГ вечером, то есть отмечалась «инверсия» колебаний ТТГ.

Что касается ТЗсв, то, напротив, у большинства пациентов подобных ожидаемых [11, 12] колебаний не получено. В целом отмечена тенденция к преобладанию «инверсии» ритма секреции ТЗсв с более высокими значениями в вечерние часы (77 человек, 57,8%), однако данные различия были недостоверны ($p > 0,1$).

Учитывая выявленные особенности дневной секреции ТТГ у ряда обследуемых, провели сравнительный анализ характеристик между пациентами с «нормальным» ритмом ТТГ и с его «инверсией». Обнаружены значимые различия клинических данных (табл. 1, 2).

Среди мужчин встречаемость «инверсии» ТТГ была несколько больше, чем среди женщин (табл. 1). Значительная доля «инверторов ТТГ» отмечалась среди больных с частыми пароксизмами ФП по сравнению с пациентами с более редкими эпизодами аритмии. «Инверсию» биоритма ТТГ имел больший процент больных с высокими (III–IV) ФК стенокардии напряжения в отличие от больных с I–II ФК. В подгруппе обследуемых с перенесенным ИМ также наблюдалось преобладание лиц с инверсией ТТГ.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с нормальным ритмом секреции ТТГ и его «инверсией»

Характеристики		Нормальный ритм ТТГ	«Инверсия» ритма ТТГ	Значимость различий (p)
«Инверсия» ритма ТЗсв.	Нет	38 (67,8%)	18 (32,2%)	0,9
	Есть	53 (68,8%)	24 (31,2%)	
Пол	Мужской	24 (56,2%)	18 (42,8%)	0,05
	Женский	67 (73,6%)	24 (26,4%)	
ФП	Нет	41 (75,9%)	13 (24,1%)	0,2
	Есть	50 (63,2%)	29 (36,7%)	
Частота пароксизмов ФП	Более 1 раза в неделю (частые)	19 (52,4%)	18 (48,6%)	0,02
	Менее 1 раза в неделю (редкие)	32 (76,2%)	10 (23,8%)	
ФК стенокардии напряжения	I–II	65 (78,5%)	19 (21,4%)	0,006
	III–IV	23 (57,5%)	17 (47,5%)	
ИМ в анамнезе	Есть	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0,003
	Нет	77 (74,7%)	26 (25,3%)	
Гипертрофия ЛЖ	Есть	59 (70,2%)	25 (29,8%)	0,2
	Нет	28 (57,1%)	21 (42,9%)	

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с нормальным ритмом секреции ТТГ и его «инверсией» (Me [Q25; Q75])

Характеристики	Нормальный ритм ТТГ, n=91	«Инверсия» ритма ТТГ, n=42	Значимость различий (p)
Возраст, лет	64,5 (60; 73)	61,0 (53; 72)	0,05
Длительность ФП, лет	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 8,0)	0,2
ЧСС при ФП, уд. в мин	112,0 (100,0; 120,0)	123,0 (110; 130)	0,02
Давность ИМ, лет	2,0 (1,0; 8,0)	5,0 (3,5; 12,0)	0,9
Анамнез стенокардии, лет	5,0 (3,0; 7,0)	8,0 (5,0; 10,0)	0,02
Длительность АГ, лет	14,5 (7,0; 20,0)	10 (5,0; 15,0)	0,007

Таблица 3. АД и ЧСС у пациентов с наличием «инверсии ТТГ» и без (M±SD)

Показатели	Нормальный ритм ТТГ, n=91	«Инверсия» ритма ТТГ, n=42	Значимость различий (p)
САД утром, мм рт. ст.	123,9±12,9	129,2±12,0	0,02
САД вечером, мм рт. ст.	123,6±11,1	126,9±19,3	0,2
ДАД утром, мм рт. ст.	76,8±9,1	83,1±11,3	0,0006
ДАД вечером, мм рт. ст.	76,1±7,5	80,1±10,3	0,01
ЧСС утром, уд. в мин.	67,9±8,9	67,1±6,2	0,5
ЧСС вечером, уд. в мин.	61,2±6,8	67,0±6,6	0,9

Для уточнения характера и силы выявленных связей между перечисленными в таблице 1 факторами и наличием «инверсии» изменений ТТГ был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. В результате выявлено, что значимое независимое влияние на характер колебаний ТТГ оказывают такие факторы, как: женский пол [отношение шансов (ОШ)=0,11; доверительный интервал (ДИ): 0,02–0,5; p=0,007]; наличие ФП (ОШ=26,7; ДИ: 2,6–266,7; p=0,004); частые пароксизмы ФП (ОШ=5,4; ДИ: 1,4–21,4; p=0,01); перенесенный ИМ (ОШ=42,0; ДИ: 5,4–324,6; p=0,0002); III–IV ФК стенокардии напряжения (ОШ=5,07; ДИ: 1,07–23,9; p=0,03), p=0,0002. Таким образом, в отличие от результатов однофакторного анализа по данным логистической регрессии связь ФП и инверсии ТТГ оказалась значимой.

Достоверных взаимосвязей между направлением колебаний ТТГ, ТЗсв и кортизола не выявлено.

Больные с «инверсией» ТТГ были несколько моложе (p=0,05). Однако, несмотря на этот факт, в данной группе отмечался более длительный анамнез ИБС, стенокардии напряжения, относительно раннее развитие ИМ (табл. 2). Что касается продолжительности АГ, то здесь зарегистрирована обратная тенденция. В группе «инверторов ТТГ» длительность АГ была значимо меньше.

Наблюдалась некоторая тенденция к более ранней манифестации нарушения ритма у пациентов с инвертированным типом секреции ТТГ. И в этой же группе обследуемых зафиксирована более высокая ЧСС при последнем документированном пароксизме ФП.

Существенных различий между утренними и вечерними концентрациями ТЗсв между пациентами с «инверси-

ей» ТТГ и без таковой не выявлено. Подобные результаты получены также для кортизола ($p>0,1$).

При анализе изменений показателей АД отмечены некоторые отличия среднегрупповых значений утром и вечером у пациентов с «инверсией» ритма ТТГ (табл. 3). Выявлена тенденция к более высоким цифрам АД в группе пациентов с «инверсией» ритма ТТГ. При этом относительное повышение уровня ДАД было значимым (табл. 3). Это касалось как утренних, так и вечерних измерений. Различий ЧСС у пациентов в зависимости от ритма ТТГ не обнаружено.

Учитывая многочисленные данные литературы о взаимосвязи ФП и узлового поражения ЩЖ [3–5, 7, 17], был проведен анализ взаимосвязи между наличием структурных изменений ЩЖ и инвертированным ритмом ТТГ в группах пациентов с ФП и синусовым ритмом (рис. 1). Наибольшая доля «инверторов» биоритма ТТГ выявлена у больных с одновременным наличием ФП и узлов ЩЖ – из 31 пациента с сочетанием данных патологий у 15 (46,7%) наблюдалась «инверсия» ритма ТТГ. Среди остальных пациентов (имеющих ФП при отсутствии структурной патологии ЩЖ, как и среди всех больных с синусовым ритмом) отмечалось преобладание лиц с нормальным направлением изменений ТТГ ($p<0,05$).

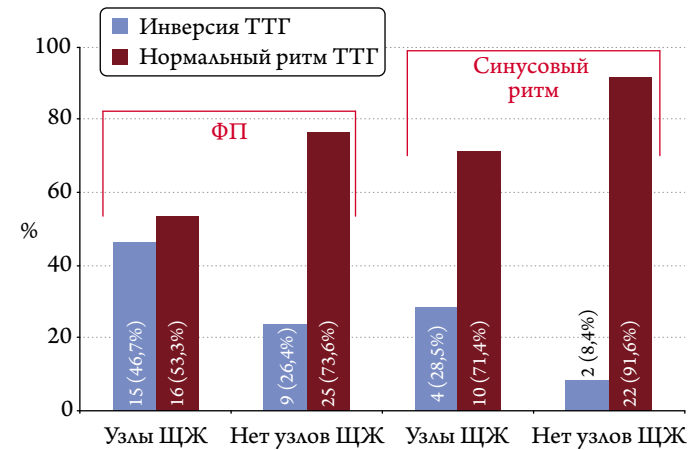
Взаимосвязи между «инверсией» ритма ТТГ и показателями ДЭхоКГ, в том числе ФВ, размерами камер сердца, не выявлено.

Обсуждение

В исследовании продемонстрировано, что у большинства пациентов, страдающих ИБС, АГ и ФП, изменение дневной концентрации ТТГ в крови имело сходство с колебаниями уровня кортизола, что в определенной мере совпадает с данными литературы [6, 11, 12]. В то же время у части обследуемых выявлен определенный феномен, при котором утренние значения ТТГ были меньше вечерних, что отличалось от закономерностей, описанных для здоровых людей [11, 12]. Данная особенность была условно обозначена, как «инверсия» биоритма ТТГ. Наличие «инверсии» ТТГ не было связано с направлением дневных колебаний, а также с абсолютными утренними и вечерними значениями кортизола и ТЗсв. То есть характер изменений ТТГ был независимым показателем, и, кроме того, отсутствие значимого синхронизма в колебаниях изучаемых веществ могло указывать на функциональную автономию ЩЖ у лиц с ИБС и ФП.

Что касается клинических характеристик сердечно-сосудистой патологии, то «инверсия» ритма ТТГ чаще наблюдалась при более тяжелом течении ИБС, что выражалось в преобладании пациентов с перенесенным ИМ и высокими (III–IV) ФК стенокардии напряжения, а так-

Рис. 1. Соотношение числа пациентов с инверсией и нормальным биоритмом ТТГ в группах с наличием или отсутствием фибрилляции предсердий и узлов щитовидной железы



же в большей длительности этого заболевания. Данные результаты частично могут быть связаны еще и с тем фактом, что в группе обследуемых с наличием «инверсии» ритма ТТГ преобладали мужчины.

Выявленные особенности также могут быть обусловлены изменениями нейро-гуморального статуса, возникающими у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [7, 17]. Кроме того, в этом случае «инверсия» направления колебаний ТТГ может быть начальным признаком субклинической дисфункции ЩЖ либо центральных регуляторных структур – гипофиза, гипоталамуса, на фоне которых течение ИБС утяжеляется [2–4, 6].

У больных с «инверсией» ТТГ обнаружены значимо более высокие уровни утреннего САД и ДАД, а также вечернего САД. Необходимо отметить, что данные изменения наблюдались на фоне адекватной антигипертензивной терапии пациентов. Учитывая доказанную роль нейроэндокринных механизмов, в том числе и тиреоидных [1, 3, 4], в патогенезе АГ, можно полагать, что выявленные особенности нельзя считать неожиданными. По сути, отмечены отклонения временной регуляции тиреоидной функции у лиц с более выраженной АГ.

Что касается ФП, то наблюдалось увеличение встречаемости этого вида аритмии в группе с «инверсией» ТТГ с более частыми эпизодами срыва сердечного ритма и относительно высокой ЧСС при последнем пароксизме ФП.

Кроме того, для больных с «инверсией» ТТГ были в значительной мере характерны узловы образования в ЩЖ, а наибольшее количество «инверторов» ТТГ (46,7%) отмечалось в случае сочетания данной тиреоидной патологии и ФП. Очевидно, субклиническая дисфункция ЩЖ, развивающаяся на фоне ее узлового поражения, может играть не последнюю роль в аритмогенезе либо являться маркером предрасположенно-

сти к аритмии у таких пациентов. Правомерно ли такой характер биоритмов расценивать, как один из ФР срывов сердечного ритма – покажут только проспективные исследования.

Нельзя также исключить, что выявленные изменения ритма ТТГ отражают различные фазы адаптации и дезадаптации организма к прогрессированию заболевания, и эти фазы зависят от выраженности патологического процесса. При этом, конечно же, причинно-следственные взаимоотношения между колебаниями гормонов и особенностями течения сердечно-сосудистой патологии однозначно объяснить пока невозможно. Важным результатом представляется установление наличия взаимосвязи между данными явлениями.

Заключение

У большинства пациентов, страдающих ИБС, АГ, осложненных ФП, изменения уровня ТТГ плазмы крови

совпадают с колебаниями кортизола и достигают высоких значений утром и низких – вечером. У части обследуемых (31,6%) выявлен феномен, при котором отмечалось обратное направление дневных колебаний ТТГ.

Особенности дневных изменений ТТГ связаны с определенными клиническими характеристиками. У лиц с «инверсией» колебаний ТТГ отмечались признаки более тяжелого течения ИБС (ассоциация с перенесенным ИМ, III–IV ФК стенокардии напряжения) и ФП. Наличие «инверсии» ТТГ также было связано с узловым поражением ШЖ. Среди пациентов с сочетанием ФП и структурных изменений ШЖ число лиц с «инверсией» ТТГ было наибольшим по сравнению с остальными обследованными нами пациентами.

У больных с ИБС как с ФП, так и без таковой, при наличии инвертированного дневного ритма ТТГ выявлялись относительно более высокие значения САД и ДАД на фоне эффективного антигипертензивного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaminski G, Makowski K, Michalkiewicz D, Kowal J, Ruchala M, Szczepanek E et al. The Influence of Subclinical Hyperthyroidism on Blood Pressure, Heart Rate Variability, and Prevalence of Arrhythmias. *Thyroid*. 2012;22(5):454–60. DOI: 10.1089/thy.2010.0333
- Zakharenko R. V. Clinical aspects of thyroid diseases in patients with cardiac pathology. *Far Eastern medical journal*. 2010;3:18–22. [Russian: Захаренко Р. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010;3:18–22]
- Tănase DM, Ionescu SD, Ouatu A, Ambăruș V, Rezuș C, Arsenescu Georgescu C. Thyroid dysfunction and ischemic heart disease-clinical correlations, progressive implications and impact on the prognosis. *Revista Medico-Chirurgicala a Societății De Medici Si Naturalisti Din Iasi*. 2014;118(1):63–70. PMID: 24741777
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(21):2467. DOI: 10.1001/archinte.165.21.2467
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Jones CM, Boelaert K. The Endocrinology of Ageing: A Mini-Review. *Gerontology*. 2014;61(4):291–300. DOI: 10.1159/000367692
- Mayskova E. A., Schwartz Yu. G. Latent thyroid pathology in cardiovascular disease and atrial fibrillation flow in patients of older age groups. *Russian Heart Journal*. 2011;10(3):169–77. [Russian: Майскова Е. А., Шварц Ю. Г. Скрытая тиреоидная патология в течении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старших возрастных групп. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011;10(3):169–77]
- Takeda N, Maemura K. The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72(17):3225–34. DOI: 10.1007/s00018-015-1923-1
- Mazzoccoli G, Carughi S, Sperandeo M, Paziienza V, Giuliani F, Tarquini R. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2011;25(2):249–57. PMID: 21880214
- Hildebrandt G, Moser M, Lehofer M. Chronobiologija i chronomedicina biologičeskie ritmy, medicinsko primenenie: [per. s nem. – М.: Арнебия; 144 p. [Russian: Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. Пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 144с]. ISBN 978-5-9244-0025-9
- Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP et al. Free Triiodothyronine Has a Distinct Circadian Rhythm That Is Delayed but Parallels Thyrotropin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2300–6. DOI: 10.1210/jc.2007-2674
- Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid*. 2015;25(8):954–61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589
- Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz151
- Moiseev S. V., Sviridenko N. Yu. Amiodarone induced thyroid dysfunction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2012;21(4):33–9. [Russian: Моисеев С. В., Свириденко Н. Ю. Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(4):33–9]
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *European Thyroid Journal*. 2018;7(2):55–66. DOI: 10.1159/000486957
- Belyaeva Yu. B., Prokhorova S. V., Pchelintseva S. A., Rakhmatullov F. K., Rakhmatullov A. F., Rudakova L. E. The change of hemodynamic and electrophysiological parameters of heart under influence of subclinical dysfunction of a thyroid gland in patients with ischemic disease of the heart with paroxysms of fibrillation of auricles. *Bulletin of new medical technologies*. 2010;17(1):162–4. [Russian: Беляева Ю. Б., Прохорова С. В., Пчелинцева С. А., Рахматуллово Ф. К., Рахматуллово А. Ф., Рудакова Л. Е. Изменение гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической дисфункции щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;17(1):162–4]

Статья поступила 28.05.18 (Received 28.05.18)