

## РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАРУШЕНИЕ ЕЕ БИОРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР)

**Ю. О. Баурина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, ординатор; **Е. А. Майскова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, ассистент, кандидат медицинских наук; **Ю. Г. Шварц** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

## EARLY THYROID GLAND DYSFUNCTION AND BIORHYTHMIC ACTIVITY DISTURBANCE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND ATRIAL FIBRILLATION (REVIEW)

**Yu. O. Baurina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Resident; **E. A. Mayskova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science; **Yu. G. Shvarts** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 03.09.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

**Баурина Ю. О., Майскова Е. А., Шварц Ю. Г.** Ранняя дисфункция щитовидной железы и нарушение ее биоритмической активности у пациентов с кардиальной патологией и фибрилляцией предсердий (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 926–933.

Обзор литературы посвящен проблеме сочетания патологий щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы, в частности состоянию тиреоидного гомеостаза при мерцательной аритмии. Показаны основные механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердце и сосуды, особенности изменения деятельности сердечно-сосудистой системы при гипо- либо гиперфункции щитовидной железы, возможности заместительной терапии при субклинической патологии. Отдельно рассматриваются особенности суточных ритмов деятельности щитовидной железы в норме и при различных патологических состояниях, в частности при персистирующей и пароксизмальной формах мерцательной аритмии.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, фибрилляция предсердий, биоритмы.

**Baurina Yu. O., Mayskova E. A., Shvarts Yu. G.** Early thyroid gland dysfunction and biorhythmic activity disturbance in patients with cardiovascular pathology and atrial fibrillation (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 926–933.

The review deals with the problem of combined pathology of the thyroid gland and cardiovascular system, the state of thyroid homeostasis in atrial fibrillation. The main mechanisms of action of thyroid hormones on the heart and blood vessels, particularly changes in the cardiovascular system with hypo- or hyperthyroidism; the possibility of substitution therapy in subclinical disease have been presented in the article. Characteristics of daily rhythmic activity of thyroid gland in normal and various pathological conditions with persistent and paroxysmal atrial fibrillation have been considered.

**Key words:** thyroid gland, atrial fibrillation, biorhythms.

**Взаимосвязь функции щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы, роль тиреоидной дисфункции в развитии фибрилляции предсердий (ФП).** Заболевания щитовидной железы занимают одно из первых мест в структуре эндокринных расстройств. В последнее время отмечается все возрастающий интерес к изучению изменений тиреоидного гомеостаза при соматических заболеваниях, в частности при кардиальной патологии. Достаточно детально изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов (ТГ) на сердечную мышцу [1], высказано предположение о роли ТГ как прогностических биомаркеров при ССЗ [2, 3]. Продолжают поступать доказательства того, что патология щитовидной железы является одной из основных внекардиальных причин возникновения мерцательной аритмии.

В настоящее время ФП по-прежнему остается одним из самых распространенных и опасных нарушений ритма сердца. Наличие ФП ассоциировано

многократным повышением риска развития мозгового инсульта и других тромбоэмболических осложнений [4, 5], развитием дисфункции левого желудочка [6, 7], сердечной недостаточности [8], снижением физической активности и качества жизни пациентов [5], повышением количества госпитализаций [7]. Смертность больных, страдающих ФП, увеличивается в 2 раза независимо от других причин [5–7].

По встречаемости среди всех нарушений ритма ФП находится на втором месте, уступая только экстрасистолии [8]. Однако специалисты прогнозируют рост заболеваемости в ближайшие 50 лет, связанный со старением населения [9]. Выявляемость ФП в общей популяции находится на уровне 1–2% [8, 9]. Однако этот показатель в значительной степени зависит от возраста пациента, составляя около 0,5% до 40 лет и достигая 5–15% у лиц старше 80 лет [6]. Помимо возраста, к факторам, повышающим встречаемость ФП, относится мужской пол [9].

В большинстве случаев ФП развивается у кардиальных больных на фоне системной артериальной гипертензии, ИБС или пороков митрального клапана,

**Ответственный автор** — Баурина Юлия Олеговна.

Адрес: 410600, г. Саратов, ул. Бахметьевская, 35/37, кв. 153.

Тел.: 89172103919.

E-mail: jul235@mail.ru

часто осложненных сердечной недостаточностью. Вторым по распространенности фактором риска, не имеющим кардиальной природы, многие авторы называют гипертиреоз [5].

Ранними проявлениями доклинической фазы любого заболевания могут быть нарушения циркадной активности эндокринной системы. Они могут проявляться в значительном изменении формы кривой суточных концентраций уровня гормонов, притом что их абсолютные показатели не будут выходить за пределы нормальных значений.

Одним из начальных проявлений субклинической патологии щитовидной железы могут являться нарушения суточного ритма секреции тиреоидных гормонов, и нельзя исключить, что данные процессы могут сыграть не последнюю роль в аритмогенезе [10].

**Гипертиреоз и сердечно-сосудистая патология.** Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тиреоидных гормонов в крови. В странах без дефицита йода встречаемость его колеблется от 0,5 до 3,9%. В России, особенно в областях эндемичных по йоддефициту, заболеваемость данной патологией гораздо чаще. По некоторым данным, в йоддефицитных регионах наиболее часто встречается многоузловой токсический зоб, особенно у пожилых лиц (43% среди всех заболеваний щитовидной железы, приводящих к тиреотоксикозу) [10].

К наиболее частым заболеваниям щитовидной железы, приводящим к тиреотоксикозу, относятся диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, тиротоксическая аденома. Применение чувствительных методов определения ТТГ в сыворотке крови (третье поколение методов определения) позволило предположить термин «субклинический гипертиреоз». Это состояние определяется как субнормальное (ниже нижней границы нормы) или «угнетенное» содержание ТТГ при нормальном уровне Т3 и Т4 в сыворотке крови [1].

При тиреотоксикозе за счет усиления основного обмена повышается утилизация АТФ, что увеличивает потребность миокарда в кислороде, усиливает термогенез и вызывает другие проявления гипертиреоза. Дополнительно усиливается выработка вазодилатирующих субстанций, снижается периферическое сосудистое сопротивление, повышается сердечный выброс, что способствует гипертрофии миокарда. При этом уровень катехоламинов остается в пределах нормальных значений или даже несколько снижен [11].

Гипертиреоз, в том числе субклинический, характеризуется увеличением ЧСС, артериального давления, ударного объема, повышением сократительной способности миокарда и улучшением диастолического расслабления. В результате сердечный выброс может увеличиваться до 250%. Следом в тканях повышается потребность в кислороде, увеличивается продукция эндогенных продуктов метаболизма, что дополнительно, наряду с прямым действием тиреоидных гормонов, обеспечивает расслабление гладкой мускулатуры периферических сосудов, приводя к уменьшению периферического сосудистого сопротивления. Для гипертиреоза характерно увеличение систолического АД за счет увеличения сердечного выброса и уменьшение диастолического в связи с распространенной вазодилатацией. Другими словами, увеличивается пульсовое давление. Распространенная вазодилатация приводит к уменьшению скорости кровотока, в том числе в почечных артериях.

Уменьшение перфузии почек приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержке Na и жидкости, росту артериального давления и дальнейшему каскаду патологических процессов, приводящих в конечном итоге к сердечной недостаточности [1, 11, 12]. Хронически протекающий гипертиреоз оказывает на сердце неблагоприятное воздействие, приводя к нарушению расслабления желудочков, снижению толерантности сердца к физическим нагрузкам, появлению предсердных аритмий, сопровождаемая повышением летальности [12, 13].

Известно, что инфаркт миокарда при тиреотоксикозе встречается достаточно редко. Отчасти эти данные можно объяснить антитромботическим действием тиреоидных гормонов (увеличение скорости кровотока, снижение активности свертывающей системы крови и активация противосвертывающей, снижение уровня общего холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов, ХС ЛПНП) [11]. Но повышенная чувствительность миокарда к симпатическим влияниям, возникающая за счет увеличения плотности бета-адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов, приводит к тахикардии. Это обуславливает несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, что приводит к обменно-дистрофическим повреждениям миокарда. По данным клиники, частота ангинозных болей при тиреотоксикозе достигает 20%, они возникают вследствие как метаболических изменений миокарда, так и относительной недостаточности коронарного кровообращения [13, 14].

Субклиническая гиперфункция щитовидной железы характеризуется сходными проявлениями. Показано, что смертность пациентов с субклиническим тиреотоксикозом от разных причин, но особенно при сердечно-сосудистой патологии, выше, чем у людей с нормальной функцией щитовидной железы [13]. Распространенность наджелудочковых экстрасистол и фибрилляции предсердий значительно выше у пациентов с субклинической гиперфункцией щитовидной железы, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ. Эти данные имеют большое клиническое значение, поскольку частота тромбозов у пациентов с мерцанием предсердий, развившимся вследствие тиреотоксикоза, может достигать 15% [12].

**Гипотиреоз и ИБС: явление взаимоотношения.** Наиболее часто патология в тиреоидной системе сопровождается синдромом гипотиреоза — стойким снижением функции щитовидной железы. Его частота с учетом субклинической стадии составляет 9,5% в популяции и нарастает с возрастом, достигая у лиц старше 60 лет 16–21% [10, 15]. При данном виде патологии имеет место снижение уровней Т4 в первую очередь и Т3, а продукция ТТГ по принципу обратной связи повышается [16, 17].

Диагноз субклинического гипотиреоза устанавливается, когда в крови выявляется повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне Т4 [1].

В настоящее время существует распространенное мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно, развитию атеросклероза. Изменения активности липопротеидлипазы приводит к дисбалансу между синтезом и распадом липидов, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов с желчью [15, 17].

В случае субклинического гипотиреоза часто удается обнаружить изменения в липидном спектре, аналогичные таковым при клинически выраженном

гипотиреозе. Была выявлена положительная корреляция между содержанием в крови Т3 и общего холестерина [18].

Однако другие исследования показывают, что утверждение об атерогенном действии недостатка тиреоидных гормонов является преувеличенным, скорее правильно утверждение, что у лиц с имеющимся атеросклерозом артерий и артериальной гипертензией процесс более выражен при наличии у больных с гипотиреоза.

По данным французских исследователей, гипотиреоз не ассоциируется с увеличением развития атеросклероза сонных артерий у лиц с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Было проведено крупное исследование с участием 794 пациентов с гипотиреозом, 90% из которых имели субклиническую патологию ЩЖ, и 1588 лиц без патологии тиреоидной системы, но с наличием основных факторов повышенного кардиоваскулярного риска (возраст, пол, дислипидемия, ожирение). Результаты показали, что сывороточные уровни ТТГ и свободного Т4 не являются независимыми факторами развития коронарного атеросклероза у лиц с наличием других факторов риска ССЗ [19].

Существуют, однако, данные о том, что гипотиреоз, в частности субклинический, ассоциируется с более быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза и повышает риск развития инфаркта миокарда у женщин в постменопаузальном периоде [20]. По данным крупного отечественного исследования, у больных субклиническим гипотиреозом (ТТГ более 4,0 мМЕ/л) чаще выявлялись тяжелые поражения коронарных сосудов: поражения ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение [21].

Известно, что гипотиреоз сопровождается уменьшением ЧСС. Брадикардия при гипотиреозе связана с понижением чувствительности миокарда к катехоламинам вследствие уменьшения числа  $\beta$ -адренорецепторов, возникающего вследствие дефицита Т3. За счет снижения частоты сокращений уменьшается потребность миокарда в кислороде, что является своеобразным фактором защиты сердца от ишемии. Принимая во внимание эти данные, становится понятно, почему не выявлено различий между частотой встречаемости инфаркта миокарда у лиц с гипотиреозом и при нормальной функции щитовидной железы [18].

Изменения ЭКГ при недостаточной функции щитовидной железы проявляются чаще в виде брадикардии, удлинения скорректированного интервала QT, замедления АВ-проводимости ввиду преобладания парасимпатических влияний на миокард [22, 23].

Показано, что гипотиреоз вызывает повышение ОПСС, с чем в определенной мере связано развитие диастолической артериальной гипертензии. Зарубежными исследователями доказано, что диастолическая гипертензия у лиц с гипотиреозом встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с эутиреозом. Недавние исследования показали, что Т3 вызывает быструю релаксацию сосудистых ГМК. Это объясняет как повышение ОПСС при недостатке гормонов щитовидной железы, так и его снижение при их избытке. Диастолическая гипертензия при нарушении функции щитовидной железы носит обратимый характер: цифры артериального давления нормализуются при восстановлении эутиреоидного статуса без применения гипотензивных препаратов [24].

Сведения о влиянии субклинической дисфункции щитовидной железы на показатели гемодинамики

противоречивы. Обнаружена тенденция к повышению ДАД у лиц с субклиническим гипотиреозом [25]. По другим данным, различия в цифрах АД в покое и на нагрузке у больных с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами отсутствуют [19].

Необходимость лечения манифестного гипотиреоза не вызывает сомнений. Необходимость в лечении субклинической недостаточности функции щитовидной железы остается дискутабельной до настоящего времени. В последнее время считается, что заместительной терапии L-тироксином подлежат пациенты с уровнем сывороточного ТТГ >10 мМЕ/л, при этом от терапии следует воздержаться при возрасте больных более 85 лет [25].

**Синдром низкого трийодтиронина.** В отдельных случаях развивается синдром низкого содержания трийодтиронина в крови, обусловленный нарушением конверсии Т4 в Т3 в периферических тканях, что сопровождается значительным повышением в крови уровня Т4, но низким уровнем Т3. Данный феномен описан у пациентов с тяжелой соматической патологией, после оперативных вмешательств, у больных в палатах интенсивной терапии. В кардиологической патологии снижение тиреоидных гормонов в крови наблюдается при инфаркте миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности и т.д. При этом тяжесть заболевания коррелирует с уровнем снижения Т3 [26]. Существует мнение, что снижение Т3 является адаптационным механизмом, ослабляя процессы катаболизма и потребность организма в энергии. Таким образом, создаются условия для восстановления нарушенных функций. Однако в настоящее время данная гипотеза ставится под сомнение, учитывая накопленные данные об отрицательной прогностической роли низкого Т3 у пациентов с заболеваниями сердца [27]. По некоторым данным, в первые сутки неосложненного инфаркта миокарда практически у всех больных наблюдается снижение Т3. При развитии осложненного ИМ наблюдается снижение не только Т3, но и Т4, что ассоциируется с наиболее серьезным прогнозом [28].

В настоящее время общеизвестно, что избыточная активация нейрогуморальных систем организма играет не последнюю роль в снижении насосной функции сердца при сердечной недостаточности. Доказательством этого является высокая эффективность препаратов, ингибирующих те или иные нейрогуморальные влияния у пациентов с недостаточностью кровообращения, что подтверждено большим количеством крупных рандомизированных исследований [29, 30]. Однако, несмотря на широкое применение нейроэндокринных модуляторов, декомпенсация сердечной недостаточности по-прежнему остается одной из основных причин нарушения работоспособности, госпитализаций и смертности населения. Отчасти это может быть связано с недостаточной способностью существующих препаратов противодействовать прогрессированию заболевания, в связи с действием не на все звенья патогенеза этого патологического процесса [31].

Учитывая положительное влияние тиреоидных гормонов на миокард и сосудистый тонус, не приходится удивляться, что предпринимались неоднократные попытки внедрить препараты гормонов щитовидной железы в комплекс лечения больных сердечной недостаточностью.

Исследования по тестированию гормонов ЩЖ в качестве препаратов для лечения декомпенсации

сердечной недостаточности проводятся с 1988 г. Но все они сталкивались с побочными экстракардиальными эффектами гормонов, таких, как увеличение потребности в кислороде, тахикардия, отрицательное воздействие на белковый, жировой обмен и т.д. И все же применение Т3 у больных с тяжелой декомпенсированной ХСН привело к положительным результатам в виде увеличения сердечного выброса, уменьшения периферического сосудистого сопротивления без сопутствующего роста ЧСС [32, 33]. Интерпретации результатов, однако, в значительной степени пострадали из-за небольшой выборки пациентов, включенных в исследования, отсутствия достаточно длительного периода наблюдения [34].

Как альтернативный подход к проблеме могло быть предложено использование аналогов ТГ с меньшим количеством побочных эффектов, к примеру 3,5-дигидропропионовой кислоты [35], которая показала высокую кардиоселективность, положительный инотропный эффект и минимальное влияние на частоту сердечных сокращений и метаболическую активность. Но клиническое рандомизированное исследование [35] завершилось досрочно, так и не достигнув конечной точки. Причиной стали многочисленные побочные эффекты препарата, главным из которых стала лекарственно индуцированная кахексия, приводящая к ухудшению состояния пациентов, несмотря на существенное и стойкое увеличение сердечного выброса.

Таким образом, учитывая данные клинических исследований и противоречивость их результатов, становится ясно, что вопрос о необходимости заместительной гормональной терапии пациентов с недостаточностью кровообращения до сих пор остается открытым.

**Функция щитовидной железы и мерцательная аритмия.** Нарушения ритма при гипотиреозе носят в основном характер суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, фибрилляция предсердий регистрируется редко. Ряд авторов [36] допускают, что ФП может развиваться на фоне гипотиреоза (за счет усугубления течения атеросклеротического процесса и ИБС), однако данная точка зрения не является общепризнанной. Такие противоречия затрудняют анализ влияния гипотиреоза на развитие ФП.

Связь между гиперфункцией щитовидной железы и фибрилляцией предсердий известна уже давно. Гипертиреоз является одной из основных внекардиальных причин данного типа нарушения ритма.

Многочисленные и длительные клинические исследования больных с манифестными и клиническими формами тиреотоксикоза выявили рост у данной категории риска возникновения мерцательной аритмии, причем риск увеличивается с возрастом. По данным фремингемского исследования [6], у 2007 человек старше 60 лет с исходным синусовым ритмом отмечалось снижение уровня ТТГ в течение 10-летнего периода, что в свою очередь сопровождалось увеличением риска фибрилляции предсердий в 3 раза. Увеличение уровня свободного Т3, по недавним сведениям, является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (увеличивает риск более чем в 2 раза). Ретроспективное исследование, включающее 7209 больных с гиперфункцией щитовидной железы, выявило увеличение смертности от кардиальных и цереброваскулярных причин, причем вне зависимости от применения заместительной терапии [37].

По некоторым данным, увеличение Т4, даже в рамках нормальных значений (высокий нормальный уровень Т4), является независимым фактором риска рецидива мерцательной аритмии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после катетерной абляции зоны впадения легочных вен в левое предсердие [38].

В недавно завершеном исследовании, в котором изучалась взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и структурно-функциональными изменениями ЩЖ у пациентов ИБС, АГ, осложненной ХСН, выявлено достоверно более частое обнаружение увеличенной ЩЖ, ее многоузловое поражение у пациентов этой группы; а также некоторое повышение функциональной активности железы, что проявлялось в виде относительного увеличения уровня тироксина и уменьшение ТТГ в сравнении с группой контроля [39].

Значительные противоречия в отношении взаимосвязи показателей тиреоидной системы и развития кардиальной патологии, в том числе аритмий, могут быть связаны с методом оценки. Традиционно проводится однократный анализ уровня различных веществ в крови в утренние часы, хотя очевидно, что в течение суток концентрации любых показателей крови претерпевают существенные колебания. Уровень их весьма высок, и даже небольшое изменение кривой суточных концентраций биологически активных веществ может существенно отражаться на состоянии и функционировании органов-эффекторов.

Можно полагать, что реальное состояние гипотиреозно-тиреоидной системы при сердечно-сосудистой патологии остается изученным недостаточно. Учет биологических ритмов при исследовании данной проблемы представляется весьма обоснованным.

**Понятие о биоритмах.** Биологическими ритмами называют изменения, периодичность которых сохраняется при изоляции от внешних источников отсчета времени в течение двух циклов (периодов) или более.

Полагают, что одним из важных условий адаптации организма является формирование комплекса циркадных ритмов различных физиологических функций. Отмечено, что в координации многочисленных ритмических процессов организма значительная роль принадлежит деятельности нейроэндокринной системы. При нарушении суточной ритмичности происходит срыв адаптации, в результате чего могут развиваться различные патологические состояния [40].

Щитовидная железа наряду с другими органами эндокринной системы имеет свою индивидуальную биоритмическую активность. В течение длительного периода неоднократно предпринимались попытки установить циркадность ее функции. В последнее время появились некоторые данные о ритмической суточной деятельности щитовидной железы, что может иметь определенное значение в прогнозировании течения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Суточные колебания ритма ТГ.** Регуляторные системы организма — нервная и эндокринная — относятся, по определению П.К. Анохина (1968 г.), к функциональным суперсистемам, находящимся в теснейшей взаимной связи. Основным уровнем, на котором реализуются все эффекты нейроэндокринной системы, являются органы-мишени, которые в процессе эволюции и индивидуального развития организма приобрели специфические рецепторы к биологически активным веществам — гормонам. Гормо-

ны синхронизируют биоритм работы всех внутренних органов, разобщенных территориально [40].

Функция щитовидной железы, как и других органов эндокринной системы человека, имеет циркадный ритм. В течение длительного времени предпринимались попытки выявить суточный ритмический характер ее функции.

Если циркадные ритмы системы «гипофиз — надпочечники» были достаточно убедительно продемонстрированы во многих исследованиях, причем в течение достаточно длительного времени, то в отношении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы полученные результаты отличаются большой вариабельностью. В отношении суточной секреции ТТГ, согласно мнению большинства авторов ранних исследований, максимальная концентрация этого гормона выявляется в течение ночи (между 20.00 и 8.00 с акрофазой перед засыпанием), минимальная днем [41]. Однако уже тогда были отмечены широкие индивидуальные особенности колебания ритмов уровня ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды (например, прием пищи, режим сна и бодрствования и т.д.). В некоторых исследованиях признается, что нарушение, уменьшение продолжительности ночного сна изменяет суточные ритмы секреции ТТГ, Т3 и Т4. Эти изменения зависят от продолжительности сна. При острой потере сна (продолжительностью не более 4 ч, но в течение не более 7 дней) наблюдается увеличение уровней ТТГ, Т4 и Т3, т.е. развивается вторичный относительный гипертиреоз [42]. При длительном хроническом уменьшении продолжительности сна (около 5,5 ч в течение 30 дней) отмечалась, наоборот, тенденция к уменьшению сывороточных концентраций ТТГ и свободного Т4. При этом форма кривой циркадной ритмичности секреции тиреоидных гормонов не изменялась, отличалась лишь амплитуда колебаний [43].

Кратковременное голодание вызывает сдвиг акрофазы [47]. Также, согласно ранним данным, половые и возрастные различия в циркадной ритмичности секреции ТТГ отсутствуют [44].

Уровень секреции ТРГ имеет максимум утром и минимум в полночь [45].

Существуют данные о том, что концентрация тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) также подвержена суточным колебаниям с максимумом в утренние часы и минимумом — в ночные часы.

В недавнем исследовании проводили 24-часовой суточный мониторинг уровня ТГ сыворотки крови у 33 здоровых добровольцев с целью выявить закономерный ритм изменения их концентрации и определить связь между колебаниями уровня сывороточных ТТГ, Т3 и Т4. В результате установлено, что ТТГ, как и ожидалось, имел циркадный ритм, с пиком концентрации в ночные и ранние утренние часы (между 2 и 8 часами). Самый низкий уровень ТТГ фиксировался между 4 и 8 часами вечера. Уровень Т3 также имел собственный ритм, связанный с колебаниями ТТГ, но имел менее выраженную амплитуду. Кроме того, пиковая концентрация свободного трийодтиронина отставала от таковой для ТТГ на 90 минут. При исследовании суточных колебаний Т4 четкой взаимосвязи между его уровнем и уровнями Т3 и ТТГ, как и значимого циркадного ритма, не обнаружено. Авторы связывают полученные данные с достаточно длительным периодом циркуляции в плазме тироксина (несколько дней), с связи с чем его уровень, возможно, имеет колебания в течение нескольких дней [42].

Отмечают также сезонные колебания уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. У эутиреоидных лиц зимой повышается концентрация Т3, а также базального ТТГ и его реакция на ТРГ, а уровень Т4 при этом не меняется [45].

В недавнем исследовании выявлена положительная взаимосвязь между суточными колебаниями уровня ТТГ, ТРГ с колебаниями кортизола и мелатонина [44].

У пожилых людей выявлены значительные изменения ритмов Т3 и Т4, которые выражались в уменьшении амплитуды колебаний и сдвиге акрофазы по времени. Наиболее глубокие изменения вплоть до полной инверсии ритма и снижения уровня ТГ до 60% по отношению к среднему нормальному значению отмечены у пожилых людей в возрасте 90–100 лет [40]. Вместе с тем у пожилых людей старше 65 лет независимо от пола сохраняются циркадные ритмы секреции ТТГ [46].

Однако данные о биоритмах немногочисленны и противоречивы. Обращают на себя внимание небольшие группы испытуемых; отсутствие учета хронических соматических заболеваний, которые у подавляющего большинства взрослых людей имеются. Сопутствующая патология, несомненно, влияет на суточную активность эндокринной системы.

Попытки связать биоритмическую активность ЩЖ и ее нарушения с различной патологией все же предпринимались. Особый интерес представляет взаимосвязь циркадной активности ЩЖ и кардиологических заболеваний в связи с многочисленными данными о влиянии тиреоидного статуса на сердечно-сосудистую систему. В данной категории особенно перспективно изучение нарушений ритма сердца, особенно мерцательной аритмии, возможности развития ее пароксизмальных форм.

Отечественные исследователи [47] описали клинический случай влияния гормонов щитовидной железы на возможность купирования пароксизма фибрилляции предсердий. Анализируя суточные уровни ТГ во время синусового ритма, авторы выявили некоторые закономерности, сходные с приведенными выше данными. Выявили максимальную концентрацию ТТГ утром (8.00), минимальную днем (15.00) и обратную закономерность для Т4. Однако при измерении уровня ТГ во время пароксизма ФП результаты практически не отличались от показателей во время синусового ритма.

В другом исследовании этих авторов [48] рассматривались изменения гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической патологии щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий. При изучении тиреоидного профиля (ТТГ, Т3, Т4) у данной категории больных отмечено, что показатели были в пределах нормы, хотя и несколько выше, чем в группе контроля. Однако обращал на себя внимание узкий диапазон их колебаний. Полученные результаты авторы объясняют с патофизиологической точки зрения.

Поскольку ТГ, так же как и катехоламины, защищают организм от неблагоприятных стрессорных воздействий, то любое, даже небольшое сужение диапазона колебаний гормонов ЩЖ может существенно ограничить адаптивные возможности организма. При этом с связи с нарушением метаболизма, повышением потребности миокарда в кислороде могут возникать различные очаги гипоксии, которые, в свою очередь, приводят к электрофизиологической неста-

бильности миокарда и могут становиться субстратом для развития пароксизма мерцательной аритмии.

Таким образом, накоплены обширные сведения о взаимосвязи между функцией щитовидной железы и сердечно-сосудистой системой. Достаточно подробно изучены особенности изменений сердца и сосудов при различных видах тиреоидной дисфункции. Проведены и проводятся многочисленные исследования субклинической патологии щитовидной железы, хотя данные и сохраняются противоречивыми и дискуссионными, остается открытым вопрос о необходимости заместительной терапии данных форм тиреоидной патологии.

Имеются некоторые данные о биологических ритмах функционирования ЦЖ, интенсивно продолжается их изучение у различных групп здоровых людей. Однако изучение биоритмической активности ЦЖ в группах лиц с сердечно-сосудистой патологией проводится менее активно, тем не менее данные исследования могут быть перспективными.

### Библиографический список

- Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Браверманна. М., 2000. С. 1–32.
- Cherem H. J. The euthyroid sick syndrome / H. J. Cherem, H. N. Nellen, F. G. Barabejski [et al.] // Arch. Med. Res. 1992. Vol. 23. P. 143–147.
- Maldonado L. S. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? / L. S. Maldonado, G. H. Murata, J. M. Hershman, G. D. Braunstein // H-Thyroid. 1992. Vol. 2. P. 119–120.
- Тромбозы и анти тромботическая терапия при аритмиях. 2-е изд., испр. и доп. / Д. А. Затеищikov [и др.]. М.: Практика, 2011. 296 с.
- Диагностика и лечение нарушений ритма сердца: общие принципы: учеб. пособие / Н. А. Новикова, М. Ю. Гиляров, М. Г. Полтавская, А. Л. Сыркин. Минск: Изд-во ООО «Белпринт», 2006. 104 с.
- Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin [et al.] // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 946–952.
- Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / S. S. Chugh [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 371–378.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery) / A. J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. 2010. P. 1–61.
- Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli [et al.] // Amer. J. Cardiol. 2009. Vol. 104. P. 1534–1539.
- Клиническая эндокринология: рук-во. 3-е изд. / под ред. Н. Т. Старковой. СПб.: Питер, 2002. 576 с.
- Эттингер О. А. Диагностика и лечение поражения сердца при тиреотоксикозе // Атмосфера: Новости кардиологии. 2009. № 2. С. 14–20
- The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia / G. W. Kamicki, K. Makowski, D. Michalkiewicz [et al.] // Thyroid. 2012. Vol. 234 (1). P. 125–130.
- Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data / S. Vinzio [et al.] // Presse Med. 2005. Vol. 34. P. 1153–1160.
- Hyperthyroidism and the Heart / Ch. Panagolis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. 2008. Vol. 49. P. 169–170.
- Захаренко Р. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. Т. 3. С. 18–22.
- Diez J. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management // Gerontology. 2003. Vol. 49. P. 316–323.
- Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman, D. W. Cope, A. D. Senseney [et al.] // South Med. J. 2005. Vol. 98. P. 543–549.
- Danzi S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // Endocrinol. 2004. Vol. 29 (3). P. 139–150.
- Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients / F. Chiche [et al.] // Atherosclerosis. 2008. Vol. 203 (1). P. 269–276.
- Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132 (4). P. 270–278.
- Функциональное состояние щитовидной железы и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / А. П. Волкова, О. А. Беркович, Е. В. Шляхто [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, вып. 2. С. 13–16.
- Makusheva M. V., Kileinikov D. V. Arrhythmia and vegetative imbalance in hypothyroidism patients. 2008. Vol. 80 (10). P. 34–36.
- Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 158 (1). P. 85–90.
- Moolman J. A. Thyroid hormone and the heart // Cardiovasc. J. S.-Afr. 2002. Vol. 13 (4). P. 159–163.
- Khandelwal D., Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. 2012. Vol. 72 (1). P. 17–33.
- Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pingitore, P. Landi [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 708–713.
- Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study / J. V. Parle, P. Maisonneuve, M. S. Sheppard [et al.] // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 861–865.
- Трошина Е. А., Абдулхабирова Ф. М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) // Пробл. эндокринолог. 2001. Т. 47, № 6. С. 34–36.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of the Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solih, G. Filippatos [et al.] // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29 (19). P. 2388–2442
- Mann D. L. Mechanism and model in heart failure // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 999–1008.
- Pingitore A., Iervasi G. Thyroid (Dys) Function in Heart Failure: Is it a Potential Target for Medical Treatment? // Vasc. Health Risk. Manag. 2005. Vol. 1 (2). P. 97–100.
- Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of controversy / G. Bello, G. Paliani, M. G. Annetta [et al.] // Curr. Drug. Targets. 2009. Vol. 10 (8). P. 778–787.
- Thyroid hormone analogs for treatment of hypercholesterolemia and heart failure: past, present and future prospects / E. Morkin, P. Ladenson, S. Goldman [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. 2004. Vol. 37. P. 1137–1146.
- Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Moruzzi, E. Doria, P. G. Agostoni [et al.] // Amer. J. Med. 1996. Vol. 101. P. 461–467.
- Coletta A. P., Clark A. L., Cleland J. G. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHENA // Eur. J. Heart Fail. 2009. Vol. 11 (2). P. 214–219.
- Atrial fibrillation and the thyroid / P. S. C. Wong [et al.] // Heart. 1997. Vol. 78. P. 623–624.
- Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure / M. Fontana, C. Passino, R. Poletti [et al.] // Int. J. Cardiol. 2010. P. 347–351.
- High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation / R. B. Tang [et al.] // Circ. J. 2010. Vol. 74 (7). P. 1316–1321.
- Майскова Е. А. Особенности структурных изменений щитовидной железы у больных ИБС при наличии фибрилляции предсердий / Е. А. Майскова, Ю. Г. Шварц // Настоящее и будущее кардиологии: матер. Второго съезда кардиологов Приволжского федерального округа. Саратов, 2008. С. 188.

40. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 256 с.
41. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction / L. Kessler, A. Nedeltcheva, J. Imperial, P. D. Penev // *Sleep*. 2010. Vol. 33 (8). P. 1115–1118.
42. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels / W. Russell [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. P. 124–132.
43. Милку Ш. М., Николау Г. И. Связь гормональных циркадных биоритмов с возрастом // *Эндокринология сегодня*. 1982. Т. 227. 246 с.
44. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans / G. Mazzoccoli [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2011. Vol. 25 (2). P. 249–257.
45. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: руководство. СПб.: Питер, 2006. 365 с.
46. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J. P. Walsh, A. P. Bremner, M. K. Bulsara [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.
47. Случай влияния тиреоидных гормонов на возможность купирования пароксизма фибрилляции-трепетания предсердий / Ф. К. Рахматулло, А. М. Бибарсова, Л. А. Бондаренко [и др.] // *Вестник аритмологии (ВА)*. 2001. № 23. С. 69–70.
48. Изменение гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической дисфункции щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий / Ю. Б. Беляева, С. В. Прохорова, С. А. Пчелинцева [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. XVII, № 1. С. 16–17.
- Translit**
1. Bolezni witovidnoj zhelezy / pod red. L. I. Bravermann. M., 2000. S. 1–32.
2. Cherem H. J. The euthyroid sick syndrome / H. J. Cherem, H. H. Nellen, F. G. Barabejski [et al.] // *Arch. Med. Res.* 1992. Vol. 23. P. 143–147.
3. Maldonado L. S. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? / L. S. Maldonado, G. H. Murata, J. M. Hershman, G. D. Braunstein // *H-Thyroid*. 1992. Vol. 2. P. 119–120.
4. Trombozy i antitromboticheskaia terapija pri aritmijah. 2-e izd., ispr. i dop. / D. A. Zatejwikov [dr.]. M.: Praktika, 2011. 296 s.
5. Diagnostika i lechenie narushenij ritma serdca: obwie principy: ucheb. posobie / N. A. Novikova, M. Ju. Giljarov, M. G. Poltavskaja, A. L. Syrkin. Minsk: Izd-vo OOO «Belprint», 2006. 104 s.
6. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 946–952.
7. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / S. S. Chugh [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. P. 371–378.
8. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery) / A. J. Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* 2010. P. 1–61.
9. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104. P. 1534–1539.
10. Klinicheskaja jendokrinolorija: ruk-vo. 3-e izd. / pod red. N. T. Starkovoj. SPb.: Piter, 2002. 576 s.
11. Jettinger O. A. Diagnostika i lechenie porazhenija serdca pri tireotoksikoze // *Atmosfera: Novosti kardiologii*. 2009. № 2. S. 14–20
12. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia / G. W. Kaminski, K. Makowski, D. Michalkiewicz [et al.] // *Thyroid*. 2012. Vol. 234 (1). P. 125–130.
13. Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data / S. Vinzio [et al.] // *Presse Med.* 2005. Vol. 34. P. 1153–1160.
14. Hyperthyroidism and the Heart / Ch. Panagolis [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* 2008. Vol. 49. R. 169–170.
15. Zaharenko R. V. Klinicheskie aspekty zabojevanij witovidnoj zhelezy u pacientov s kardialnoju patologiej // *Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2010. T. 3. S. 18–22.
16. Diez J. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management // *Gerontology*. 2003. Vol. 49. P. 316–323.
17. Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman, D. W. Cope, A. D. Senseney [et al.] // *South Med. J.* 2005. Vol. 98. P. 543–549.
18. Danzi S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // *Endo-crinol.* 2004. Vol. 29 (3). P. 139–150.
19. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardi-vascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients / F. Chiche [et al.] // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 203 (1). P. 269–276.
20. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132 (4). P. 270–278.
21. Funkcionalnoe sostojanie witovidnoj zhelezy i vyrazhennost koronarnogo ateroskleroza u bolnyh ishemicheskoj bolezniu serdca / A. R. Volkova, O. A. Berkovich, E. V. Shlijahto [i dr.] // *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. 2010. T. 3, vyp. 2. S. 13–16.
22. Makusheva M. V., Kileinikov D. V. Arrhythmia and vegetative imbalance in hypothyroidism patients. 2008. Vol. 80 (10). P. 34–36.
23. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158 (1). P. 85–90.
24. Moolman J. A. Thyroid hormone and the heart // *Cardiovasc. J. S.-Afr.* 2002. Vol. 13 (4). P. 159–163.
25. Khandelwal D., Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. 2012. Vol. 72 (1). P. 17–33.
26. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pingitore, P. Landi [et al.] // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 708–713.
27. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study / J. V. Parle, P. Maisonneuve, M. S. Sheppard [et al.] // *Lancet*. 2001. Vol. 358. P. 861–865.
28. Troshina E. A., Abdulhabirova F. M. Sindrom jeitireoidnoj patologii (Euthyroid sick syndrome) // *Probl. jendokrinol.* 2001. T. 47, № 6. S. 34–36.
29. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of the Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Soloh, G. Filippatos [et al.] // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29 (19). P. 2388–2442
30. Mann D. L. Mechanism and model in heart failure // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 999–1008.
31. Pingitore A., Iervasi G. Thyroid (Dys) Function in Heart Failure: Is it a Potential Target for Medical Treatment? // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2005. Vol. 1 (2). P. 97–100.
32. Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of controversy / G. Bello, G. Paliani, M. G. Annetta [et al.] // *Curr. Drug. Targets*. 2009. Vol. 10 (8). P. 778–787.
33. Thyroid hormone analogs for treatment of hypercholesterolemia and heart failure: past, present and future prospects / E. Morkin, P. Ladenson, S. Goldman [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004. Vol. 37. P. 1137–1146.
34. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Moruzzi, E. Doria, P. G. Agostoni [et al.] // *Amer. J. Med.* 1996. Vol. 101. P. 461–467.
35. Coletta A. P., Clark A. L., Cleland J. G. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHERNA // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11 (2). P. 214–219.
36. Atrial fibrillation and the thyroid / P. S. C. Wong [et al.] // *Heart*. 1997. Vol. 78. P. 623–624.
37. Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure / M. Fontana, C. Passino, R. Poletti [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2010. P. 347–351.
38. High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation / R. B. Tang [et al.] // *Circ. J.* 2010. Vol. 74 (7). P. 1316–1321.

39. Majskova E.A. Osobennosti strukturnyh izmenenij witovidnoj zhelezy u bolnyh IBS pri nalichii fibrilljacji predserdij / E.A. Majskova, Ju.G. Shvarc // Nastojajee i buduшее kardiologii: mater. Vtorogo s#ezda kardiologov Privolzhskogo federal'nogo okruga. Saratov, 2008. S. 188.

40. Dedov I.I., Dedov V.I. Bioritmy gormonov. M.: Medicina, 1992. 256 s.

41. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction / L. Kessler, A. Nedeltcheva, J. Imperial, P.D. Penev // Sleep. 2010. Vol. 33 (8). P. 1115–1118.

42. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels / W. Russell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. P. 124–132.

43. Milku Sh.M., Nikolau G.I. Svjaz» gormonalnyh cirkadnyh bioritmov s vozrastom // Jendokrinologija segodnja. 1982. T. 227. 246 s.

44. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans / G. Mazzocchi [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2011. Vol. 25 (2). P. 249–257.

45. Valdina E.A. Zabolevanija witovidnoj zhelezy: ruk-vo. SPb.: Piter, 2006. 365 s.

46. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J. P. Walsh, A. P. Bremner, M. K. Bulsara [et al.] // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.

47. Sluchaj vlijanija tireoidnyh gormonov na vozmozhnost» kupirovanija paroksizma fibrilljacji-trepetanija predserdij / F.K. Rahmatullo, A.M. Bibarsova, L.A. Bondarenko [i dr.] // Vestnik aritmologii (VA). 2001. № 23. S. 69–70.

48. Izmenenie gemodinamicheskikh i jelektrofiziologicheskikh pokazatelej serdca pod vlijaniem subklinicheskoj disfunkcii witovidnoj zhelezy u bolnyh IBS s pa-roksizmami fibrilljacji predserdij / Ju.B. Beljaeva, S. V. Prohorova, S. A. Pchelinceva [i dr.] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010. T. HVII, № 1. S. 16–17.

УДК 616–074/078:575.174.015.3 (045)

Оригинальная статья

### АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6 И CYP2C9, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ ЦИТОХРОМА P-450, СО СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**В.Б. Бородулин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра биохимии, профессор, доктор медицинских наук; **О.В. Шевченко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Е.Н. Бычков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и наркологии, кандидат медицинских наук; **А.Р. Киселев** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук; **О.В. Решетько** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **О.М. Посненкова** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **А.В. Саратцев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, отдел биомедицинских исследований, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **О.Э. Лосев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, отдел инновационной деятельности, интеллектуальной собственности и внедрения, начальник, кандидат медицинских наук.

### ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF CYP2D6 AND CYP2C9 GENES ENCODING P-450 PROTEINS OF CYTOCHROME WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**V.B. Borodulin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Biochemistry, Professor, Doctor of Medical Science; **O.V. Shevchenko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E.N. Bychkov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Psychiatry and Narcology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A.R. Kiselev** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science; **O.V. Reshetko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **O.M. Posnenkova** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **A.V. Saratsev** — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, Department of Biomedical Research, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **O.E. Losev** — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Department of Innovation and Intellectual Property Introduction, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 31.10.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

**Бородулин В.Б., Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Киселев А.Р., Решетько О.В., Посненкова О.М., Саратцев А.В., Лосев О.Э.** Ассоциация полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C9, кодирующих белки цитохрома P-450, со степенью артериальной гипертензии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 933–937.

Полиморфизм генов семейства цитохрома P-450 CYP2, кодирующих белки цитохромов P-450, имеет важное значение для метаболизма гипотензивных препаратов. *Цель:* изучение ассоциаций носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и гена CYP2C9 со степенью АГ. *Материал и методы.* Исследованы образцы ДНК лейкоцитов крови 150 больных АГ без ассоциированных клинических состояний (56% женщин) в возрасте 20–59 лет. Для изучения полиморфизма генов использовался фармакогенетический биочип, разработанный в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Сравнение частот встречаемости признаков выполняли на основе критерия Хи-квадрат. *Результаты.* Выявлено, что гомозиготы по мутантным аллелям A1075C, C430T гена CYP2C9 и G1934A гена CYP2D6 достоверно чаще встречаются среди больных с III степенью АГ ( $p < 0,01$ ). *Заключение.* Исследования генов системы цитохрома P-450 имеют важное клиническое значение для рационализации фармакотерапии АГ. Повышенная частота встречаемости мутантных аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9 у больных с III степенью АГ требует особого внимания врача к проблеме эффективности и безопасности применения гипотензивных препаратов у данных пациентов.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, артериальная гипертензия, фармакогенетика, цитохром P-450, биочип.

**Borodulin V.B., Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Kiselev A.R., Reshetko O.V., Posnenkova O.M., Saratsev A.V., Losev O.E.** Association of polymorphism of CYP2D6 and CYP2C9 genes encoding P-450 proteins of cytochrome with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 933–937.

Gene polymorphisms of cytochrome P-450 CYP2 encoding proteins of cytochrome P-450 are essential for antihypertensive drugs metabolism. *Purpose:* We study the associations of functionally defective allele variants of CYP2D6 gene and CYP2C9 gene with the degree of arterial hypertension (AH). *Materials and methods:* Samples of DNA of leukocytes of blood of 150 patients with AH without the associated clinical conditions (56% of women) at the age of 20–59