

ВЛИЯНИЕ ПОЛНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ БЛОКАДЫ НА ЧАСТОТУ РИТМА СЕРДЦА ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

УДК 616.12—008.3:615.217

Поступила 21.09.2009 г.



Г.В. Шестакова, к.м.н., доцент кафедры терапии ФПКВ¹, зам. гл. врача по терапии²;
М.Л. Будкина, ассистент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Городская клиническая больница №13, Н. Новгород

Цель исследования — изучить изолированное влияние симпатической и парасимпатической систем на частоту сердечного ритма у больных тиреотоксикозом.

Материалы и методы. Проводилась полная вегетативная блокада по методике A. Jose и D. Collison (1970) 10 больным на фоне тиреотоксикоза и 5 добровольцам.

Результаты. Исходная ЧСС у больных составила 91 уд./мин, в группе контроля — 65 уд./мин ($p < 0,001$). На фоне введения пропранолола у больных изменение ЧСС происходило на 11 [4; 18] уд./мин, в контрольной группе — на 8 [6; 17] уд./мин, статистически значимые различия в ЧСС сохранялись — 79 и 59 уд./мин ($p = 0,008$). При последующем введении атропина у больных рост ЧСС составил 22 [12; 29] уд./мин, в контрольной группе — 42 [22; 43] уд./мин, и различия в ЧСС в исследуемых группах нивелировались — 99 и 92 уд./мин ($p = 0,679$). У двоих больных истинный сердечный ритм превышал допустимые расчетные значения. На основании полученных данных можно заключить, что определяющую роль в развитии тахикардии на фоне тиреотоксикоза играет снижение тонууса парасимпатической нервной системы. Влияние симпатической системы незначительно. Нельзя исключить прямого влияния тиреоидных гормонов на функциональную активность синусового узла.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, симпатическая и парасимпатическая блокада, полная вегетативная блокада.

English

Influence of a complete vegetative block on a cardiac rhythm rate at the Graves disease

G.V. Shestakova, c.m.s., assistant professor of the FPhQI therapy chair¹, deputy head physician on a therapy²;

M.L. Budkina, assistant of the FFSE endocrinology and therapy chair¹

¹Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod;

²City clinical hospital №13, N. Novgorod

Aim of investigation is a study of the sympathetic and parasympathetic system isolated influence on a cardiac rhythm rate in patients with a thyrotoxicosis.

Materials and methods. A complete vegetative block according to the A. Jose and D. Collison (1970) method to 10 patients at the background of a thyrotoxicosis and 5 volunteers was made.

Results. The initial cardiac contraction rate (CCR) in patients was 91 beats/min, in a control group — 65 beats/min ($p < 0,001$). The CCR alteration was at the 11th [4; 18] beat/min at the background of a propranolol infusion, in a control group — at the 8th [6; 17] beat/min; the statistically significant differences in the CCR were conserved — 79 and 59 beats/min ($p = 0,008$). The CCR growth at a subsequent atropine infusion in patients was 22 [12; 29] beats/min, in a control group — 42 [22; 43] beats/min, and the differences in the CCR in the investigated groups were leveled — 99 and 92 beats/min ($p = 0,679$). A real cardiac rhythm in two patients was exceeding the admissible rated meanings. It can be concluded on a basis of received data that a decrease of a parasympathetic nervous system tonus plays a defining role in a tachycardia development at the background of a thyrotoxicosis. A sympathetic system influence is insignificant. A direct influence of the thyroid hormones on the sinus node functional activity cannot be excluded.

Key words: Graves disease, sympathetic and parasympathetic block, complete vegetative block.

Для контактов: Будкина Мария Львовна, тел. моб. +7 902-787-81-20; e-mail: m.budkina@mail.ru.

Кардиальные проявления болезни Грейвса являются наиболее яркими нарушениями, наблюдаемыми при тиреотоксикозе. Они хорошо известны и давно описаны [1—7]. Однако механизмы развития тахикардии не определены однозначно и до настоящего времени. В фундаментальных исследованиях по этому вопросу, с одной стороны, получены данные о повышении активности обмена адреналина, норадреналина и других медиаторов симпатической системы при тиреотоксикозе, что может объяснять повышение активности этого отдела вегетативной нервной системы и, соответственно, тахикардию [8, 9]. В работах других авторов не отмечено повышения метаболизма медиаторов симпатической системы и развитие тахикардии связывается с повышением чувствительности рецепторов или их количества [10, 11]. В ряде работ полученные результаты интерпретировались как интактность симпатического отдела вегетативной системы, а тахикардия объяснялась снижением тонуса парасимпатической системы [9, 12, 13].

Одним из потенциальных механизмов развития тахикардии на фоне тиреотоксикоза выступает прямое действие тиреоидных гормонов на синусовый узел [1, 14, 15]. Возможность этого была показана в экспериментальных исследованиях на крысах с экзогенным тиреотоксикозом, где после фармакологической блокады симпатической и парасимпатической систем оставался значительно ускоренный ритм сердца, с чем и могло быть связано развитие тахикардии [16, 17]. В исследованиях у больных на фоне тиреотоксикоза истинный сердечный ритм (ИСР) также был несколько выше по сравнению с контролем [13, 14].

Цель исследования — изучить изолированное влияние симпатической и парасимпатической систем на частоту сердечного ритма у больных тиреотоксикозом.

Материалы и методы. Проведена полная вегетативная блокада 10 больным диффузным токсическим зобом на базе отделения реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы №13 Н. Новгорода по методике A. Jose и D. Collison [18]. Предварительно было получено письменное информированное согласие об исследовании. Средний возраст больных составил 47 [44; 51] лет, длительность заболевания колебалась от 2 до 28 лет, уровень свободного тироксина (свТ4) составил 45,7 [34,8; 66,9] пмоль/л. Сопутствующая коронарная патология наблюдалась у двоих больных (ИБС, стабильная стенокардия II ФК), недостаточность кровообращения была не выше I класса. Группу контроля составили 5 добровольцев без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и патологии щитовидной железы. Средний возраст в группе контроля составил 46 [40; 48] лет.

Полная вегетативная блокада проводилась не ранее чем через 2 ч после еды, в спокойной обстановке. Исследуемому устанавливался катетер в кубитальную вену для внутривенного введения препаратов. На конечности накладывались электроды для мониторинга ЭКГ. После пребывания в горизонтальном положении в течение 10—15 мин проводилась запись 5-минутного интервала ЭКГ (исходная запись). Далее

внутривенно вводился пропранолол (обзидан) в дозе 0,2 мг/кг массы тела со скоростью 1 мг/мин. Согласно методике, между использованием пропранолола и атропина сульфата следовал 10-минутный интервал. В последние 5 мин до введения атропина проводилась запись ЭКГ (запись на фоне пропранолола). Атропин применяли внутривенно в дозе 0,04 мг/кг массы тела за 2 мин. Спустя 5 мин после окончания введения наступает полная вегетативная блокада сердца и наблюдается ИСР, таким образом, третья 5-минутная запись на фоне использования обоих препаратов проводилась спустя 5 мин по окончании введения атропина. Средняя ЧСС на фоне препаратов рассчитывалась исходя из средней ЧСС всех трех обозначенных 5-минутных записей ЭКГ.

Для сравнения полученных значений ИСР с нормальными значениями использовались данные, полученные A. Jose и D. Collison [18]. Согласно авторам, ИСР рассчитывается по формуле:

$$ИСР = 118,1 - 0,57 \times \text{возраст},$$

где ИСР — должный истинный сердечный ритм; *возраст* — возраст больного, для которого проводится расчет. При возрасте до 45 лет допускается отклонение в пределах 14% в обе стороны от рассчитанной цифры, при возрасте более 45 лет допускаемое отклонение составляет 18% [18].

Все полученные результаты рассчитывались с использованием пакета программ Statistica 6.0. Поскольку распределения полученных данных не удовлетворяли критериям нормальности, для статистической обработки применялись непараметрические критерии. При сравнении независимых групп использовался критерий Манна—Уитни, при сравнении зависимых групп — критерий Вилкоксона, для анализа связи признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмана. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На представленной ритмограмме (рис. 1) отмечены метками время начала и завершения введения препаратов, а также 5-минутный интервал, по истечении которого можно ожидать отсутствия каких-либо вегетативных влияний на ритм сердца.

После начала введения пропранолола наблюдалось постепенное удлинение R—R-интервалов примерно с 500 до 600 мс в течение первых 10 мин, что соответствует уменьшению ЧСС на 20 уд./мин. В оставшиеся 10 мин введения пропранолола характер ритмограммы не менялся, более того, оставался без изменений и в течение 10-минутного интервала между использованием пропранолола и атропина. При введении атропина с некоторой задержкой наблюдалось быстрое уменьшение длительности R—R-интервала. К концу процесса и далее на протяжении более 15 мин сохранялся относительно ригидный ритм ИСР, с минимальными отклонениями продолжительности кардиоинтервалов.

Анализ значений исследуемых показателей в процессе проведения пробы и результаты внутригрупповых и межгрупповых сравнений показали, что возраст больных и группы контроля был практически одинаков,

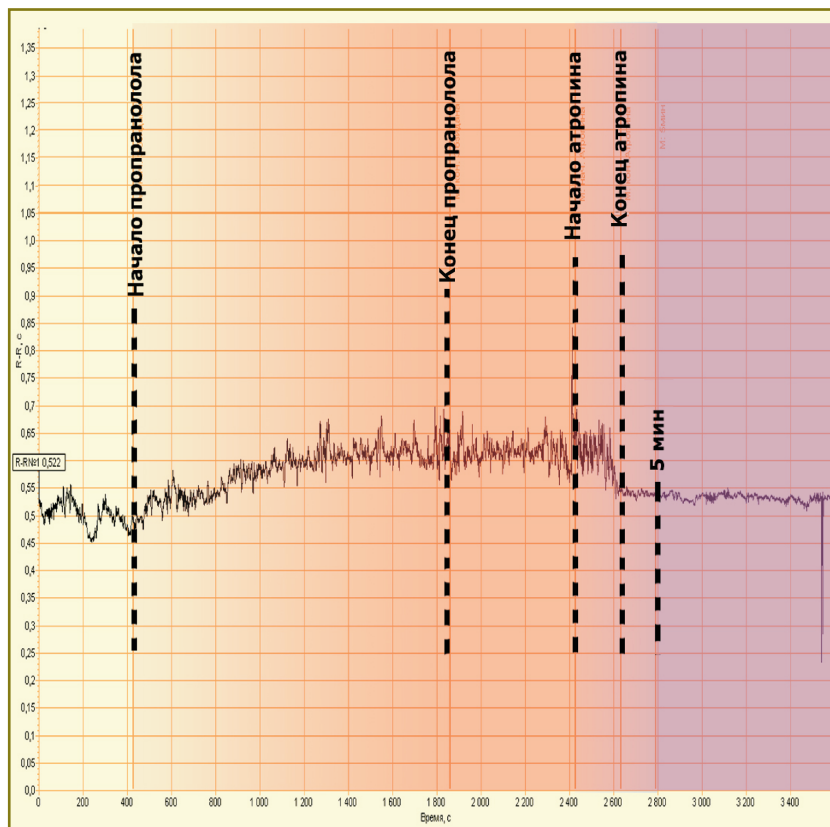


Рис. 1. Ритмограмма больного тиреотоксикозом при проведении полной вегетативной блокады

После введения обзидана ЧСС уменьшалась статистически значимо как у больных, так и в группе контроля. У больных изменение ЧСС происходило на 11 [4; 18] уд./мин, в контрольной группе — на 8 [6; 17] уд./мин, однако различия между группами не были значимы статистически ($p=0,953$). Таким образом, на фоне блокады симпатической системы пропранололом статистически значимые различия в ЧСС между больными и группой контроля сохранялись.

При последующей блокаде парасимпатической системы наблюдался статистически значимый рост ЧСС (см. табл. 1). У 10 больных изменение ЧСС составило 22 [12; 29] уд./мин, в контрольной группе — 42 [22; 43] уд./мин, однако при значимой разнице в абсолютных значениях при использовании критерия Манна—Уитни последняя оказалась статистически не значимой. С другой стороны, при полной фармакологической блокаде статистически значимые различия в ИСР между группами уже не наблюдались.

При сравнении изменений ЧСС на фоне тиреотоксикоза после введения пропранолола и атропина оказалось, что атропин больше влияет на

в то время как исходная ЧСС и уровень свТ4 были статистически значимо разными (табл. 1).

ЧСС, причем эти различия статистически значимы ($p=0,005$).

Таблица 1

Возраст, уровень свТ4 и изменение ЧСС при проведении полной вегетативной блокады у больных тиреотоксикозом и в группе контроля (Ме [25; 75])

Группы	Возраст, лет	свТ4, пмоль/л	ЧСС исходная, уд./мин	ЧСС при блокаде симпатической системы, уд./мин	p^*	ИСР, уд./мин	p^{**}
Больные (n=10)	47 [44; 51]	45,7 [34,8; 66,9]	91 [83; 94]	79 [71; 84]	0,008	99 [86; 113]	0,005
Контроль (n=5)	46 [40; 48]	14,3 [12,9; 15,4]	65 [58; 87]	59 [50; 69]	0,043	92 [91; 102]	0,043
p^{***}	0,59	<0,001	0,028	0,008		0,679	

Примечания: * — сравнение значений фоновой записи и записи после блокады симпатической системы; ** — сравнение значений записи до и после блокады парасимпатической системы; *** — сравнение результатов у больных и в группе контроля.

Таблица 2

Медианы значений ЧСС при проведении пробы у больных тиреотоксикозом и в группе контроля, уд./мин

Группы	ЧСС исходная	ЧСС при блокаде симпатической системы	ИСР	Среднее Δ ЧСС при блокаде симпатической системы	Среднее Δ ЧСС при блокаде парасимпатической системы
Больные (n=10)	91	79	99	12	20
Контроль (n=5)	65	59	92	6	33
Различия между группами	26	20	7	6	13

Для оценки различий во влиянии парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы на ЧСС проанализированы медианы ЧСС исходной записи при блокаде симпатической системы и при полной вегетативной блокаде у 10 больных и 5 человек контрольной группы (табл. 2).

Оказалось, что ритмоурежающее действие пропранолола различается на фоне тиреотоксикоза и в группе контроля на 6 уд./мин, стимулирующее действие атропина — на 13 уд./мин, на фоне тиреотоксикоза оно гораздо меньше. При полной вегетативной блокаде различия между средними значениями ИСР составили 7 уд./мин.

Таким образом, исходная разница в 26 уд./мин в средней ЧСС объясняется 6 уд./мин, обусловленными различным действием симпатической системы, 13 уд./мин, обусловленными различным действием парасимпатической системы, и 7 уд./мин, обусловленными разным ИСР. При составлении пропорции можно заключить, что разница в исходной ЧСС у больных на фоне тиреотоксикоза и в группе контроля на 23% обусловлена различиями в тоне симпатической системы, на 50% — в тоне парасимпатической системы и на 22% — в ИСР.

У двоих больных тиреотоксикозом ИСР превышает допустимые интервалы значений, остальные результаты вполне укладываются в пределы, предложенные А. Jose и D. Collison, исходя из возраста больных (рис. 2). Согласно их данным, 95% нормальных значений ЧСС лежит именно в этих пределах. При исследовании контрольной группы (последние 5 случаев, представленные справа) полученные значения ИСР не выходили за допустимые интервалы.

При осуществлении корреляционного анализа данных, полученных при проведении пробы на

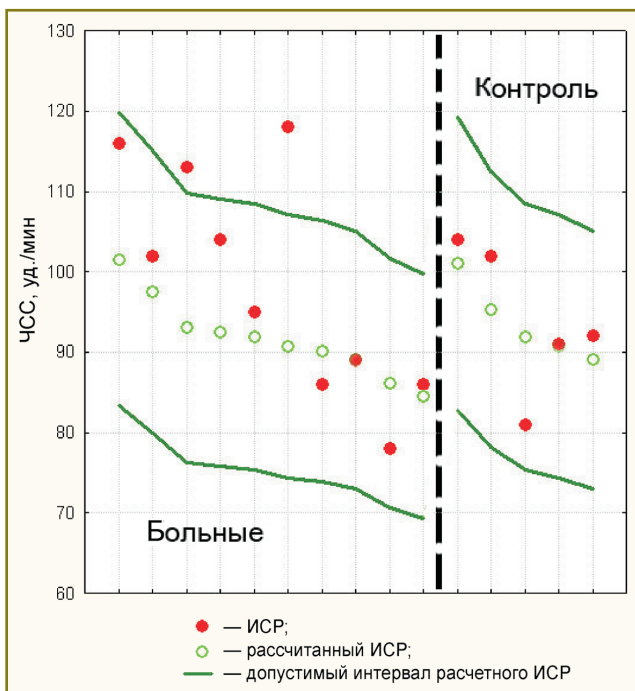


Рис. 2. Значения ИСР, полученные в результате пробы, расчетный ИСР и допустимые интервалы

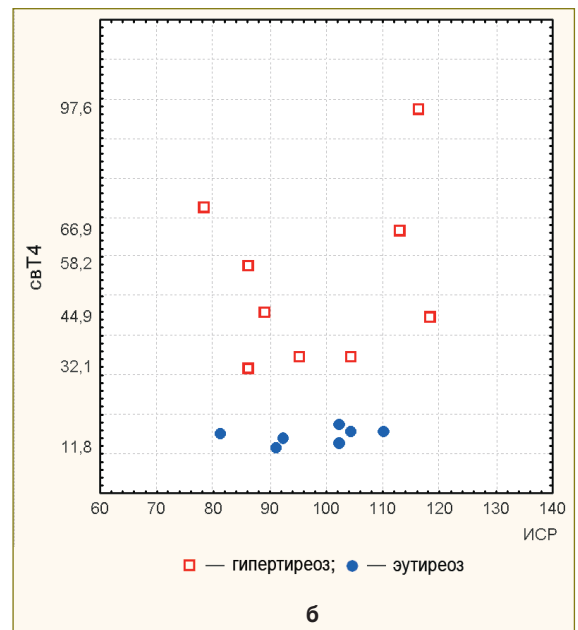
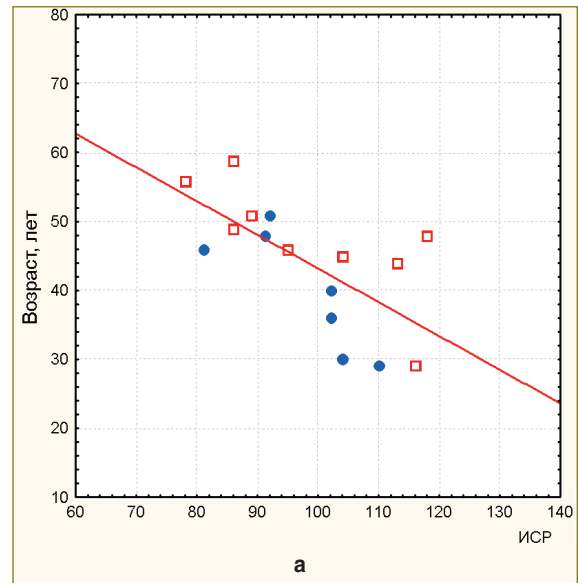


Рис. 3. Корреляции исследуемых параметров: а — возраста обследуемых и ИСР; б — уровня свТ4 и ИСР

больных и здоровых, возраст больных статистически значимо и достаточно сильно коррелировал со значениями ИСР ($R=0,71$ при $p=0,002$), в то время как связи свТ4 и ИСР выявлено не было ($R=0,13$ при $p=0,63$) (рис. 3).

Обсуждение. При оценке изменений ЧСС на фоне блокады симпатической системы пропранололом оказалось, что различия в исследуемых группах незначительны. Существующая статистически значимая разница в исходной ЧСС оставалась и после введения пропранолола. А вот при блокаде парасимпатической системы атропином ситуация менялась. На фоне атропина отмечался рост ЧСС в обеих группах, однако на фоне тиреотоксикоза изменение ЧСС было намного меньше, чем в группе контроля. В результате при полной блокаде после введения атропина различия в ИСР между

группами выравнялись. Таким образом, существующие исходные различия в ЧСС у больных и в группе контроля сохраняются после введения пропранолола и нивелируются после введения атропина, что определяет доминирующую роль парасимпатической системы в возникновении тахикардии на фоне тиреотоксикоза. В ходе анализа изменения ЧСС при последовательной блокаде отделов вегетативной нервной системы, основанного на сравнении медиан ЧСС в различные этапы пробы, также оказалось, что наибольший вклад (50%) в развитие тахикардии вносит снижение тонуса парасимпатической системы, влияния симпатической системы и частоты ИСР значимо меньше и сопоставимы друг с другом. Следовательно, примерно на четверть тахикардия обусловлена повышенным тонусом симпатической системы, наполовину — слабым на фоне тиреотоксикоза ритмоурежающим действием парасимпатической системы и на четверть — прямым действием гормонов на пейсмейкерную активность синусового узла.

При проведении пробы с полной вегетативной блокадой практически у всех больных полученные значения ИСР вполне укладывались в допустимые нормальные интервалы, рассчитанные исходя из возраста исследуемых больных. Отклонения у двух больных, с одной стороны, можно объяснить проявлением прямого действия гормонов щитовидной железы на функциональную активность синусового узла, с другой стороны, можно предположить, что эти значения просто не укладываются в 95% доверительный интервал нормальных значений, а относятся к оставшимся 5%. При этом тахикардия на фоне высокого уровня гормонов будет объясняться вегетативными влияниями на ЧСС.

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая и сильная связь ИСР и возраста исследуемых, в то время как корреляции с уровнем гормонов не наблюдалось. Складывается впечатление, что автоматизм пейсмейкерных клеток синусового узла на фоне тиреотоксикоза скорее определяется возрастом, как и у здоровых субъектов, нежели связан с уровнем гормонов щитовидной железы. К тому же при сравнении ИСР у больных и в группе контроля значимых различий не выявлено.

Поскольку общее количество наблюдений невелико и в основу анализа положены медианы значений ЧСС, полученные значения ориентировочны и скорее подчеркивают присутствие различных механизмов тахикардии со значительным преобладанием вагусных изменений, нежели претендуют на точное определение их взаимоотношений.

Заключение. Определяющую роль в развитии тахикардии на фоне тиреотоксикоза играет снижение тонуса парасимпатической нервной системы. Влияние симпатической системы незначительно. Нельзя исключить прямого влияния тиреоидных гормонов на функциональную активность синусового узла.

Литература

1. *Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G. et al.* Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of

- heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 968—974.
2. *Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., Biondi B.* Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research* 2004; 59: 31—50.
3. *Cooper D.S.* Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362(9382): 459—468.
4. *Klein I., Danzi S.* Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116(15): 1725—1735.
5. *Kahaly G.J., Dillmann W.H.* Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26(5): 704—728.
6. *Фадеев В.В.* Болезнь Грейвса. *PMЖ* 2002; 10(27): 34—39.
7. *Балалолкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Фундаментальная и клиническая тиреоидология. М: Медицина; 2007.
8. *Levey G.S., Klein I.* Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Amer J Med* 1990; 88: 642—646.
9. *Burggraaf J., Tulen J.H.M., Lalezari S., Schoemaker R.C., De Meyer P.H.E.M., Meinders A.E., Cohen A.F., Pijl H.* Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2001; 281: E190—E195.
10. *Williams L.T., Lefkowitz R.J., Watanabe A.M., Hathaway D.R., Besch H.Jr.* Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J Biol Chem* 1977; 252: 2787.
11. *Tse J., Wrenn R.W., Kuo J.F.* Thyroxine-induced changes in characteristics and activities of beta-adrenergic receptors and adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate systems in the heart may be related to reputed catecholamine supersensitivity in hyperthyroidism. *Endocrinology* 1980; 107: 6.
12. *Maciel B.C., Gallo Junior J., Marin-Neto J.A., Zanini-Maciel L.M.* Depressed respiratory sinus arrhythmia: additional evidence for impairment of vagal activity in human hyperthyroidism. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23(2): 195—197.
13. *Maciel B.C., Gallo L.Jr., Marin Neto J.A., Maciel L.M.Z., Alves M.L.D., Paccola G.M.F., Iazigi N.* The role of the autonomic nervous system in the resting tachycardia of human hyperthyroidism. *Clinical Science* 1987, 72: 239—244.
14. *Valcavi R., Menozzi C., Roti E., Zini M., Lolli G. et al.* Sinus node function in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Jul; 75(1): 239—242.
15. *Funatsu T.* Hemodynamics of hyperthyroidism. The effects of autonomic nervous blocking and anti-thyroid drug treatment. *Jpn Heart J* 1976 Jan; 17(1): 12—24.
16. *Cairolì V.J., Crout J.R.* Role of the autonomic nervous system in the resting tachycardia of experimental hyperthyroidism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1967; 158(Issue 1): 55—65.
17. *Safa-Tisseront V., Ponchon P., Laude D., Elghozi J.L.* Autonomic contribution to the blood pressure and heart rate variability changes in early experimental hyperthyroidism. *J Hypertens* 1998 Dec; 16(12 Pt 2): 1989—1992.
18. *Jose A.D., Collison D.* The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular Research* 1970; 4: 160—167.