

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 616.441-006.6-085.357:616.15
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-2-207-215>

Поступило в редакцию 10.09.2018
Received 10.09.2018

Т. А. Митюкова¹, Т. А. Леонова², С. Б. Кохан¹, А. А. Сиваков³, О. Е. Полулях¹

¹*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

²*Минский городской онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь*

³*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

**ВЛИЯНИЕ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НАТРИЯ
НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
И СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМ**

(Представлено членом-корреспондентом В. В. Солтановым)

Аннотация. Гормоны щитовидной железы могут влиять на сердечно-сосудистую систему непосредственно – путем связывания с ядерными тиреоидными рецепторами, а также опосредованно – изменяя нейро-гуморальный статус организма в целом. Цель работы – оценить влияние супрессивной терапии левотироксином на регуляцию сердечного ритма и активность симпатoadренальной системы, а также уровень кортизола в крови у молодых пациентов с тиреоидным раком. Показано, что влияние супрессивной терапии левотироксином на состояние сердечно-сосудистой системы проявляется в нарастании риска тахикардии и в изменениях вариабельности сердечного ритма, взаимосвязанных с индексом массы тела. У пациентов с тиреоидным раком отмечалось резкое снижение норметанефрина (метаболита норадреналина) в моче. Уровень метанефрина (метаболита адреналина) и дофамина в моче зависел от тонуса вегетативной нервной системы и артериального давления. Выявленные сдвиги свидетельствуют о том, что на фоне субклинического гипертиреоза включаются механизмы, направленные на стабилизацию сердечного ритма и предупреждение эффектов гиперстимуляции тиреоидных и бета-адренорецепторов миокарда.

Ключевые слова: супрессивная терапия левотироксином, сердечно-сосудистая система, симпатoadренальная система

Для цитирования. Влияние супрессивной терапии левотироксином натрия на состояние сердечно-сосудистой и симпатoadренальной систем / Т. А. Митюкова [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 207–215. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-2-207-215>

Tatyana A. Mityukova¹, Tatyana A. Leonova², Svetlana B. Kohan¹, Andrey A. Sivakov³, Olga E. Polulyach¹

¹*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Minsk City Oncological Dispensary, Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*

**EFFECT SUPPRESSIVE THERAPY WITH LEVOTHYROXINE ON THE STATE
OF THE CARDIOVASCULAR AND SYMPATHOADRENAL SYSTEMS**

(Communicated by Corresponding Member Vladimir V. Soltanov)

Abstract. Thyroid hormones can affect the cardiovascular system directly by binding to nuclear thyroid receptors, as well as indirectly by changing the neuro – humoral status of the body as a whole. The aim of the work was to assess the effect of levothyroxine suppressive therapy on the regulation of the heart rate and activity of the sympathoadrenal system, as well as the level of cortisol in the blood of young patients with thyroid cancer. It is shown that the effect of suppressive therapy with levothyroxine on the state of the cardiovascular system is manifested in an increase in the risk of tachycardia and changes in heart rate variability associated with the body mass index. Patients with thyroid cancer had a sharp decrease in normetanephrine (norepinephrine metabolite) in the urine. The levels of metanephrine (metabolite of adrenaline) and dopamine in the urine was dependent on the tonus of the autonomic nervous system and blood pressure. The revealed shifts indicate that against the background of subclinical hyperthyroidism, the mechanisms aimed at stabilizing the heart rate and preventing the effects of hyperstimulation of thyroid and beta-adrenoreceptors of the myocardium are included.

Keywords: suppressive therapy with levothyroxine, cardiovascular system, sympathoadrenal system

For citation: Mityukova T. A., Leonova T. A., Kohan S. B., Sivakov A. A., Polulyach O. E. Effect suppressive therapy with levothyroxine on the state of the cardiovascular and sympathoadrenal systems. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 2, pp. 207–215 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-2-207-215>

Введение. Известно, что гормоны щитовидной железы (ЩЖ) реализуют свое действие, главным образом, путем связывания с ядерными тиреоидными рецепторами (ТР). У человека существуют две основные изоформы ядерных тиреоидных рецепторов – ТР-альфа и ТР-бета, а также их разновидности [1–4]. Экспрессия ТР-альфа-1 мРНК выражена во всех тканях, но особенно в почках, печени, головном мозге и миокарде [4]. У гипертиреоидных пациентов наблюдаются повышенные хронотропный и инотропный эффекты, а также увеличение сердечного выброса. Тиреоидные гормоны стимулируют синтез всех белков в миокарде, включая транскрипцию ряда специфических белков, таких как тяжелые цепи миозина и др. [1–4]. Рецепторы тиреоидных гормонов сопряжены также с активацией синтеза Са-АТФ-азы и Na-K-АТФ-азы, которые являются важными регуляторами работы сердца [4].

Сердечно-сосудистая система является крайне чувствительной к действию даже незначительного избытка тиреоидных гормонов [1; 2]. Наибольшей биологической активностью среди тиреоидных гормонов обладает трийодтиронин (Т3), так как он связывается с рецепторами со значительно большей аффинностью, чем тироксин (Т4). Прямое действие Т3 на кардиомиоциты может осуществляться также и с помощью внеядерных механизмов. Мембранное взаимодействие приводит к активации транспорта аминокислот, глюкозы, кальция и других ионов через плазматическую мембрану клетки. Т3 повышает потребление кислорода клетками и проницаемость клеточной мембраны, что способствует усилению сократимости миофибрилл [1–4].

Наряду с прямым действием на ядерные рецепторы и мембраны клеток ткани миокарда, существуют также опосредованные эффекты гормонов ЩЖ на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), обусловленные влиянием тиреоидных гормонов на нейро-гуморальный статус организма в целом. Эти влияния труднее всего поддаются изучению в связи с большим количеством циркулирующих в крови агентов, воздействующих на ССС, а также с вариациями тонуса вегетативной нервной системы (ВНС), обеспечивающей регуляцию сердечного ритма на фоне измененного гормонального статуса. Изучение нейро-гуморальных опосредованных эффектов тиреоидных гормонов актуально с точки зрения выяснения патогенетических и адаптационных механизмов, развивающихся на фоне супрессивной терапии левотироксином у пациентов с карциномой ЩЖ, которые получают лечение по жизненным показаниям в течение продолжительного периода времени, практически до достижения полной ремиссии основного заболевания [5; 6]. В литературе имеются сведения о воздействии субклинического гипертиреоза на состояние вегетативной нервной системы и уровень катехоламинов в крови и моче пациентов, однако эти данные являются противоречивыми и неоднозначными [7–11], что требует дополнительных исследований. В целом, состояние гипертиреоза характеризуется повышением чувствительности органов и тканей к стимуляции адренэргических нервных волокон и к действию катехоламинов (КА), циркулирующих в крови, что связано с повышением количества и аффинности бета-адренорецепторов [1–3; 12; 13]. Установлено, что гормоны коркового слоя надпочечников (кортизол и др.) препятствуют десинсетизации, которая может развиваться при интенсивной и длительной адренэргической стимуляции. Таким образом, глюкокортикоиды поддерживают высокий уровень активации адренэргических процессов [1; 12; 13]. Известно также, что при гипертиреозе нарастает влияние тиреоидных гормонов на деструкцию кортизола в печени, что может привести к кортикостероидной недостаточности.

Основным гормоном мозгового вещества надпочечников является адреналин, тогда как норадреналин преимущественно служит нейромедиатором и образуется в симпатических нервных окончаниях как в ЦНС, так и на периферии; дофамин также является медиатором ЦНС, и, наряду с этим – предшественником для синтеза норадреналина и адреналина, а также медиатором паракринной регуляции в ряде периферических органов и тканей. Синтез КА в надпочечниках состоит из нескольких стадий, включающих следующие превращения: тирозин–дезоксифенила-

ланин–дофамин–норадреналин–адреналин. Инактивация КА в синапсах происходит преимущественно за счет обратного захвата, а в периферической крови – при участии двух ферментов: катехол-О-метилтрансферазы (превращение норадреналина в норметанефрин и адреналина в метанефрин), а также моноаминоксидазы с образованием в конечном итоге ванилилминдальной кислоты (ВМК) [1–3]. Определение метаболитов, также как и самих КА в моче наиболее информативно, так как отражает продукцию КА и поэтому используется в лабораторной диагностике.

Цель работы – оценить влияние супрессивной терапии левотироксином натрия на регуляцию сердечного ритма, активность симпатoadренальной системы (САС) и уровень кортизола в крови у молодых пациентов с тиреоидным раком.

Материалы и методы исследования. Методом рандомизации в основную группу были отобраны 93 человека (73 женщины, 20 мужчин) из общего количества обследованных пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ) с целевым уровнем супрессии тиреотропного гормона (ТТГ $< 0,5$ мЕ/л). Все пациенты подвергались тотальной тиреоидэктомии по поводу ВДРЩЖ и получали супрессивную терапию левотироксином не менее 10 лет. Средняя доза препарата (медиана и процентиля) составляла 2,4 [2,0–2,8] мкг/кг массы тела, возраст пациентов – в среднем 30,5 лет (интервал: 20–45 лет), продолжительность лечения – в среднем 15 лет. Все пациенты проходили радиоiodтерапию (РИТ): 72 чел. – 1–2 курса и 21 чел. – 3 и более курсов. Лица с индексом массы тела (ИМТ) в пределах нормы (18–25 кг/м²) составляли 71 %, с избыточной массой тела (25–30 кг/м²) – 20 %, с ожирением I степени (30–35 кг/м²) – 9 %. Среди обследованных пациентов 23 % составляли лица с некомпенсированным послеоперационным гипопаратиреозом (уровень общего кальция в крови $< 2,0$ ммоль/л).

В контрольную группу (50 чел.) вошли практически здоровые лица без отклонений в тиреоидном и биохимическом статусе: 36 женщин и 14 мужчин. Возрастной интервал – 20–45 лет, средний возраст – $31,08 \pm 0,95$ года. Лица с ИМТ в пределах нормы составили 68 %, с избыточной массой тела – 20 %, с ожирением I степени – 12 %. Интервалы нормы для молодых взрослых: частота сердечных сокращений (ЧСС) – 60–80 уд/мин, артериальное давление (АД) – от 100/60 до 130/85 мм рт. ст. Лица с ранее диагностированными болезнями системы кровообращения и другими сопутствующими заболеваниями были исключены из целевой группы пациентов и из группы контроля.

Дизайн исследования предусматривал сравнение двух основных групп (целевая группа пациентов и группа контроля) по ниже перечисленным показателям. Влияние супрессивной терапии левотироксином оценивалось в зависимости от уровня ТТГ, т. е. в двух подгруппах пациентов (ТТГ $< 0,1$ и ТТГ = 0,1–0,5 мЕ/л). Проводилось сравнение между этими группами и с контролем. Поскольку среди пациентов были лица с повышенным АД и повышенной ЧСС, то эти подгруппы также были выделены и сравнивались с контролем. Влияние избыточной массы тела оценивалось путем подразделения группы контроля и группы пациентов на подгруппы в зависимости от ИМТ. Содержание катехоламинов в моче рассматривалось в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы в группе контроля и в группе пациентов.

У всех обследованных оценивали ЧСС и АД с использованием прибора Microlife (Швейцария). С помощью программно-приборного обеспечения «Варикард» (ООО «Медицинские Компьютерные системы», Россия) была проведена оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), основанная на анализе нормальных R–R-интервалов, измеряемых по ЭКГ за 5-минутный интервал времени с оценкой временных и спектральных показателей. Основными показателями ВСР служили: SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов R–R, показатель суммарной мощности вегетативной регуляции; CV – коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов; RMSSD, мс – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, показатель активности парасимпатического отдела регуляции; SI – стресс-индекс, показатель преобладания центральных механизмов регуляции над автономными; HF, % – мощность высокочастотной составляющей спектра, показатель парасимпатической активности; LF, % – мощность низкочастотной составляющей спектра, показатель симпатической активности; LF/HF – показатель симпато-вагусного баланса; IC – индекс централизации (IC = (LF + VLF) / HF), преобладание центрального контура регуляции над автономным.

Для определения катехоламинов использовали разовую утреннюю порцию мочи. Забор крови из локтевой вены осуществляли в утреннее время натощак (8.00–10.00) до приема левотироксина. В момент забора крови пациенты находились в сидячем положении.

Определение большинства КА и их метаболитов в моче проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-МС/МС) как описано в [14]. Определение ВМК в моче проводили ИФА-методом на наборах фирмы DRG (США). В пробах мочи определяли содержание креатинина на наборах Диассенс (Беларусь). Концентрацию КА и их метаболитов в моче рассчитывали на 1 мг креатинина, что нивелирует колебания, связанные с разбавлением мочи при различных питьевых режимах. Уровень кортизола в сыворотке крови оценивали ИФА-наборами (Хемма, Россия), тиреотропного гормона и свободного тироксина (св. Т4) – ИФА-наборами фирмы DRG (США).

Численность обследованных групп по каждому из показателей отражена в таблицах. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета SPSS (версия 12.0). В работе использовали преимущественно непараметрические методы статистики, поскольку распределение изучаемых показателей было отлично от нормального. Достоверность отличий между группами по медианам и процентилям оценивали с использованием коэффициента Манна–Уитни, а достоверность разницы между долями (процентами) – с использованием хи-квадрата.

Результаты и их обсуждение. Лица с повышенной ЧСС (>80 уд/мин) среди пациентов целевой группы составляли около 31 %, а среди лиц группы контроля – практически отсутствовали. Лица с повышенным уровнем АД (>130/85 мм рт. ст.) в группе пациентов составляли около 15 %, а в группе контроля – менее 2 %.

Обследование пациентов показало, что влияние супрессивной терапии на ССС не дает существенных отличий при разных уровнях ТТГ (<0,1 и 0,1–0,5 мЕ/л), но зависит от ИМТ и проявляется в характерных изменениях ВСР (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Частота (%) сниженных и повышенных показателей ВСР у лиц контрольной группы и у пациентов в зависимости от ИМТ

Table 1. Frequency (%) of decreased and increased indices of the variability and heart rate of the control group patients and the patients depending on the body mass index

Показатель Index	Контроль, ИМТ = 18–25 кг/м ² , n = 34 Control, Body Mass Index = 18–25 kg/m ² , n = 34	Контроль, ИМТ > 25 кг/м ² , n = 16 Control, Body Mass Index > 25 kg/m ² , n = 16	Пациенты, ИМТ = 18–25 кг/м ² , n = 66 Patients, Body Mass Index = 18–25 kg/m ² , n = 66	Пациенты, ИМТ > 25 кг/м ² , n = 27 Patients, Body Mass Index > 25 kg/m ² , n = 27
SDNN < 30 мс	8,8	6,3	3,0	29,6 ^Δ
SDNN > 100 мс	29,4	6,3	42,4	11,1 ^Δ
SDNN > 200 мс	14,7	6,3	33,0*	3,7 ^Δ
RMSSD < 20 мс	8,8	18,8	7,6	37,0 ^Δ
RMSSD > 50 мс	50,0	25,0	57,8	22,2 ^Δ
CV > 12 %	29,4	12,5	39,4	11,1 ^Δ
SI < 50	44,1	12,5 ^Δ	53,0	18,5 ^Δ
SI > 150	20,6	37,5	21,2	44,4 ^Δ
IC < 2	67,6	75,0	77,3	48,1 ^Δ
LF/HF > 1,6	23,5	18,8	21,2	44,4 ^Δ

Пр и м е ч а н и я: * – достоверные отличия от контроля, $p < 0,05$; Δ – достоверные отличия между подгруппами с различными ИМТ, $p < 0,05$.

Notes: * – significant differences from the control group, $p < 0,05$; Δ – significant differences between the subgroups with different ИМТ, $p < 0,05$.

У практически здоровых лиц почти не было отличий по частоте сниженных и повышенных значений показателей ВСР за пределы нормы в зависимости от массы тела, за исключением сниженных значений показателя SI (табл. 1). У пациентов с ВДРЦЖ такие отличия регистрировались по целому ряду параметров ВСР (табл. 1). У пациентов с нормальным ИМТ отмечалось повышение SDNN > 100 мс в 42,4 %, CV > 12 в 39,4 %, что было достоверно чаще, чем у таковых с избыточной массой тела. При нормальном ИМТ достоверно чаще встречались показатели сни-

жения активности центрального контура регуляции ($SI < 50$ в 53,0 % и $IC < 2$ в 77,3 %) и нарастания активности парасимпатического отдела регуляции ($RMSSD > 50$ мс в 57,8 %), чем при избыточной массе тела (табл. 1). У большинства лиц с повышенной ВСП отмечалась ЧСС > 80 уд/мин.

У пациентов с избыточной массой тела чаще регистрировалось снижение ВСП ($SDNN < 30$ мс в 29,6 % случаев), снижение активности парасимпатического отдела регуляции ($RMSSD < 20$ мс в 37,0 %), нарастание вклада центрального контура регуляции ($SI > 150$ в 44,4 %) и преобладание симпатикотонии ($LF/HF > 1,6$) у 44,4 % лиц. Все эти признаки были характерны для пациентов с повышенным АД ($>130/80$ мм рт. ст.).

Определение КА и их метаболитов в моче показало, что средние уровни адреналина, метанефрина, дофамина и ВМК у пациентов с ВДРЩЖ не дают достоверных отличий от таковых в группе контроля (табл. 2). Было выявлено только резкое снижение содержания норметанефрина в моче у пациентов целевой группы (2,0 [0,0–5,4] по сравнению с 12,8 [0,0–45,1] нг/мг креатинина в моче в контроле, $p < 0,05$).

Т а б л и ц а 2. Уровни катехоламинов и их метаболитов у лиц группы контроля и пациентов целевой группы
T a b l e 2. Levels of catecholamines and their metabolites of the control group patients and the target group patients

Показатель Index	Контроль, $n = 32$ Control, $n = 32$	Пациенты, $n = 88$ Patients, $n = 88$
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	2,3 [0,9–3,8]	2,0 [1,2–3,5]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	5,7 [4,1–9,1]	4,3 [3,4–6,8]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	12,8 [0–45,1]	2,0 [0,0–5,4]*
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,3 [6,6–8,5]	6,6 [5,7–8,5]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	102,7 [85–123]	90,5 [67–130]

П р и м е ч а н и е: * – достоверные отличия от группы контроля, $p < 0,05$.

N o t e: * – significant differences from the control group, $p < 0.05$.

Данный факт воспроизводился также у пациентов с различным уровнем супрессии ТТГ, включая суперсупрессию ($ТТГ < 0,1$ мЕ/л), и у лиц с повышенными значениями ЧСС и АД, что, по-видимому, свидетельствует о тотальном снижении активности норадренэргической стимуляции на фоне действия супрессивных доз левотироксина. Эти данные соответствуют классическим представлениям о взаимодействии тиреоидной и симпатoadреналовой систем. Известно, что состояние гипертиреоза сопровождается повышением количества и чувствительности бета-адренорецепторов к своим агонистам, что может вызывать адаптивную реакцию – снижение активности норадренэргических медиаторных процессов на синаптическом уровне [1].

Далее был проведен анализ уровней КА и их метаболитов в зависимости от тонуса ВНС (по данным ВСП) у пациентов целевой группы и у лиц группы контроля (табл. 3). Тонус ВНС оценивали исходя из значений показателя симпато-вагусного баланса LF/HF , который в норме приближается к 1,0 [15]. Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от индивидуальных соотношений LF/HF . При значениях $LF/HF > 1,2$ отмечали преобладание симпатического тонуса ВНС, а при значениях $LF/HF < 0,8$ – преобладание парасимпатического тонуса ВНС [15]. В группе контроля лица с преобладанием симпатического тонуса ВНС составляли 28 %, а с преобладанием парасимпатического – 34 %, остальные 38 % имели значение LF/HF в пределах 0,8–1,2. В группе пациентов лица с преобладанием симпатического тонуса составляли 34 %, а с преобладанием парасимпатического – 57 %. Повышение доли лиц с парасимпатическим тонусом ВНС в группе пациентов по сравнению с контролем было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Показано, что у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС отмечались достоверно более низкие значения метанефрина в моче (3,5 [2,7–4,1] нг/мг креатинина по сравнению с содержанием аналита у лиц контрольной группы 4,9 [4,1–6,2] при аналогичном тонусе ВНС, $p < 0,05$), а также достоверно более низкие значения дофамина (85,9 [60–107] по сравнению с 115,6 [101–126] в контроле). Следует отметить, что преобладание симпатического тонуса ВНС было наиболее выраженным у пациентов с повышенным АД, когда значения LF/HF составляли в среднем 1,6 [1,2–1,8]. Снижение продукции дофамина и метанефрина, по-видимому, отражает компенсаторный механизм подавления функциональной активности мозгового слоя надпочечников

Т а б л и ц а 3. Содержание катехоламинов и их метаболитов в моче у лиц группы контроля и у пациентов с ВДРЦЖ в зависимости от тонуса ВНС

Table 3. Content of catecholamines and their metabolites in the urine of the control group patients and of the highly differentiated thyroid cancer patients depending on the tonus of the autonomic nervous system

Показатель Index	Преобладание симпатического тонуса ВНС, LF/HF > 1,2 Prevalence of the sympathetic tonus of the autonomic nervous system, LF/HF > 1.2	Преобладание парасимпатического тонуса ВНС, LF/HF < 0,8 Prevalence of the parasympathetic tonus of the autonomic nervous system, LF/HF < 0.8
<i>Группа контроля</i>		
	<i>n = 9</i>	<i>n = 11</i>
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	1,1 [0,5–4,2]	3,1 [1,2–3,8]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	4,9 [4,1–6,2]	7,1 [3,8–10,0]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	14,2 [0–45,2]	11,8 [0–43,9]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	115,6 [101,1–125,6]	94,7 [56,3–102,7]
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,27 [6,1–7,9]	7,5 [6,6–8,5]
<i>Пациенты</i>		
	<i>n = 30</i>	<i>n = 50</i>
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	1,7 [1,0–2,2]	1,9 [1,5–3,5]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	3,5 [2,7–4,1]*	4,7 [3,4–6,8]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	2,6 [0,0–5,9]*	1,7 [0,0–5,0]*
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	85,9 [60,0–106,9]*	89,3 [79,2–132,4]
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	6,4 [5,4–6,6]	7,1 [6,4–8,5]

Примечание. * – достоверные различия между группами контроля и пациентов с одинаковым тонусом ВНС, $p < 0,05$.

Note. * – significant differences between the control group patients and the patients with the same tonus of the autonomic nervous system, $p < 0.05$.

на фоне супрессивной терапии у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС и его физиологическими последствиями в виде повышенного АД.

Для понимания полученных данных целесообразно обратиться к более ранним работам по обследованию детей с радиоиндуцированным раком ЩЖ, когда они были в возрасте $13,6 \pm 1,5$ года и продолжительность их лечения составляла в среднем около 3,5 лет. В [11] отмечается, что нормальный тип вегетативной реактивности у детей-пациентов встречался значительно реже (36,4 %) ($p < 0,05$), чем у здоровых (59,1 %), преобладающим был асимпатикотонический тип (50,9 %) ($p < 0,05$). У большинства детей-пациентов (63,6 %) было выявлено недостаточное обеспечение ортостаза. Автор выдвигает предположение о том, что низкий уровень функционирования симпатической нервной системы у детей, прооперированных по поводу рака ЩЖ, связан с приемом повышенных доз тиреоидных гормонов, эффекты которых сходны с эффектами симпатoadrenalовой системы. В условиях даже незначительного избытка тиреоидных гормонов уменьшается потребность организма в эффектах симпатической нервной системы, снижается тонус центров симпатической нервной системы и влияние центрального контура регуляции на сердечный ритм [11]. Очевидно, низкий уровень функционирования симпатической нервной системы, сформированный еще на ранних сроках лечения, в дальнейшем сохранился и у взрослых пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином более 10 лет. Аналогичные сдвиги по снижению активности симпатической нервной системы при гипертиреозе были зарегистрированы Н. Kitamura и соавт. [7].

Далее было проведено определение уровня кортизола в сыворотке крови пациентов и лиц целевой группы. Как видно из данных табл. 4, у пациентов целевой группы отмечался достоверно более низкий уровень кортизола, чем в группе контроля (медиана 292,7 по сравнению с 409,9 нмоль/л, $p < 0,05$).

Сравнение двух подгрупп пациентов с различными уровнями супрессии ТТГ выявило, что снижение содержания кортизола отмечается только в подгруппе суперсупрессии ТТГ ($< 0,1$ мЕ/л), а в подгруппе умеренной супрессии (ТТГ = $0,1–0,5$ мЕ/л) – среднее значение гормона не отличается от контроля. У лиц с суперсупрессией ТТГ были выявлены единичные случаи снижения уровня гормона за пределы референтной границы нормы (< 138 нмоль/л) – 5 человек, что составляет 9,3 %. Интересно, что медианы доз тироксина в этих двух подгруппах не давали достовер-

Т а б л и ц а 4. Уровень кортизола в сыворотке крови и доза левотироксина (L-T4) у пациентов целевой группы в зависимости от степени супрессии ТТГ и отклонений ЧСС и АД от нормы

T a b l e 4. Cortisol level in the blood serum and the levothyroxine (L-T4) dose in the target group patients depending on the suppression degree of thyroid-stimulating hormone and the deviations of the heart rates and the arterial pressure from the norm

Группа Group	Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmole/l	Доза L-T4, мкг/кг L-T4 dose, mcg/kg
1. Контроль, $n = 44$	409,9 [292,6–543,2]	
2. Пациенты, целевая группа (ТТГ < 0,5 мЕ/л), $n = 73$	292,7 [215,8–329,1]*	2,4 [2,0–2,8]
3. Пациенты (ТТГ < 0,1 мЕ/л), $n = 54$	262,3 [199,3–306,7]**	2,4 [2,0–2,7]
4. Пациенты (ТТГ = 0,1–0,5 мЕ/л), $n = 19$	487,5 [425,2–629,2]	2,3 [1,9–2,8]
5. Пациенты (ЧСС > 80 уд/мин), $n = 29$	424,4 [355,8–540,8]	2,4 [2,1–2,8]
6. Пациенты (АД > 130/85 мм рт. ст.), $n = 13$	590,0 [515,0–689,2]*	1,9 [1,8–2,3]

П р и м е ч а н и я: * – достоверные отличия от контроля, $p < 0,05$; • – достоверные отличия между группами 3 и 4, $p < 0,05$.

N o t e s: * – significant differences from the control group, $p < 0.05$; • – significant differences between groups 3 and 4, $p < 0.05$.

ных отличий (2,4 и 2,3 мкг/кг), что, по-видимому, указывает на повышенную чувствительность пациентов с суперсупрессией ТТГ к действию стандартных доз тироксина.

Подгруппа пациентов с АД > 130/85 мм рт. ст. характеризовалась достоверным повышением содержания кортизола в крови по сравнению с контролем (табл. 2). У этих пациентов встречались значения кортизола, выходящие за пределы референтной нормы, превышающие 690 нмоль/л – 3 / 13, что составляет 23 %. Медиана дозы левотироксина у этих пациентов имела тенденцию к снижению по сравнению с дозой у пациентов с нормальным давлением (1,9 по сравнению с 2,4 мкг/кг). По-видимому, повышение АД связано не столько с влиянием супрессивной терапии, сколько с индивидуальной предрасположенностью к артериальной гипертензии, что подтверждает и повышенный уровень кортизола.

Таким образом, влияние супрессивной терапии левотироксином на состояние ССС проявлялось, прежде всего, в нарастании риска тахикардии – повышение ЧСС регистрировалось у 31 % лиц при отсутствии в контроле. У лиц с нормальной массой тела супрессивная терапия приводила к повышению variability сердечного ритма. При сочетании повышения variability ВСР со снижением активности центрального контура регуляции, как правило, регистрировалась ЧСС > 80 уд/мин.

Парадоксальным может показаться факт нарастания доли лиц с преобладанием парасимпатического тонуса ВНС (57 % по сравнению с 34 % в контроле, $p < 0,05$) (табл. 3). Как известно из общей физиологии, парасимпатический тонус ВНС ассоциирован с брадикардией [1; 3]. Однако на фоне воздействия высоких доз тироксина и, соответственно, резкой активации хронотропного и инотропного эффектов, понижающая регуляция сердечного ритма, по-видимому, достигается за счет повышения мощности высокочастотной составляющей спектра ВСР (HF) на фоне некоторого снижения мощности низкочастотной составляющей спектра (LF) и, соответственно, снижения соотношения LF/HF < 0,8 в сторону преобладания парасимпатического тонуса ВНС.

У пациентов целевой группы наблюдалось уменьшение в 6 раз концентрации норметанефрина – метаболита норадреналина в моче (табл. 2, 3), что косвенно свидетельствует о снижении активности нейромедиаторного звена САС. Отмечалось также некоторое снижение уровня кортизола в крови при суперсупрессии ТТГ (табл. 4).

В общей группе пациентов присутствовала немногочисленная подгруппа лиц с преобладанием симпатического тонуса ВНС (LF/HF > 1,2 – 34 %; табл. 3), которая отличалась достоверным снижением уровней метанефрина и дофамина в моче. Выделение подгруппы пациентов с повышенным АД продемонстрировало у них наиболее выраженное преобладание симпатического тонуса ВНС (LF/HF = 1,6 [1,2–1,8]) и достоверное снижение уровня метанефрина в моче. Эти факты, по-видимому, свидетельствуют о снижении активности мозгового вещества надпочечников при нарастании симпатического тонуса ВНС и угрозе развития гипертензии.

Литературные данные и полученные результаты [1–3; 6–11] свидетельствуют о том, что при гипертиреозе наблюдается активация хронотропного эффекта. При этом включаются механизмы, направленные на понижающую регуляцию сердечного ритма и предупреждение эффектов

гиперстимуляции тиреоидных рецепторов и бета-адренорецепторов миокарда. Такими механизмами в большинстве случаев являются снижение продукции адренэргического медиатора и преобладание парасимпатического тонуса ВНС.

Однако у ряда пациентов наблюдается преобладание симпатического тонуса ВНС, что, как правило, характеризует лиц с повышенным АД. У этих лиц отмечается некоторое повышение уровня кортизола в крови, а также подавление активности мозгового вещества надпочечников, продуцирующего адреналин.

Таким образом, проведенные исследования выявили ряд компенсаторных нейро-физиологических механизмов, направленных на регуляцию сердечного ритма и состояния ССС в целом, которые проявлялись в различной степени в силу индивидуальных особенностей организма пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином.

Выводы.

1. Влияние супрессивной терапии левотироксином натрия на ССС проявлялось в повышении риска тахикардии и нарастании вариабельности сердечного ритма у молодых пациентов с нормальной массой тела.

2. У пациентов с избыточной массой тела отмечались признаки снижения вариабельности сердечного ритма в сочетании с повышением артериального давления.

3. Изучение экскреции катехоламинов и их метаболитов с мочой выявило достоверное снижение уровня норметанефрина (метаболита норадреналина) в общей группе пациентов с тиреоидным раком, а также снижение уровней метанефрина и дофамина у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС и повышенным АД по сравнению с группой контроля.

4. Пациенты с суперсупрессией ТТГ ($<0,1$ мЕ/л) отличались достоверным снижением содержания кортизола в крови по сравнению со здоровыми лицами. Повышенный уровень кортизола был отмечен только у пациентов с АД $> 130/85$ мм рт. ст.

5. Показано, что среди пациентов с ВДРЦЖ достоверно чаще отмечалось преобладание парасимпатического тонуса ВНС, чем у лиц контрольной группы (57 % по сравнению с 34 % в контроле).

6. Выявленные сдвиги со стороны симпатoadреналовой системы, по-видимому, носят компенсаторный характер и направлены на адаптацию сердечно-сосудистой системы к воздействию супрафизиологических доз левотироксина.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М16-062).

Acknowledgements. The work was supported of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project no. M16-062).

Список использованных источников

1. Кэттайл, В. М. Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кэттайл, Р. А. Арки; пер. с англ. – Москва, 2016. – 336 с.
2. Эндокринология / под ред. С. И. Рябовой. – СПб., 2011. – Т. 1. – 400 с.
3. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. – М., 2008. – 496 с.
4. Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P. M. Yen // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81, N 3. – P. 1097–1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097>
5. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск, 2012. – С. 440–451.
6. Сердечный ритм у пациентов при лечении супрессивными дозами левотироксина / Т. А. Леонова [и др.] // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2016. – № 3. – С. 65–73.
7. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism / H. Kitamura [et al.] // *J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 22. – P. 219–225.
8. Sympathovagal response to orthostatism in overt and subclinical hyperthyroidism / B. Goichot [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2004. – Vol. 27, N 4. – P. 348–352. <https://doi.org/10.1007/bf03351060>
9. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability / J. L. Chen [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 64, N 6. – P. 611–616. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02514.x>
10. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism / F. Galetta [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 64, N 8. – P. 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.10.001>
11. Безлер, Ж. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. А. Безлер. – Минск, 2000. – 23 с.

12. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл; пер. с англ. – М., 2004. – 1296 с.
13. Вегетативные расстройства / под ред. А. М. Вейна. – М., 2003. – 752 с.
14. Определение катехоламинов в моче методом ВЭЖХ/МС у пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином / Т. А. Митюкова [и др.] // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». – Гомель, 2015. – С. 668–671.
15. Оценка результатов кардиоваскулярных тестов по данным variability сердечного ритма / А. В. Фролов [и др.]. – Минск, 2011. – 68 с.

References

1. Kettle W. M., Arky R. A. *Endocrine Pathophysiology*. Philadelphia, Moscow, 2016. 336 p. (in Russian).
2. Ryabova, S. I., ed. *Endocrinology*. Saint Petersburg, 2011, vol. 1. 400 p. (in Russian).
3. Griffin J. E., Ojeda S. R., eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. Moscow, 2008. 496 p. (in Russian).
4. Yen P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews*, 2001, vol. 81, no. 3, pp. 1097–1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097>
5. Sukonko O. G., Krasny S. A., eds. *Algorithms of diagnosis and treatment of malignant neoplasms*. Minsk, 2012, pp. 440–451 (in Russian).
6. Leonova T. A., Bezler Zh. A., Mityukova T. A., Kohan S. B., Luzina E. B., Pisarenko A. M., Kondratovich V. A. Heart rate of patients treated with suppressive levothyroxine doses. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series*, 2016, no. 3, pp. 65–73 (in Russian).
7. Kitamura H., Kinugawa T., Miyakoda H., Ogino K., Tomokuni A., Saito M., Hasegawa J., Kotake H., Mashiba H. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism. *Journal of Cardiology*, 1992, vol. 22, pp. 219–225.
8. Goichot B., Brandenberger G., Vinzio S., Perrin A. E., Geny B., Schlienger J. L., Simon C. Sympathovagal response to orthostatism in overt and subclinical hyperthyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2004, vol. 27, no. 4, pp. 348–352. <https://doi.org/10.1007/bf03351060>
9. Chen J. L., Chiu H. W., Tseng Y. J., Chu W. C. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clinical Endocrinology*, 2006, vol. 64, no. 6, pp. 611–616. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02514.x>
10. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P., Tocchini L., Graci F., Gaddeo C., Rossi M., Cini G., Carpi A., Santoro G., Antonelli A. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2010, vol. 64, no. 8, pp. 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.10.001>
11. Bezler Zh. A. *Functional state of the cardiovascular and respiratory systems of children operated for thyroid cancer*. Minsk, 2000. 23 p. (in Russian).
12. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of Medical Physiology*. Moscow, 2004. 1296 p. (in Russian).
13. Vein A. M., ed. *Autonomic disorders*. Moscow, 2003. 752 p. (in Russian).
14. Mityukova T. A., Sivakov A. A., Luzina E. B., Bezler Zh. A., Kokhan S. B., Leonova T. A. Determining catecholamines in the urine by the ВЭЖХ/МС method in the patients treated by levothyroxine suppressive therapy. *Aktual'nye problemy meditsiny: sbornik nauchnykh statei Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 25-letiyu osnovaniya uchrezhdeniya obrazovaniya «Gomel'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet» [Actual problems of medicine: a collection of scientific articles of the Republican scientific and practical conference with international participation dedicated to the 25th anniversary of the founding of the educational institution "Gomel State Medical University"]*. Gomel, 2015, pp. 668–671 (in Russian).
15. Frolov A. V., Mel'nikova O. P., Gul' L. M., Radchuk V. Ya. *Assessing the results of cardiovascular tests based on the heart rate variability data*. Minsk, 2011. 68 p. (in Russian).

Информация об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Леонова Татьяна Авирировна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Минский городской онкодиспансер (ул. Академическая, 2, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: avinir@mail.ru.

Кохан Светлана Болеславовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Сиваков Андрей Алексеевич – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sivakov.andrej@gmail.com.

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Mityukova Tatyana Alekseevna – Ph. D. (Biology), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Leonova Tatyana Avinirovna – Ph. D. (Medicine), Head of the Department. Minsk City Oncological Dispensary (2, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: avinir@mail.ru.

Kohan Svetlana Boleslavovna – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220071, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Sivakov Andrey Alekseevich – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sivakov.andrej@gmail.com.

Polulyach Olga Evgenievna – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).