

## **СИНУСНА ТАХІКАРДІЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗІ ТА МЕХАНІЗМИ ЇЇ РОЗВИТКУ**

**©В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.М. Чарнош, С.В. Дзига, П.А. Сас**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** У статті узагальнено літературні та власні дані про метаболічні та вегетативні механізми порушення хронотропної функції серця при тиреотоксикозі. Підкреслено, зокрема, недостатність уявлень про роль парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у формуванні синусної тахікардії при тиреотоксикозі. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тиреотоксикоз, серце, вегетативна нервова система.

**Вступ.** До найхарактерніших проявів тиреотоксикозу належать порушення серцевого ритму. Традиційно вважається, що за часом виникнення і діагностичним значенням на першому місці стоїть синусна тахікардія [2]. Число аритмій зростає з віком. Це зростання пояснюють не тільки хронічною дією тиреоїдних гормонів, але й приєднанням серцево-судинної і дихальної патології.

**Основна частина.** Синусна тахікардія – найбільш ранній, кардинальний симптом гіперфункції щитоподібної залози. Синусну тахікардію описують усі, хто обстежував хворих з тиреотоксикозом [5, 9, 27]. Вона зберігається при поєднанні тиреотоксикозу з супутньою патологією – серцевою недостатністю, вадою серця, акромегалією. Тахікардія проявляється у гіпертиреоїдних хворих з дуже високою частотою. Як причина синусної тахікардії тиреотоксикоз стоїть на другому місці після неврозу. Навіть субклінічний і помірний тиреотоксикоз супроводжується тахікардією [16, 24]. Вважають, що в кожному випадку тахіаритмії у пацієнта треба дослідити функцію щитоподібної залози.

Синусна тахікардія виявлена також у плодів і новонароджених, якщо їхні матері страждали від тиреотоксикозу, наприклад у результаті замісної терапії після видалення щитоподібної залози, на ґрунті імунного ураження щитоподібної залози антитілами матері або мутації рецептора тиреотропного гормону [21]. Фетальний тиреотоксикоз з високою тахікардією ускладнює приблизно 0,2 % вагітностей [15]. Неонатальну тахікардію виявлено в 17,1 % дітей, народжених від матерів із гіперфункцією щитоподібної залози [30].

Синусна тахікардія легко відтворюється в експериментальних тварин (щурів, собак, телят), якщо їм вводили тироксин [13, 14] або трийодтиронін [12]. У старих тварин тахікардія виражена більше.

Синусна тахікардія в умовах тиреотоксикозу має низку характерних відмінностей. Перша особливість її полягає в тому, що в людей ступінь почашення серцевого ритму точно відповідає

тяжкості тиреотоксикозу. Ця закономірність підтверджена експериментальними дослідженнями. Наприклад, за даними Н.В. Карсанова і соавт. [6], внутрішньом'язове введення собакам І-тироксину протягом 10 діб зумовило збільшення частоти серцевих скорочень на 30,1 %, при гіпертиреоїдизації протягом 3-4 тижнів частота серцевого ритму зросла на 84,6 %, при подальшому введенні І-тироксину протягом 3-4 місяців почашення ритму склало 97,6 % від вихідного.

Оцінка тахікардії при тиреотоксикозі не може бути однозначною. Безсумнівно, що на ранніх стадіях хвороби вона має компенсаторне значення, забезпечуючи організм киснем в умовах високого метаболізму. Проте тривала тахікардія виснажує справжні пейсмекери. Їх генеруюча здатність знижується при одночасній високій активності потенційних пейсмерів, менш чутливих до дії тиреоїдних гормонів. Ці зрушення можуть частково пояснити, чому в деяких випадках тяжкого тиреотоксикозу частота серцевих скорочень не тільки не збільшується, але й розвивається атипова синусна брадикардія.

Другою особливістю тиреоїдної тахікардії є її висока стабільність. Вона не зникає у стані спокою, майже не залежить від дихання і, на відміну від неврозу, зберігається навіть під час сну [17].

Щодо механізму порушення хронотропної функції серця при тиреотоксикозі найбільшого поширення набули дві концепції [19, 25]. Перша з них полягає в тому, що аритмії зумовлені прямим молекулярним ефектом тиреоїдних гормонів, а саме – зниженням ефективності тканного дихання й зменшенням синтезу енергетично багатих макрополук. Друга точка зору зводиться до того, що аритмії при тиреотоксикозі опосередковані через порушення балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи.

Розглянемо можливий патогенез синусової тахікардії, виходячи з уявлень про прямий метаболічний ефект тиреоїдних гормонів на пейсмекерні клітини. Коли утворення макроергічних сполук в серці зменшується, то, як наслідок, послаблюється робота натріє-калієвого насоса

пейсмейкерних клітин і знижується їх трансмембранний потенціал. Будь-яке зміщення потенціалу спокою в напрямку нульового рівня повинно призвести до прискорення діастолічної деполяризації, оскільки вона швидше досягне порогового рівня, а це створює умови для більш частоті генерації розрядів.

Такий погляд на природу тиреогенної тахікардії підтверджений експериментально. Доведено, що в тварин з експериментальним тиреотоксикозом потенціал спокою пейсмейкерних клітин дійсно зсувається в напрямку нульового значення, тобто має місце вихідна деполяризація їх мембран. Крім того, тривалість потенціалу дії зменшується за рахунок прискорення реполяризації [26].

Два фактори сприяють переходу пейсмейкерних клітин на більш частий ритм. По-перше, справжні пейсмейкери, тобто водії ритму, проявляють вищу чутливість до тиреоїдних гормонів, ніж інші елементи провідної системи [28]. По-друге, в умовах тиреотоксикозу порушується натріє-калієве співвідношення по обидва боки мембрани пейсмейкерів, що пояснюється дефіцитом енергії в тиреотоксичному серці. Трансмембранна натріє-калієва різниця підтримується гліколізом, а запаси глікогену в серці вичерпуються вже на ранніх стадіях тиреотоксикозу.

Якщо пряма метаболічна дія великих доз тиреоїдних гормонів незаперечно сприймається як сильний аритмогенний фактор, то роль порушень симпатичної і парасимпатичної іннервації серця у розвитку аритмій давно дискутується у зв'язку з неоднозначністю результатів досліджень [22, 29]. Наявність вегетативної дисфункції при тиреотоксикозі безсумнівна, але клінічні прояви настільки різноманітні, що об'єктивна оцінка її досить складна і допускає суперечливі тлумачення. Тому друга концепція про патогенез тиреогенних аритмій як про наслідок вегетативного дисбалансу ще й сьогодні далека від розв'язання, незважаючи на загальне зацікавлення й різнобічні методичні підходи.

Тривалий час домінувало уявлення про те, що тиреотоксикоз супроводжується підвищенням тону як симпатичного, так і парасимпатичного відділів, а їх взаємна функціональна протидія, особливо на фоні фізичного чи емоційного напруження, лежить в основі порушень хронотропної функції серця. Синусна тахікардія та інші тиреогенні аритмії (миготіння передсердь, екстрасистоля, пароксизмальна тахікардія, блокада) стали розглядатися як результат зіткнення холін- і адренергічних механізмів.

Абсолютна більшість клінічних і експериментальних досліджень у цьому напрямку була сконцентрована на вивченні симпатичного відділу

вегетативної нервової системи. В узагальненому вигляді результати їх можна подати таким чином. При надлишку тиреоїдних гормонів відбувається гіперактивація симпатичної нервової системи, яка відіграє вирішальну роль у формуванні синусної тахікардії або принаймні частково відповідає за її появу.

З'ясовано декілька механізмів цієї гіперактивації. Перший з них полягає в тому, що на мембранах кардіоміоцитів збільшується число  $\beta$ -адренорецепторів [26]. Встановлено, що в серці коло третини всіх адренорецепторів знаходиться всередині клітин у везикулярній формі. При тиреотоксикозі зростає загальна кількість  $\beta$ -адренорецепторів у клітині й відбувається переміщення їх у мембрану. Таким чином, зростає густина мембранозв'язаних адренорецепторів за рахунок зменшення везикулярних форм [31].

Отримано експериментальні дані про можливість взаємного перетворення  $\alpha$  і  $\beta$ -адренергічних рецепторів. Вони розглядаються як єдина структура з двома активними центрами, при зв'язуванні яких виникають  $\alpha$ - чи  $\beta$ -ефекти. Співвідношення між обома типами рецепторів залежить від стану щитоподібної залози. Насичення організму тиреоїдними гормонами індукує біохімічні зміни в структурі адренорецепторів, стимулює трансформацію  $\alpha$ -адренорецепторів у  $\beta$ -адренорецептори й модулює їх функціональну активність.

При тиреотоксикозі підвищується чутливість  $\beta$ -адренорецепторів до дії катехоламінів. З цього погляду тиреоїдні гормони й катехоламіни розглядаються як синергісти. Їх взаємодія реалізується на рівні аденілатциклази й цАМФ. При тиреотоксикозі чутливість аденілатциклази й фосфорилази до дії катехоламінів значно вища, ніж у нормі.

Практичним втіленням цієї концепції стало застосування  $\beta$ -адреноблокаторів для лікування й перодопераційної підготовки хворих з тиреотоксикозом, насамперед з метою усунення синусної тахікардії. Проте виявилось, що тиреогенні аритмії не можна повністю пояснити лише з точки зору симпатичної гіперактивності, оскільки застосуванням пропранололу не завжди вдається ефективно зменшити частоту серцевих скорочень. Не всі дослідники підтвердили гіперчутливість  $\beta$ -адренорецепторів міокарда, збільшення вмісту стимулюючих G-білків і високу активність аденілатциклази [11, 18, 23]. Логічно припустити, що до розвитку тиреогенних аритмій причетні обидва відділи вегетативної нервової системи. Зокрема, у патогенезі синусної тахікардії може мати значення пригнічення холінергічних впливів на серце з боку блукаючого нерва. Цей аспект проблеми вивчений значно менше.

С.Б. Шустов и соавт. [8], використавши для дослідження хворих з легкою, середньою і важкою формами тиреотоксикозу метод варіаційної пульсометрії, отримали дані, які свідчать про підвищення у них активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. З наростанням тяжкості хвороби симпатикотонія наростала. Т.А. Зыкова и соавт. [7] шляхом математичного аналізу серцевого ритму також виявили переважання симпатичних впливів у хворих на дифузний токсичний зоб. Після лікування спостерігалось урівноважування симпатичних і парасимпатичних впливів, що підтверджували дані ритмограми. В обох роботах лише констатується факт переважання адренергічної нервової системи над холінергічною, але про функціональну активність останньої дані не наводяться.

В.Ю. Окнин и соавт. [3] для оцінки стану парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у хворих на дифузний токсичний зоб використали кардіоваскулярні тести – відношення максимальної і мінімальної тривалості кардіоінтервалу R-R під час глибокого дихання з частотою 6 разів за 1 хв, коефіцієнт 30:15 і пробу Вальсальви. Результати цих проб засвідчили достовірне зниження парасимпатичної активності, але залучення отриманих даних до пояснення клінічних симптомів тиреотоксикозу з боку авторів досить обережне. Вони вважають, що прояви тиреотоксикозу зв'язані не стільки з парасимпатичною недостатністю, скільки з модулюючим ефектом тиреоїдних гормонів на адренергічні рецептори.

Дані В.С. Maciel et al. [20], які оцінювали роль вагусного компонента шляхом вимірювання величини дихальної аритмії, свідчать про ослаблення вагусної регуляції ритму серця у хворих з тиреотоксикозом.

V. Safa-Tisseront et al. [13] виявили методом спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у щурів з гострим п'ятидобовим тироксिनним токсикозом протилежні зміни, а саме – пригнічення симпатичного тону і посилення вагусного тону. Вони вважають, що парасимпатична гіперактивність у даному разі має рефлекторне походження і зв'язана з підвищенням артеріального тиску.

Ефективність вагусних впливів на серце в умовах норми й патології залежить від системи холінацетилтрансфераза-ацетилхолін-холінестераза. Відомі лише поодинокі експериментальні роботи, які стосуються стану цієї системи при тиреотоксикозі.

Л.М. Гольбер и соавт. [1] повідомили, що вміст ацетилхоліну в правому передсерді й пра-

вому шлуночку гіпертиреоїдних кролів достовірно зменшувався, в той час як у лівій половині серця істотних змін не спостерігалось. Аналогічні результати отримали С. Nyquist-Battie et al. [10]. В наших дослідах [4] в процесі 14-добової гіпертиреоїдизації щурів-самців спостерігалось зменшення вмісту ацетилхоліну в обох відділах серця, але більш помітно – в передсердях. Ці дані свідчать про часткову втрату синоатріальним вузлом властивості водія ритму і зміщення градієнта автоматизму в напрямку до верхівки серця. Водночас вони вказують на зростання гетерогенності кардіоміоцитів в умовах тиреотоксикозу і підвищення аритмогенної готовності тиреотоксичного серця.

Активність холінацетилтрансферази в серці тварин з гіпертиреозом взагалі залишилася майже не дослідженою. За даними [10], підвищення активності ферменту на 25 % в гіпертрофованому лівому шлуночку щурів з гострим (6-добовим) тироксिनним токсикозом нівелювалось при перерахунку на свіжу масу міокарда. Згідно з нашими даними [4], зниження вмісту ацетилхоліну в міокарді супроводжується деяким (статистично недостовірним) зниженням активності синтезуючого ферменту. Це зниження, безумовно, має певне значення у зменшенні запасів ацетилхоліну в тиреотоксичному серці, але, мабуть, не настільки істотне, щоб лише цим механізмом пояснити зниження вагусної імпульсації.

Так само мало досліджена активність холінестерази в серці гіпертиреоїдних тварин. За даними А.М. Ангелова [12], зміни активності холінестерази в серці морських свинок залежать від глибини експериментального гіпертиреозу: малі дози тироксину підвищують активність ацетилхолінестерази, помірні не викликають ніяких змін, а великі пригнічують активність ферменту. Нами встановлено [4], що зменшення вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках супроводжується зниженням холінестеразної активності міокарда. Воно має компенсаторний характер, оскільки сприяє збереженню запасу ацетилхоліну в пресинаптичних везикулах і економному витрачання викинутих у синаптичну щілину квантів медіатора.

**Висновки.** 1. Синусна тахікардія при тиреотоксикозі виникає як результат поєднання порушень метаболізму в кардіоміоцитах і розладів вегетативної регуляції синоатріального вузла.

2. Найменш з'ясованими є холінергічні механізми формування синусної тахікардії при тиреотоксикозі, що вказує на доцільність продовження досліджень у цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гольбер Л.М., Кандрор В.И. Тиреотоксическое сердце. – М.: Медицина, 1972. – 344 с.
2. Диагностика и хирургическое лечение диффузного токсического зоба / П.С. Ветшев, М.И. Балаболкин, Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. – Хирургия. – 1999. – № 11. – С. 51–56.
3. Окнин В.Ю., Внотченко С.Л., Садеков Р.К. Сравнительный анализ состояния вегетативной нервной системы у больных тиреотоксикозом и с вегетативными кризами // Тер. арх. – 1994. – Т. 66, № 10. – С. 29–32.
4. Сас Л.М. Синтез та гідроліз ацетилхоліну в міокарді щурів з тироксिनним токсикозом // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 44–47.
5. Соболев В.И., Лапенко Н.Т. Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе // Физиол. ж. – 1990. – Т. 36, № 4. – С. 22–28.
6. Субклеточные основы нарушения сократительной способности сердца при I-тироксिनном токсикозе / Н.В. Карсанов, Н.О. Мелашвили, З.Г. Хугашвили и соавт. // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 2. – С. 81–87.
7. Функциональное состояние миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы / Т.А. Зыкова, Т.А.Щекотова, В.М. Голубева и соавт. // Клини. мед. – 1996. – Т. 74, № 6. – С. 42–44.
8. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы // Клини. мед. – 2000. – № 8. – С. 61–65.
9. Яковлев В.В. Поражение миокарда при тиреотоксикозе // Росс. кардиол. ж. – 1999. – № 4, прил. – С. 186.
10. Acetylcholine levels, choline acetyltransferase and acetylcholinesterase molecular forms during thyroxine-induced cardiac hypertrophy / C. Nyquist-Battie, K.E. Hagler, L. Windberg, J.V. Thottassery // Neurochem. Int. 1993. – V. 22, № 2. – P. 143–151.
11. Alpha 2-adrenergic activity is normal in patients with thyroid disease / G. Del Rio, G. Zizzo, P. Marrama et al. // Clin. Endocrinol. – 1994. – V. 40, № 2. – P. 235–239.
12. Ангелов А.М. Влияние на различни дози тироксин върху активността на ацетилхолинестеразата в тъкани на морски свинчета // Мед.-биол. пробл. – 1976. – Т. 4. – С. 221–226.
13. Autonomic contribution to the blood pressure and heart rate variability changes in early experimental hyperthyroidism / V. Saffa-Tisseront, P. Ponchon, J. Blanc, J.L. Elghozi // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1998. – V. 91, №8. – P. 1003–1007.
14. Basset A., Blanc J., Elghozi J.L. Contribution of the renin-angiotensin system to blood pressure variability in hyperthyroid rats // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2000. – V. 93, № 8. – P. 905–910.
15. Bowman M.L., Bergmann M., Smith J.F. Intrapartum labetalol for the treatment of maternal and fetal thyrotoxicosis // Thyroid. – 1998. – V. 8, № 9. – P. 795–796.
16. Burmeister L.A. Flores A. Subclinical thyrotoxicosis and the heart // Thyroid. – 2002. – V. 12, № 6. – P. 495–499.
17. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyrotoxic therapy and thyrotoxicosis / G.W. Ching, J.A. Franklyn, T.J. Stallard et al. // Heart. – 1996. – V. 75, № 4. – P. 363–368.
18. Changes in adenylyl cyclase isoforms as a mechanism for thyroid hormone modulation of cardiac beta-adrenergic receptor responsiveness / K. Ojamaa, I. Klein, A. Sabet, S.F. Steinberg // Metabolism. – 2000. – V. 49, № 2. – P. 275–279.
19. Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? / F. Osman, M.D. Gammage, M.C. Sheppard, J.A. Franklyn // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – V. 87, № 3. – P. 963–967.
20. Depressed respiratory sinus arrhythmia: additional evidence for impairment of vagal activity in human hyperthyroidism / B.C. Maciel, J. Gallo Junior, J.A. Marin-Neto, L.M. Zanini-Maciel // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1990. – V. 23, № 2. – P. 195–197.
21. Foetal and neonatal thyroid disorders / G. Radetti, A. Zavallone, L. Gentili et al. // Minerva Pediatr. – 2002. – V. 54, № 5. – P. 383–400.
22. Foley C.M., McAllister R.M., Hasser E.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to pressure and heart rate // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – V. 280, № 5. – H. 2061–2068.
23. G proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium: influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism / J. Novotny, L. Bourova, O. Malkova et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – V. 31, № 4. – P. 761–772.
24. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism / J. Faber, N. Wiinberg, S. Schifter, J. Mehlsten // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – V. 145, № 4. – P. 391–396.
25. Heart and thyroid / M. Klein, V. Pascal, V. Aubert et al. // Ann. Endocrinol. – 1995. – V. 56, № 5. – P. 473–486.
26. Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization / R.M. Colzani, M. Emdin, F. Conforti et al. // Clin. Endocrinol. – 2001. – V. 55, № 1. – P. 27–32.
27. Popovici D., Hertoghe J. Cardiothyreosis // Rev. roum. Endocrinol. – 1991. – V. 29, № 3-4. – P. 119–136.
28. Shenoy R., Klein I., Ojamaa K. Differential regulation of SR calcium transporters by thyroid hormone in rat atria and ventricles // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – V. 281, № 4. – H. 690–696.
29. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism / J. Burggraaf, J.H. Tulen, S. Lalezari et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – V. 281, № 1. – E. 190–195.
30. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis / D. Peleg, S. Cada, A. Peleg, M. Ben-Ami // Obstet. Gynecol. – 2002. – V. 99, № 6. – P. 1040–1043.
31. Thyroid status affects the rat cardiac beta-adrenoreceptor system transiently and time-dependently / J. Swaveling, H.D. Batink, K. Taguchi et al. // J. Auton. Pharmacol. – 1998. – V. 18, № 1. – P. 1–11.

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення, події, хроніка, дати*

## **SINUS TACHYCARDIA AT THYROTOXICOSIS AND MECHANISMS OF ITS DEVELOPMENT**

**V.V. Faifura, L.M. Sas, N.Ya. Potikha, S.M. Charnosh, S.V. Dzyha, P.A. Sas**

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. In the article the literature and own experience about metabolic and vegetative mechanisms of the chronotropic function of heart disorders have been reviewed in the condition of thyrotoxicosis. Deficiency of knowledge about the role of parasympathetic part vegetative nervous system in development of sinus tachycardia at thyrotoxicosis, has been emphasized.

KEY WORDS: thyrotoxicosis, heart, vegetative nervous system.