

УДК [616.12-008:616.441-008.61]:616.839-071
**ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПРИ ДИФFUЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*Е. В. Цитко¹, Е. Г. Малаева², И. П. Яценко¹,
Е. Л. Цитко¹, И. А. Худяков³*

¹Гомельская областная клиническая больница

²Гомельский государственный медицинский университет

³Гомельская городская клиническая больница № 3

Цель: исследовать вегетативную регуляцию сердечной деятельности при помощи холтеровского мониторинга у пациентов с установленным диагнозом: «Диффузный токсический зоб» на фоне терапии тиреостатиками и бета-адреноблокаторами (пропранолол, бисопролол).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 82 пациента с установленным диагнозом: «Диффузный токсический зоб» в возрасте от 18 до 60 лет, из них 24 мужчины и 58 женщин. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й (46 человек) принимали неселективный бета-адреноблокатор пропранолол (анаприлин), во 2-й (36 человек) — бета1-адреноблокатор бисопролол. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев. Всем пациентам исследовано состояние тиреоидного статуса, выполнено холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности сердечного ритма.

Результаты исследования. Проведен сравнительный анализ тиреоидного статуса в группах пациентов с диффузным токсическим зобом, принимавших патогенетическую терапию по разным схемам.

Проанализированы данные холтеровского мониторинга с оценкой вариабельности сердечного ритма на фоне приема кардиоселективного и неселективного бета-адреноблокатора.

Выводы. Пациенты с компенсированным тиреотоксикозом, получавшие бисопролол в дозе 5 мг/сутки и тиамазол 15 мг/сутки имели признаки вегетативного дисбаланса в виде доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы. При достижении компенсации тиреотоксикоза у пациентов на схеме 40 мг/сутки анаприлина и 20 мг/сутки тиамазола вегетативная регуляция сердечной деятельности характеризуется вегетативным балансом. Коррекция медикаментозной терапией вегетативного дисбаланса возможна с учетом результатов холтеровского мониторинга.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, диффузный токсический зоб.

**VEGETATIVE REGULATION OF CARDIAC FUNCTION
IN DIFFUSE TOXIC GOITER ASSOCIATED WITH PATHOGENETIC THERAPY**

*E. V. Tsitko¹, E. G. Malayeva², I. P. Yatsenko¹,
E. L. Tsitko¹, I. A. Hudyakov³*

¹Gomel Regional Clinical Hospital

²Gomel State Medical University

³Gomel City Clinical Hospital № 3

Objective: to study the vegetative regulation of cardiac function by means of Holter monitoring in patients diagnosed with diffuse toxic goiter associated with therapy with tireostatics and beta adrenoblockers (propranololum, bisoprolol).

Material and methods. 82 patients diagnosed with a diffuse toxic goiter aged 18–60, out of them 24 men and 58 women participated in the study. The patients were divided into two groups: the first group (46 patients) took non-selective beta adrenoblocker Propranololum (Anaprilin), the second group (36 patients) took beta1-adrenoblocker Bisoprolol. The control group included 30 almost healthy volunteers. All the patients were performed Holter monitoring with the assessment of heart rate variability, their thyroid status was studied.

Results. We have done the comparative analysis of the thyroid status in the groups of the patients with diffuse toxic goiter following different schemes of pathogenetic therapy. We have analyzed the data of Holter monitoring with the assessment of heart rate variability related to the intake of cardioselective and non-selective beta adrenoblockers.

Conclusion. Patients with compensated thyrotoxicosis taking Bisoprolol at a dose of 5 mg/day and Thiamazolium of 15 mg/day have signs of vegetative imbalance in the form of dominance of sympathetic section of the vegetative nervous system. When the compensation of thyrotoxicosis is achieved in patients using the scheme of 40 mg/day of Anaprilin and 20mg/day of Thiamazolium, the vegetative regulation of cardiac function is characterized by vegetative balance. The correction of medicamentous therapy of vegetative imbalance is possible taking into account results of Holter monitoring.

Key words: vegetative nervous system, heart rate variability, diffuse toxic goiter.

Введение

Сердечно-сосудистая система — главная мишень, на которую действует избыток тирео-

идных гормонов при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), что приводит к глубоким и разнообразным нарушениям кровообращения. Веге-

тативная нервная система (ВНС) участвует в регуляции всех жизненно важных процессов в организме. Общеизвестным является тот факт, что патогенетическую основу развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний составляет вегетативный дисбаланс с активацией симпатической нервной системы (V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black, 2006). Известно, что через отделы автономной нервной системы реализуются кардиальные эффекты при тиреоидной дисфункции [1]. Патогенетическим средством коррекции аритмических и гемодинамических изменений при тиреотоксикозе признаны бета-адреноблокаторы (K. Ojamaa, 1993; G. Jacobs, 1997). Однако, согласно мнению ряда исследователей (J. Burggraaf, 2001; J. L. Chen, 2006), изменения вегетативной регуляции сердца в процессе лечения остаются неоднозначными.

Цель работы

Исследовать вегетативную регуляцию сердечной деятельности при помощи холтеровского мониторирования (ХМ) у пациентов с установленным диагнозом ДТЗ на фоне терапии тиреостатиком и бета-адреноблокаторами (анаприлин, бисопролол).

Материалы и методы

В исследование включены 82 пациента с ДТЗ, средний возраст — 45 лет (95 % ДИ [32; 46]), женщин — 58 (70,7 %), мужчин — 24 (29,3 %). Средний возраст женщин — 36 лет (95 % ДИ [34; 41]), мужчин — 40 лет (95 % ДИ [33; 44]). По данным анамнеза, длительность заболевания у мужчин составила $16,3 \pm 3,4$ месяца, женщин — $12,4 \pm 2,4$ месяца. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, средний возраст — 40 лет (95 % ДИ [37; 44]), возраст женщин — 40 лет (95 % ДИ [36; 44]), мужчин — 39 лет (95 % ДИ [33; 44]). Анализ данных показал, что не установлено различий по возрасту ($p = 0,456$) и полу ($\chi^2 = 5,244$; $p = 0,079$) между группами сравнения и контрольной группой.

Всем лицам, включенным в исследование, было выполнено комплексное клиническое и

лабораторно-диагностическое обследование. Критериями исключения из исследования являлись: декомпенсированный тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардит, черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекционные, психические заболевания, хроническая дуоденальная или гастральная язвы, хроническая обструктивная болезнь легких; беременность и лактация. С целью компенсации тиреотоксикоза пациенты получали тиреостатическую терапию (тиамазол). Бета-адреноблокатор использовался в комплексной терапии. Длительность комбинированной терапии до включения в исследование составила $12,3 \pm 3,4$ месяца. Пациенты по характеристикам принимаемого бета-адреноблокатора разделены на две группы: группа 1 включала 46 пациентов, принимавших неселективный бета-адреноблокатор пропранолол (анаприлин), группа 2 — 36 пациентов, принимавших бета1-адреноблокатор бисопролол. Средний возраст включенных в группу 1 — 42 года (95% ДИ [34; 46]), при этом возраст женщин — 40 лет (95% ДИ [33; 47]), мужчин — 44 года (95 % ДИ [33; 52]). Средний возраст в группе 2 составлял 45 лет (95 % ДИ [42; 49]), возраст женщин — 34 года (95 % ДИ [34; 44]), мужчин — 45 лет (95 % ДИ [38; 52]). Соотношение по гендерному признаку: в группе 1 — женщин 29 (63 %), мужчин — 17 (37 %), в группе 2 — женщин 24 (67 %), мужчин — 12 (33 %). Группы не имеют статистически значимых различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Тиреоидные гормоны определяли с использованием иммуноферментного анализатора «ARCHITECT с8000» (Abbot, США), референтными значениями считались для ТТГ — 0,35–4,94 ММЕ/л, св. Т4 — 9,0–19,0 пмоль/л. В исследуемых группах проведена оценка уровня тиреоидных гормонов на фоне тиреостатической терапии (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика тиреоидного статуса и тиреостатической терапии при ДТЗ, 95 % ДИ

Показатели	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 36	Контроль, n = 30	p
Уровень ТТГ, ММЕ/л	0,029 [0,005; 0,900]	0,012 [0,010; 0,070]	1,470 [1,05; 1,87]	$p_{1-2} = 0,173$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$
Уровень св. Т4, пмоль/л	12,4 [11,4; 19,3]	15,9 [12,8; 18,3]	12,8 [11,4; 13,6]	$p_{1-2} = 0,399$ $p_{1-к} = 0,232$ $p_{2-к} = 0,455$
Суточная доза тиамазола, мг/сутки	20 [15; 30]	15 [15; 20]	—	$p = 0,292$

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза, св. Т4 — свободный тироксин.

На фоне медикаментозного лечения у пациентов с ДТЗ отмечена нормализация уровня св. Т4. Статистически значимых различий по уровню свободного тироксина не установлено ($p = 0,399$). У пациентов с ДТЗ имела место супрессия ТТГ, статистически значимых различий по урону ТТГ в группе 1 и 2 не установлено ($p = 0,173$). Анализ представленных данных показал, что среднесуточная дозировка тиамазола у вошедших в группу 1 — 20 мг/сутки (95 % ДИ [15; 30]) значимо не отличалась от тиреостатической терапии в группе 2 — 15 мг/сутки (95% ДИ [15; 20]) ($p = 0,292$). Пациенты группы 1 получали анаприлин в среднесуточной дозе 40 мг/сутки (95 % ДИ [20,5; 40,7], группы 2 — принимали бисопролол в дозе 5,0 мг/сутки (95 % ДИ [5,0; 7,5]).

Таким образом, пациенты исследуемых групп не имели статистически значимых различий по суточной дозировке тиреостатика и по состоянию тиреоидного статуса.

Исследование вегетативного состояния проводили с использованием многофункциональной кардиологической станции CS-200 (Schiller, Швейцария), со стандартным программным обеспечением, позволяющим анализировать показатели variability сердечного ритма (BCP) как наиболее чувствительной методики оценки тонуса ВНС [6]. ХМ и BCP оценивались в стационарных условиях, по стандартной методике, выполнялась двухканальная запись ЭКГ. При расшифровке записей мониторинга ЭКГ оценивали показатели базового отчета и специального анализа. К базовым относят среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за анализируемый период, максимальную ЧСС, минимальную ЧСС, смещение сегмента ST по отношению к изолинии, характеристику желудочковых нарушений ритма (экстрасистолии, тахикардии), характеристику суправентрикулярных нарушений ритма (экстрасистолии, тахикардии, мерцательной аритмии); описываются также паузы, синусовые тахикардии, брадикардии. Из показателей специального анализа суточной записи электрокардиограммы использовали показатели BCP. Во временной области определяли следующие показатели (их нормальные

значения приведены в соответствии с Heart rate variability Standards, 1996): SDNN (ms) — стандартное отклонение всех RR-интервалов, SDANN (ms) — стандартное отклонение средних значений RR-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, SDNN idx (ms) — среднее значение стандартных отклонений RR-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, rMSSD (ms) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними RR-интервалами, pNN50 (%) — процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, по длинным 24-часовым записям ЭКГ.

В основу оценки вегетативной регуляции, согласно рекомендациям Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии, положены показатели временного анализа variability кардиоритма (SDNN, SDANN, SDNNidx, rMSSD, pNN50) [5].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica», 8.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения оценивали при помощи W-теста Шапиро-Уилка. Множественные сравнения трех независимых групп проводили с помощью статистической процедуры ANOVA с использованием критерия Краскела-Уоллиса, а затем — попарное сравнение с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для нормально распределенных признаков данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD). Рассчитывались 95 % доверительные интервалы для средних, медиан [95 % ДИ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

С целью определения особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма при ДТЗ на фоне приема кардиоселективного и неселективного бета-адреноблокатора изучены параметры BCP. Проведена оценка показателей временного анализа у пациентов двух групп и группы контроля. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика вегетативной регуляции сердечной деятельности при ДТЗ, 95 % ДИ

Показатель	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 36	Контроль, n = 30	p
SDNN, ms	121 [113; 129]	84 [77; 90]	146 [137; 155]	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-к} = 0,818$ $p_{2-к} < 0,001$
SDANN, ms	96 [88; 105]	69 [63; 75]	126 [115; 137]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-к} = 0,106$ $p_{2-к} < 0,001$

Окончание таблицы 2

Показатель	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 36	Контроль, n = 30	p
SDNNidx, ms	56 [50; 61]	41 [38; 45]	53 [49; 57]	p ₁₋₂ < 0,001 p _{1-к} = 0,056 p _{2-к} < 0,001
rMSSD, ms	39 [36; 43]	24 [17; 30]	27 [26; 29]	p ₁₋₂ < 0,001 p _{1-к} = 0,787 p _{2-к} < 0,001
pNN50, %	9,4 [8,1; 10,8]	1,7 [0,7; 2,9]	9,5 [5,9; 14,8]	p ₁₋₂ < 0,001 p _{1-к} = 0,890 p _{2-к} < 0,001

Вегетативная регуляция деятельности сердца у лиц контрольной группы характеризовалась сбалансированным влиянием симпатического и парасимпатического отделов ВНС (SDNN — 146 мс (95 % ДИ [137; 155]), SDANN — 126 мс (95 % ДИ [115; 137]), SDNNidx — 53 мс (95 % ДИ [49; 57]), rMSSD — 27 мс (95 % ДИ [26; 29]), pNN50 — 9,5 % (95 % ДИ [5,9; 14,8])).

При анализе вегетативной регуляции сердечной деятельности были выявлены различия показателей ВСР у пациентов с ДТЗ и лиц в группе контроля. Установлено, что у пациентов группы 2, получавших бисопролол в дозе 5 мг/сутки, значение SDNN, характеризующее общую вариабельность сердечного ритма (84 мс (95 % ДИ [77; 90])), было существенно ниже, чем в группе контроля (146 мс (95 % ДИ [137; 155])) и в группе пациентов, получавших анаприлин (121 мс (95 % ДИ [113; 129])) (p < 0,001). Показатель SDANN у этой категории пациентов на 26 % был ниже такового в группе контроля (p < 0,05) и на 19 % ниже, чем в группе 1 (p < 0,05). Эти же группы различались и по другим параметрам ВСР. В группе 2 SDNNidx составило 41 мс (95 % ДИ [38; 45]), что ниже, чем в группе контроля — 53 мс (95 % ДИ [49; 57]) (p < 0,001) и группе 1 — 56 мс (95 % ДИ [50; 61]) (p < 0,001). Показатель pNN50 в группе 2 был 1,7 % (95 % ДИ [0,7; 2,9]), что значимо ниже, чем в контрольной группе — 9,5 % (95 % ДИ [5,9; 14,8]) (p < 0,001) и группе 1 — 9,4 % (95 % ДИ [8,1; 10,8]) (p < 0,001). Значение rMSSD в группе пациентов, принимавших бисопролол — 24 мс (95 % ДИ [17; 30]), значимо (p < 0,001) уступало соответствующему показателю в группе контроля — 27 мс (95 % ДИ [26; 29]).

Установленные отклонения вариабельности кардиоритма указывают на нарушение автономной регуляции сердечной деятельности, в первую очередь, на снижение общего тонуса вегетативной нервной системы, повышенную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижение вегетативного контроля деятельности ССС.

Изучение вегетативной регуляции у пациентов группы 1, получавших анаприлин и тиреостатик, показало, что основные показатели

временного анализа сердечной деятельности были сопоставимы с показателями в группе контроля, характеризовались сбалансированным влиянием симпатического и парасимпатического отделов ВНС на деятельность сердца.

Таким образом, у пациентов, страдающих ДТЗ, ХМ с возможностью анализа ВСР позволяет диагностировать вегетативный дисбаланс, внести коррекцию в медикаментозную терапию.

Выводы

1. У пациентов, страдающих ДТЗ, получающих комплексную терапию по схеме тиамазол + анаприлин или тиамазол + бисопролол, имеются различия в вегетативной регуляции сердечной деятельности.

2. Пациенты с ДТЗ, при компенсированном тиреотоксикозе получающие бисопролол в дозе 5 мг/сутки и тиамазол 15 мг/сутки, имеют признаки вегетативного дисбаланса в виде доминирования симпатического отдела ВНС.

3. При достижении компенсации тиреотоксикоза у пациентов с ДТЗ, получающих лекарственные препараты на схеме 40 мг/сутки анаприлина и 20 мг/сутки тиамазола, вегетативная регуляция сердечной деятельности характеризуется вегетативным балансом.

4. Коррекция медикаментозной терапии вегетативного дисбаланса возможна с учетом результатов ХМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гормональная активность щитовидной железы у больных с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями / В. А. Бобров [и др.] // Кардиология. — 1991. — № 4. — С. 33–38.
2. Куренкова, И. Г. Особенности гемодинамики у больных с нарушением тиреоидного обмена с недостаточностью кровообращения / И. Г. Куренкова, В. В. Яковлев // VI Всероссийский съезд кардиологов: тез. докл. — М., 1999. — С. 85.
3. Петунина, Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Н. А. Петунина // Фарматека. — 2007. — № 3. — С. 51–55.
4. Петунина, Н. А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н. А. Петунина // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 28. — С. 1927–1932.
5. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
6. Recommendations of Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — № 18. — P. 1446–1447.
7. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 93, № 5. — P. 1043–1065.

Поступила 22.06.2016