ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 15, №2

2016

УДК 616.12–008.46–055.2: 616.441

ХАРАКТЕР ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Никонорова И.В., Козырев О.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в статье представлены результаты исследования женщин с хронической сердечной недостаточностью и компенсированным гипотиреозом, определены особенности липидного спектра и его взаимосвязь с вариабельностью сердечного ритма. В зависимости от состояния функции щитовидной железы и наличия хронической сердечной недостаточности, все обследуемые женщины были разделены на три группы. В первую группу вошли практически здоровые женщины (n=40) без заболеваний щитовидной железы и хронической сердечной недостаточности. Во вторую группу были включены больные с компенсированным гипотиреозом и хронической сердечной недостаточностью II ФК (n=40). В третью группу были включены пациентки с хронической сердечной недостаточностью II ФК без нарушения функции щитовидной железы (n=40). Исследование вариабельности сердечного ритма проводилось на компьютерном комплексе «Биомышь» компании «НейроЛаб» (Россия). Результаты исследования показывают ассоциацию вариабельности сердечного ритма с некоторыми липидными показателями, подтверждаемую корреляционным анализом у обследованных женщин с заболеваниями щитовидной железы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гипотиреоз, липидный спектр

THE NATURE OF THE LIPID SPECTRUM AND ITS INFLUENCE ON HEART RATE VARIABILITY IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND THYROID DISEASE

Nikonorova I.V., Kozyrev O.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the article presents the study involved female patients with chronic heart failure and compensated hypothyroidism, Characteristics of lipid profile and its correlation with heart rate variability were identified. Depending on the status of thyroid function and diagnosis of chronic heart failure, all surveyed female patients were divided into three groups. The first group consisted of healthy women (n=40) without any thyroid diseases and chronic heart failure. The second group included patients with compensated hypothyroidism and chronic heart failure II FC (n=40).The third group included patients with chronic heart failure II FC without compromising the function of the thyroid gland (n=40). The heart rate variability was examined with a computer complex by the company "Neurolab" (Russia). The study has revealed an association of heart rate variability and some lipid indices, confirmed by the correlation analysis in the female patients with thyroid disease.

Key words: chronic heart failure, hypothyroidism, lipid spectrum

Введение

Рост числа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в настоящее время ведет к усложнению диагностики и ухудшению прогноза для больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2]. Одним из ранних маркеров нарушения регуляции сердца является изменение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Также прогностически неблагоприятными для сердечно-сосудистой системы являются изменения липидного спектра в виде повышения триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС об.), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [5, 6]. Известно, что вариабельность сердечного ритма изменяет свои характеристики при любом нарушении обмена веществ, особенно при гиперхолестеринемии, ведущей к атеросклерозу и ишемической болезни сердца [3, 4].

Цель – изучить у женщин с компенсированным гипотиреозом особенности липидного профиля, взаимосвязь вариабельности сердечного ритма и липидного спектра на фоне хронической сердечной недостаточности.

Методика

В клинических исследованиях приняли участие 120 женщин. В зависимости от состояния функции щитовидной железы и наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), все обследуемые пациентки были разделены на три группы. В первую группу (контрольную) вошли практически здоровые женщины (n=40) без заболеваний ЩЖ и ХСН; во вторую группу были включены больные с компенсированным гипотиреозом и ХСН II ФК (n=40), в третью группу были включены пациентки с ХСН II ФК без нарушения функции ЩЖ (n=40). Компенсированный гипотиреоз во второй исследуемой группе был поставлен на основании отсутствия клинических проявлений гипотиреоза в виде брадикардии, сонливости, слабости, отечности рук и ног, сухости кожных покровов и наличия уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах 0,5-3,4 Мед/л на фоне адекватной заместительной терапии L-тироксином. Средний возраст исследуемых женщин составил 54,5±1,8 лет, длительность заболевания гипотиреозом женщин 2-й группы - 7,0±1 лет. В группу контроля вошли женщины без заболеваний ЩЖ с ХС ЛВП=>0,9 ммоль/л; ХС ЛНП=1,71-3,5 ммоль/л; ТГ=0,41-1,8 ммоль/л. и ХС об.=3,2-5,2 ммоль/л. Всем женщинам были выполнены клинические, биохимические, гормональные, ультразвуковые исследования**.** Исследование вариабельности сердечного ритма проводилось на компьютерном комплексе «Биомышь» компании «НейроЛаб» (Россия), подключенном к компьютеру. Датчик регистрировал фотоплетизмограмму с пальца исследуемых женщин в течение 5 мин.

В процессе исследования оценивался спектральный анализ ритма сердца, который был основан на волновой изменчивости сердечного ритма, т.е. на измерении временных интервалов между ударами сердца, построении рядов кардиоинтервалов и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами. Разбиение общей мощности спектра на её составляющие диапазоны волн производилось с помощью быстрого преобразования Фурье. При спектральном анализе определяли мощность спектра высокочастотного компонента (HF), мощность спектра низкочастотного компонента (LF), мощность спектра сверхнизкочастотного компонента (VLF), индекс централизации (LF/HF), индекс активации подкорковых нервных центров (VLF/LF).

Волны с диапазоном 0,4-0,15 Гц (2,5-6,5 с) – высокочастотные (HF – High Frequency), чаще всего отождествляются с дыхательной аритмией и проявлениями функционирования парасимпатической системы. Низкочастотные волны с диапазоном 0,15 – 0,04 Гц (6,5-25 с (LF – Low Frequency) образуют парасимпатическая нервная система и вазомоторный центр. Волны с очень низкой частотой 0,04-0,015 Гц (25-66 с) (VLF – Very Low Frequency) отражают функционирование нейрогуморального звена регуляции, надсегментарных (центральных) отделов симпатической нервной системы. В процессе исследования были также определены ультранизко-частотные волны с частотой 0,015-0,003 Гц (периодичность 66-333 с), которые взаимосвязаны с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и уровнем катехоламинов в крови.

Геометрические методы позволили представить распределение RR-интервалов (так называемая «вариационная пульсограмма»), по ширине которой откладывают значения RR-интервалов, а по высоте – частоту встречаемости этих кардиоинтервалов. Триангулярный индекс ТР – общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов. ИВР – индекс вегетативного равновесия. Характеризовал соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца; ВПР – вегетативный показатель ритма, характеризует степень влияний парасимпатического звена регуляции.

Результаты представлены как средняя арифметическая в выборках (М) и ошибка средней (±m). Вследствие небольшого объема выборок сравнительная оценка проводилась с использованием непараметрических критериев: Вилкоксона (W) и Манна-Уитни (U). Корреляционный анализ использован для проверки гипотезы о взаимосвязи данных. Статистически достоверными считали различия, соответствующие $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе анализа результатов исследования было установлено, что женщины второй и третьей групп отличались от здоровых по следующим показателям: во второй группе с гипотиреозом по сравнению с группой контроля (в которой ТТГ находился в пределах 0,4-3,0 Мед/л) определены более высокие показатели ТГ и снижен уровень ХС ЛВП, уменьшение ТР (триангулярного индекса), HF%% (индикатора парасимпатической активности) и повышение VLF%% (индикатора симпатической активности) на фоне проводимой заместительной терапии тироидными гормонами (табл. 1). Сходные данные в исследовании были получены при сравнении показателей липидов крови и ВСР в группе женщин с хронической сердечной недостаточностью, без гипотиреоза на фоне ТТГ в пределах 0,9-2,5 Мед/л по сравнению с группой контроля. Однако во второй и третьей группах были отличия, которые проявлялось в более высоких показателях ХС об., ХС ЛПНП и VLF%% у женщин третьей группы и более низком показателе LF%% у женщин второй группы с компенсированным гипотиреозом (табл. 1).

Таблица 1. Вариабельность сердечного ритма и липидный профиль у обследованных женщин

Показатели	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)
HF%%, мс^2	38,60±3,44	36,80±4,55	33,0±2,50
LF%%, мс^2	40,60±2,11	37,80±7,51	48,30±1,60*
VLF%%, мс^2	18,40±4,21	21,40±3,30	26,70±1,12 ***
ТР, мс^2	11±2,8	10,0 ±3,14	10,7±2,6
ИВР (у. е.)	99,10±45	167,86±14,13**	125,40±65,54
ВПР (у. е.)	4,04±2,80	4,98±2,50	4,81±3,24
Соотношение LF/HF	1,05±0,61	1,03±1,65	1,37 ±0,64*
ХС об., ммоль/л	5,0±0,17	6,40±0,15**	7,20 ±0,40*(***)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 ±0,37	1,20±0,06	1,12±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20±0,13	3,90±0,16**	4,30±0,10*(***)
ТГ, ммоль/л	1,02±0,05	1,55±0,93**	1,58±0,84*

Примечание: p*<0,05 – статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 3-й группы по отношению к показателю у пациенток 1-й группы; p**– статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 2-й группы по отношению к аналогичному показателю группы контроля; p***– статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 2-й группы по отношению к аналогичному показателю у пациенток 3-й группы

В настоящее время доказано, что увеличение уровня ТГ, ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП являются независимыми факторами ИБС и отягощающим фактором в развитии декомпенсации ХСН. Дислипидемия, которая была выявлена во второй и третьей группах, характеризовалась повышением в сыворотке крови уровня ХС ЛПНП, что было обусловлено не только дефицитом тиреоидных гормонов, но и возрастными особенностями метаболизма больных без гипотиреоза, что проявляется в снижении содержания рецепторов ХС ЛПНП в печени и, вследствие этого, уменьшении печеночной экскреции холестерина и повышению уровня ХС ЛПНП, богатых апо-В-липопротеинами [12]. Дислипипидемия, по данным литературы, часто сопровождается порочным кругом гиперсимпатикотонии, поэтому в нашем исследовании был проведен корреляционный анализ липидограммы и ВСР больных второй и третьей групп (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционный анализ вариабельности сердечного ритма и липидного профиля у женщин второй и третьей групп

Показатели	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)
VLF%% & ХС ЛПНП	-	0,70
LF%% & ХС ЛПНП	0,53	0,59
HF%% & ХС об	-0,43	-0,22
VLF%% & ТГ	0,43	0,54
ХС об. & LF%%	0,52	0,66
VLF%% & ХС ЛПВП	-0,55	-0,24

Во второй группе с компенсированным гипотиреозом в общей мощности спектра было выявлена прямая связь волн сверхнизких частот — VLF%% (симпатического маркера) с ТГ и обратная связь данного маркера с ХС ЛВП, т.е. происходило снижение парасимпатической и повышение симпатической активности у больных второй группы на фоне гиперхолестеринемии. В третьей группе у больных без гипотиреоза, но с ХСН были выявлены связи, аналогичные второй группе с гипотиреозом, но было одно исключение: VLF%% у женщин третьей группы коррелировала с ХС ЛПНП, что предполагало развитие атеросклероза [7-9]. Маркер VLF%% является показателем усиления гиперсимпатикотонии и риска внезапной смерти.

Полученные данные можно объяснить следующими причинами: в третьей группе без нарушения функции щитовидной железы, в отличие от второй группы, изначально были более высокие показатели ХС ЛПНП. Также наличие регулярного приема L-тироксина больными второй группы при компенсированном гипотиреозе было ассоциировано с обратимой гиперхолестеринемией, а активация симпатикотонии в обоих группах могла быть объяснена не только наличием ХСН, но и постменопаузальным возрастом женщин (54,5 лет) [3, 10].

До 50 лет женщины имеют значительно меньший риск развития атеросклероза в связи с защитными свойствами эстрогенов, поддерживающих концентрацию липидов в пределах оптимальных значений. Дефицит выработки эстрогенов яичниками проявляется в изменении уровня продукции гонадотропинов гипофизом и в повышении уровня фолликуло-стимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного гормонов. В исследованиях, оценивающих влияние заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов на уровень липопротеинов у пациентов с удаленной щитовидной железой, было обнаружено, что наиболее выраженными антиатерогенными свойствами обладают ХС ЛПВП; их уровень регулируется печеночной липазой. Печеночная липаза-гликопротеин, продуцируемый печенью, который способствует ремоделированию различных липопротеинов. При длительно существующем гипотиреозе может происходить существенное снижение активности ПЛ, которые обеспечивают примерно 30 % обратного транспорта холестерина [8]. Кроме того, снижение активности фермента при гипотиреозе может привести к нарушению конверсии ХС ЛПНП в ХС ЛПВП, что также ведет к атеросклерозу [6]. Наличие заместительной терапии у больных с компенсированным гипотиреозом уменьшает проявления гиперхолестеринемии т.к. L-тироксин стимулирует утилизацию жиров, мобилизацию триглицеридов из жировой ткани и активирует печеночную липазу [10].

Заключение

Наличие гипотиреоза, даже несмотря на его медикаментозную компенсацию, является дополнительным риском для развития сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется в виде нарушения холестеринового обмена и изменения вариабельности сердечного ритма у женщин на фоне ХСН. При этом регистрируется взаимосвязь липидного профиля с вариабельностью сердечного ритма, которая проявляется тем, что при повышении триглицеридов и общего холестерина происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышается риск нарушения регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Мануйлова Ю.А., Свиридонова М.А., Шведова А.Е. Новости мировой тиреоидологии // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – №4. – С. 41-48.
2. Мануйлова Ю.А., Шведова А.Е. Новости мировой тиреоидологии // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – №3 – С. 29-35.
3. Никитин Ю.П., Малютина С.К., Макаренкова К.В., Щербакова Л.В. Особенности липидного профиля крови у женщин предпенсионного и пенсионного возраста // Атеросклероз. – 2014. – Т.10, №3. – С. 41-45.
4. Рымар О.Д., Максимов В.Н., Малышенко Ю.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2015. – С. 21-31.
5. Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Полонская Я.В. и др. Ассоциация Hind III полиморфизма гена LPL с формированием липидного профиля сыворотки // Атеросклероз. – 2014. – Т.10, №2. – С. 24-30.
6. Diekman M.J.M., Anghelescu N., Endert E. et al. Changes in Plasma Low-Density Lipoprotein (LDL)- and High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypo- and Hyperthyroid Patients Are Related to Changes in Free Thyroxine, Not to Polymorphisms in LDL Receptor or Cholesterol Ester Transfer Protein Genes // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – V.85, N5. – P. 1857-1862.
7. Franco M., Castro G., Romero L. et al. Decreased activity of lecithin: acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2003. – V.246. – P. 51-56.
8. Meier C., Staub J.-J., Roth C.B. et al. TSH-Controlled l-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study) // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2001. – V.86, N10. – P. 4860-4866.
9. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism // Physiological Reviews. – 2014. – V.94, N2. – P. 355-382.
10. Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L.H. et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism // European Thyroid Journal. – 2013. – V.2, N4. – P. 215-228.

11. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The Beneficial Effect of l-Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – V.92. – P. 1715-1723.
12. Shin D.J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP-2) // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – V.278. – P. 34114-34118.

Информация об авторах

Никонорова Ирина Владимировна – заочный аспирант кафедры госпитальной терапии факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikirina80@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oak02@yandex.ru