

Рахматуллов Р. Ф., Кондратьева К. П., Шеина А. Е., Дементьева Р. Е., Рахматуллов Ф. К.
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ НАРУШЕНИИ БАЛАНСА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ МОРФОЛОГИИ У БЕСПОРОДНЫХ КРЫС

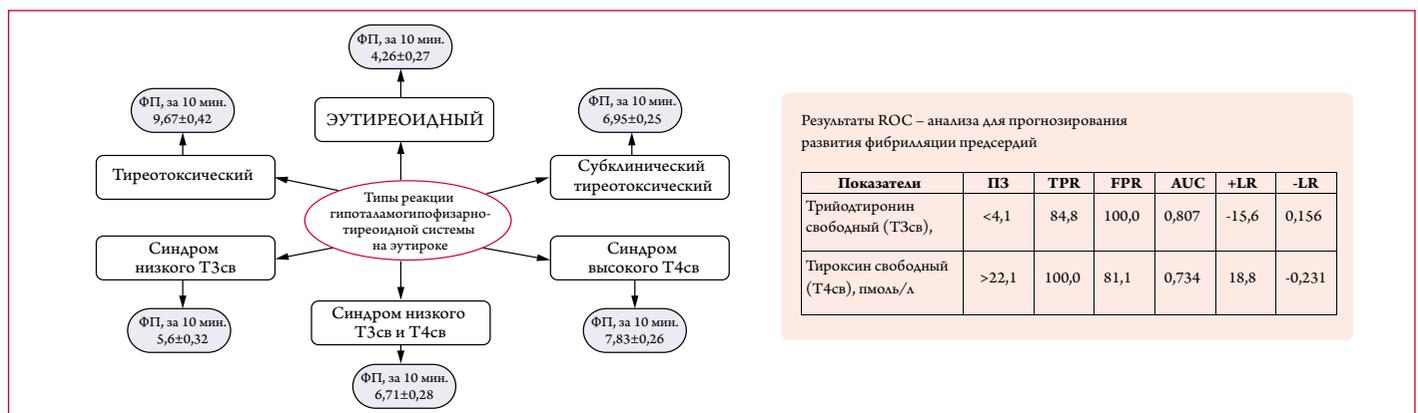
Цель	Провести анализ связи возникновения фибрилляции предсердий (ФП) с дисфункцией щитовидной железы, вызванной низким уровнем трийодтиронина свободного (ТЗсв), низким уровнем трийодтиронина свободного и тироксина свободного (ТЗсв и Т4св), а также высоким уровнем тироксина свободного (Т4св) при нормальных значениях тиреотропного гормона (ТТГ) в условиях эксперимента на беспородных крысах.
Материал и методы	В эксперименте на 146 беспородных крысах изучен патогенез возникновения ФП с низким уровнем ТЗсв, низким уровнем ТЗсв и Т4св и высоким уровнем Т4св. В ходе эксперимента через изменение уровня гормонов щитовидной железы проводилось моделирование гипотиреоза, эутиреоза и тиреотоксикоза с оценкой их влияния на ЭКГ-показатели и частоту ФП.
Результаты	Выявлены типы реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на введение L-тироксина в условиях экспериментального гипотиреоза у крыс. Установлена связь пароксизмов ФП с пороговыми значениями тиреоидных гормонов при низком уровне ТЗсв, низких уровнях ТЗсв и Т4св и высоком уровне Т4св при нормальных значениях ТТГ. Показано, что достижение эутиреоидного статуса не снижает количество пароксизмов ФП более чем на 70,0%.
Заключение	При ФП с низким уровнем ТЗсв, низким уровнем ТЗсв и Т4св и высоким уровнем Т4св необходима коррекция дозы L-тироксина.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; трийодтиронин; тироксин; L-тироксин; экспериментальные крысы
Для цитирования	Rakhmatullof R.F., Kondratieva K.P., Sheina A.E., Dementieva R.E., Rakhmatullof F.K. Changes of the Heart Rhythm in Imbalance of Thyroid Gland Hormones and its Morphology in Outbred Rats. <i>Kardiologija</i> . 2024;64(10):24–31. [Russian: Рахматуллов Р.Ф., Кондратьева К.П., Шеина А.Е., Дементьева Р.Е., Рахматуллов Ф.К. Изменения сердечного ритма при нарушении баланса гормонов щитовидной железы и ее морфологии у беспородных крыс. <i>Кардиология</i> . 2024;64(10):24–31].
Автор для переписки	Рахматуллов Руслан Фагимович. E-mail: capitalofgreat@icloud.com

Введение

В последние годы проведено много экспериментальных и клинических исследований, убедительно доказавших возникновение фибрилляции предсердий (ФП)

при дисфункции щитовидной железы [1, 2]. Выделены клинические варианты нарушения функции щитовидной железы, при которых возникает фибрилляция предсердий [3, 4]. В то же время в литературе имеются еди-

Центральная иллюстрация. Изменения сердечного ритма при нарушении баланса гормонов щитовидной железы и ее морфологии у беспородных крыс



ФП – фибрилляция предсердий; Т4св – тироксин свободный; ТЗсв – трийодтиронин свободный; ТТГ – тиреотропный гормон; ПЗ – пороговое значение, TPR – чувствительность, FPR – специфичность, AUC – площадь под кривой ошибок, +LR – отношение правдоподобия положительного теста, -LR – отношение правдоподобия отрицательного теста.

нические сведения о патогенезе возникновения ФП с дисбалансом тиреоидных гормонов [5, 6]. В связи с этим представляет интерес изучение механизмов возникновения ФП при низком уровне трийодтиронина, низком уровне трийодтиронина и тироксина, высоком уровне тироксина в экспериментальных условиях [7, 8].

Цель исследования

Целью настоящей работы явился анализ связи возникновения ФП с дисфункцией щитовидной железы, вызванной низким уровнем трийодтиронина свободного (Т3св), низким уровнем трийодтиронина свободного и тироксина свободного (Т3св и Т4св), а также высоким уровнем тироксина свободного (Т4св) при нормальных значениях тиреотропного гормона (ТТГ) в условиях эксперимента у беспородных крыс.

Материал и методы

Для выявления предикторов возникновения ФП на фоне тиреоидной дисфункции проводилось двухэтапное экспериментальное исследование на 146 беспородных крысах (50 самцов и 96 самок) с массой 180–200 г. На первом этапе проводилось моделирование гипотиреоза, на втором этапе – восстановление эутиреоза.

На всех этапах крысы содержались в клетках с опилкой из древесной подстилки при температуре 18–20°C, при освещенности от 5 до 20 ч и относительной влажности 60–70%. Все животные имели доступ к пище и воде.

Методы исследования беспородных крыс включали определение уровня ТТГ, Т4св, Т3св, регистрацию электрокардиограммы сердца (ЭКГ), морфометрию щитовидной железы.

Исследование уровня тиреоидных гормонов проводилось с использованием наборов реагентов «Тироид ИФА-ТТГ», «ТироидИФА-тироксин», «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-свободный Т4», «ТироидИФА-свободный Т3» («Алкор-Био», Россия).

Регистрация ЭКГ проводилась на аппарате «Поли-Спектр» в течение $9,5 \pm 1,8$ мин. Количество экстрасистол (ЭС) и пароксизмов ФП оценивали за 10 минут. Пароксизм ФП считали устойчивым при его продолжительности более 30 сек.

Животных наркотизировали смесью тилетамина, золепеама и клисазина. Оценка морфометрических показателей щитовидной железы у крыс проводилась до моделирования экспериментального гипотиреоза методом тонкоигольной биопсии.

Моделирование экспериментального гипотиреоза проводилось тиамазолом в разовой дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3 недель под контролем уровня

тиреоидных гормонов. Исходно уровень ТТГ составлял $1,8 \pm 0,08$ мЕД/л, Т3св – $4,5 \pm 0,09$ пмоль/л, Т4св – $17,7 \pm 0,36$ пмоль/л, а при достижении экспериментального гипотиреоза – $9,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), $0,05 \pm 0,001$ ($p < 0,001$), $0,0271 \pm 0,0006$ ($p < 0,001$), соответственно.

Восстановление эутиреоидного статуса у крыс с экспериментальным гипотиреозом проводилось L-тироксинном в дозе 1,5 мкг/кг в течение 3 недель под контролем уровня тиреоидных гормонов.

Статистический анализ

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office 2013 (Microsoft, США) и StatSoft Statistica 13 (Dell, США). Для характеристики количественных переменных применяли среднее арифметическое значение \pm стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Для описания распределения, отличного от нормального, использовали медиану и интерквартильный интервал. Для проверки выборок на нормальное распределение использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения зависимых выборок применяли U-критерий Уилкоксона. Для установления зависимости между переменными проводился корреляционный анализ. С целью выявления независимых предикторов рецидивирования ФП использовали многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей использовали ROC-анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности.

Уровень статистической значимости для всех видов анализа принимали $p < 0,05$. При сравнении групп производилась поправка на множественные сравнения по Бонферрони ($\alpha = 0,0167$).

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания (Хельсинкская декларация, 2000; ГОСТ 33044–2014; Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств).

Проведение экспериментального исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ООО «ЦДКИ», протокол заседания № 8–23 от 11.09.2023.

Результаты

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проводилось моделирование гипотиреоза тиам-

Таблица 1. Типы реакций гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы

Показатели	1-й тип	2-й тип	3-й тип	4-й тип	5-й тип	6-й тип
Количество, n (%)	42 (28,8)	15 (10,3)	22 (15,1)	20 (13,7)	24 (16,4)	23 (15,8)
ТТГ, мЕД/л	1,88 [0,24; 3,39]	0,023 [0,003; 0,035]	0,022 [0,0024; 0,0416]	2,16 [0,31; 4,1]	1,76 [0,43; 3,2]	1,78 [0,42; 3,45]
Т4св, пмоль/л	17,3 [10,9; 25,7]	56,7 [32,9; 75,8]	18,9 [10,7; 25,7]	18,9 [10,82; 25,33]	9,1 [8,5; 9,79]	23,62 [22,91; 24,47]
Т3св, пмоль/л	4,47 [2,64; 6,36]	12,4 [7,38; 18,42]	4,4 [2,48; 6,24]	2,3 [1,81; 2,88]	2,44 [2,03; 2,87]	4,7 [3,11; 6,56]

Данные представлены в виде числа пациентов – n (%), медианы и интерквартильного размаха – Me [25%;75%]; ТТГ – тиреотропный гормон; Т4св – тироксин свободный; Т3св – трийодтиронин свободный.

Таблица 2. Сравнительная оценка ЭКГ исходной и ЭКГ при 4-м, 5-м и 6-м типе ответа гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на L-тироксин при экспериментальном гипотиреозе у беспородных крыс

Показатели	Исходно (n=20)	4-й тип (n=20)	Исходно (n=24)	5-й тип (n=24)	Исходно (n=23)	6-й тип (n=23)
ЧСС, мин	509,9±12,9	471,8±7,85*	450,7±10,4	497,1±7,69*	493,7±12,5	528,0±5,82*
P, мс	27,1±1,41	34,3±1,82**	27,4±1,41	31,9±1,52*	29,5±1,66	34,96±1,77*
PQ, мс	41,3±1,37	47,6±1,76**	43,6±1,35	49,42±1,23**	49,3±1,37	46,43±1,42
QRS, мс	41,9±0,86	41,4±0,55	40,8±0,79	39,6±0,69	42,35±0,76	41,1±0,44
R, мВ	0,19±0,006	0,18±0,007	0,19±0,0062	0,19±0,0071	0,18±0,0041	0,19±0,0038
QT, мс	79,1±0,81	83,8±0,86**	81,2±0,89	83,2±0,85	80,2±0,83	81,3±0,68
ЭС, за 10 мин	15,0±0,45	18,9±0,72***	15,2±0,43	19,3±0,62***	15,2±0,38	22,7±0,42***
Количество ПФП, за 10 мин	3,45±0,29	5,6±0,32**	4,13±0,34	6,71±0,28***	3,4±0,22	7,83±0,26***
Время ФП, с	13,3±0,39	17,2±0,61***	12,6±0,41	19,2±0,69***	12,4±0,38	26,3±0,46***

Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка средней (M±m), * – достоверность различия p<0,05, ** – достоверность различия p<0,01, *** – достоверность различия p<0,001; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭС – экстрасистолы; ФП – фибрилляция предсердий.

золем в дозе 2,5 мг на 100 г массы тела в течение трех недель под контролем уровня тиреоидных гормонов.

На втором этапе проводилось восстановление эутиреоидного статуса L-тироксин в дозе 1,5 мкг/кг в течение трех недель под контролем уровня тиреоидных гормонов.

Через 3 недели терапии эутироксом в дозе 1,5 мкг/кг возникли 6 типов реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Типы реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы пронумеровали как 1-й, 2-й и 3-й, а также с учетом критериальных показателей эутиреоза, тиреотоксикоза и субклинического тиреотоксикоза – эутиреоидный, тиреотоксический и субклинический тиреотоксический.

4-й, 5-й и 6-й типы реакции обозначены как синдромы с учетом динамики тиреоидных гормонов – синдром низкого Т3св, синдром низкого Т3св и Т4св, синдром высокого Т4св, соответственно.

Типы реакций гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы представлены в таблице 1. Сравнительная оценка ЭКГ исходной и при 4-м, 5-м, 6-м типе ответа гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на L-тироксин при экспериментальном гипотиреозе представлена в таблице 2.

Как видно из полученных результатов (табл. 2), 4-й тип реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на L-тироксин характеризовался уменьшением ЧСС (p<0,05), замедлением межпредсердной и атриовентрикулярной проводимости (p<0,01), удлинением интервала QT (p<0,01), увеличением количества экстрасистолы и продолжительности пароксизмов ФП (p<0,001).

Аналогичная тенденция сохранялась и при 5-м типе. Происходило снижение ЧСС (p<0,05), увеличение времени внутрипредсердной (p<0,001) атриовентрикулярной (p<0,01) проводимости, увеличение числа экстрасистолы и продолжительности пароксизмов ФП (p<0,001) по сравнению с исходными данными (p<0,05).

При 6-м типе (табл. 2) ответа гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на L-тироксин выявлено увеличение ЧСС (p<0,05), замедление межпредсердной проводимости, увеличение количества экстрасистолы и продолжительности ФП (p<0,001).

Следующим этапом исследования было титрование дозы L-тироксина. При 1-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы скорректированная доза L-тироксина составила 1,5 мкг/кг, при 2-м –

Таблица 3. Типы реакций гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на фоне корригированных доз L-тироксина

Показатели	1-й тип	2-й тип	3-й тип	4-й тип	5-й тип	6-й тип
Количество, n (%)	42 (28,8)	15 (10,3)	22 (15,1)	20 (13,7)	24 (16,4)	23 (15,8)
ТТГ, мЕД/л	1,88 [0,24; 3,39]	2,15 [0,25; 3,4]	1,57 [0,24; 3,39]	1,82 [0,31; 3,47]	1,76 [0,25; 3,39]	17,4 [0,25; 3,52]
Т4св, пмоль/л	17,3 [10,9; 25,7]	19,1 [10,82; 26,74]	18,3 [10,7; 25,7]	17,5 [10,8; 25,3]	18,9 [10,68; 25,78]	16,5 [10,9; 25,5]
Т3св, пмоль/л	4,47 [2,64; 6,36]	4,16 [2,71; 6,42]	4,2 [2,48; 6,24]	4,72 [2,7; 6,48]	4,42 [2,58; 6,27]	4,27 [2,47; 6,38]

Данные представлены в виде числа пациентов – n (%), медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%;75%]; ТТГ – тиреотропный гормон; Т4св – тироксин свободный; Т3св – трийодтиронин свободный.

Таблица 4. Сравнительная оценка ЭКГ исходной и ЭКГ при 4-м, 5-м, 6-м типе ответов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при экспериментальном гипотиреозе, корригированным L-тироксинам

Показатели	Исход (n=20)	4-й тип (n=20)	Исход (n=24)	5-й тип (n=24)	Исход (n=23)	6-й тип (n=23)
ЧСС, мин	509,9±12,9	479,3±11,4	476,9±11,4	497,5±6,76	493,7±12,5	482,0±12,0
P, мс	27,1±1,41	29,5±1,72	28,5±1,68	32,7±1,5	29,5±1,66	25,5±1,33
PQ, мс	41,3±1,37	43,4±1,46	43,6±1,35	43,9±1,42	49,3±1,37	45,5±1,54
QRS, мс	41,9±0,86	41,1±0,65	40,8±0,79	40,4±0,81	42,35±0,76	39,8±0,59
R, мВ	0,19±0,006	0,18±0,007	0,19±0,0056	0,18±0,0062	0,18±0,0041	0,19±0,0036
QT, мс	79,1±0,81	74,7±0,51**	81,2±0,89	77,0±0,78***	80,2±0,83	73,6±0,72*
ЭС, за 10 мин	15,0±0,45	5,9±0,32***	15,2±0,43	5,71±0,24***	15,8±0,38	6,04±0,40***
ФП, за 10 мин	3,45±0,29	2,7±0,27	4,13±0,34	2,1±0,17***	3,7±0,22	2,57±0,11***
Время ФП, с	13,3±0,39	4,1±0,28***	12,6±0,41	5,17±0,18***	12,4±0,38	5,4±0,31***
ЭС, в %	–	60,3	–	61,9	–	60,3
ФП, в %	–	23,2	–	49,5	–	24,5
Время ФП, в %	–	69,2	–	58,9	–	56,2

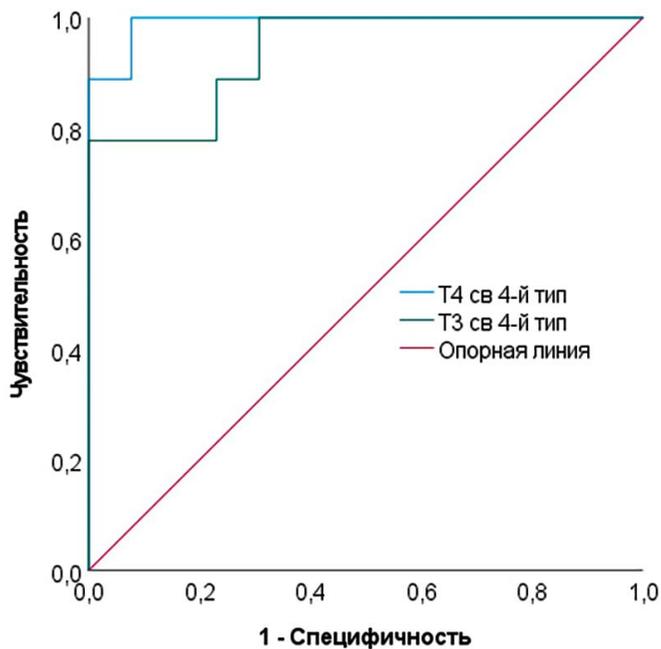
Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка средней (M±m), * – достоверность различия p<0,05, ** – достоверность различия p<0,01, *** – достоверность различия p<0,001. ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭС – экстрасистолы, ФП – фибрилляция предсердий. Процент экстрасистолии, количества и продолжительности фибрилляции предсердий рассчитывали от исходного значения.

Таблица 5. Сравнительная оценка морфометрических показателей щитовидной железы у беспородных крыс 1-го типа с 4-м, 5-м и 6-м

Показатель	1-й тип (n=42)	4-й тип (n=20)	5-й тип (n=24)	6-й тип (n=23)
	1	4	5	6
Относительная площадь щитовидной железы, %	66,4±1,3	75,3±2,04***	83,9±2,2***	63,0±1,9*
Площадь фолликула, мкм ²	2854,7±75,5	3251,2±133,1***	3537,3±112,5***	268,8±90,9***
Площадь коллоида, мкм ²	1331,5±68,9	1495,8±124,4***	1632,0±92,4***	1251,9±87,8***
Площадь фолликулярного эпителия, мкм ²	1619,1±72,8	1838,4±126,3***	2052,5±128,8***	1623,2±95,5
Внешний диаметр фолликула, мкм	57,6±1,11	61,9±1,6*	66,5±1,9***	55,9±1,52
Внутренний диаметр фолликула, мкм	36,8±1,22	39,3±1,8	45,6±1,5***	34,9±1,6
Высота тиреоцитов, мкм	11,5±0,35	13,1±0,49	13,4±0,53	10,8±0,41
Фолликулярно-коллоидный индекс	1,3±0,076	1,1±0,049	1,02±0,076	1,31±0,085
Индекс накопления коллоида	1,5±0,11	1,4±0,17	1,8±0,18	1,5±0,16
Количество тиреоцитов в фолликуле, шт.	22,5±0,58	23,5±0,82	27,0±0,80	21,0±0,68
Относительная площадь соединительной ткани, %	30,3±1,22	33,1±1,79	35,7±2,16**	29,7±1,6
Стромально-паренхиматозный индекс	0,43±0,021	0,46±0,040	0,48±0,034	0,37±0,031
Ширина междольковой прослойки соединительной ткани, мкм	27,4±0,69	29,5±1,25	31,3±1,23**	25,8±0,79
Ширина междольковой прослойки соединительной ткани, мкм	11,4±0,45	11,3±0,72	14,3±0,69**	10,7±0,65
Ширина межфолликулярной прослойки соединительной ткани, мкм	2,16±0,047	2,62±0,076	2,67±0,0753	2,19±0,068

Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка средней (M±m), * – достоверность различия p<0,05, ** – достоверность различия p<0,01, *** – достоверность различия p<0,001. 4-й, 5-й, 6-й типы сравнивали с 1-м.

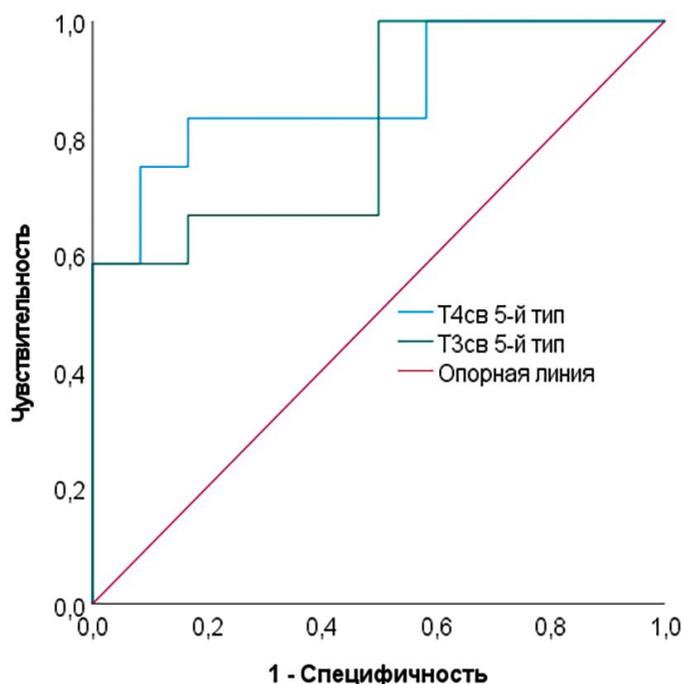
Рисунок 1. Способность уровня Т4св и Т3св прогнозировать фибрилляцию предсердий при 4-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы



0,75 мкг/кг, 3-м – 1,0 мкг/кг, 4-м – 1,75 мкг/кг, 5-м – 2,0 мкг/кг, 6-м – 1,25 мкг/кг. Результаты представлены в таблице 3.

Из полученных данных видно, что на фоне корригированных доз L-тироксина формируется гормональный эутиреоз и достоверных различий с исходным уровнем ТТГ, Т3св, Т4св не было выявлено ($p > 0,05$).

Рисунок 2. Способность уровня Т4св и Т3св прогнозировать фибрилляцию предсердий при 5-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы



В табл. 4 представлена сравнительная оценка ЭКГ показателей в исходе и при 4-м, 5-м, 6-м типах ответов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у крыс при экспериментальном гипотиреозе на фоне корригированных доз L-тироксина.

Из полученных данных очевидно, что на фоне коррекции дозы L-тироксина происходит восстановление эутиреоидного статуса, нормализация ЭКГ – показателей и достоверное ($p < 0,05$) снижение количества экстрасистол и фибрилляции предсердий и их продолжительности. В то же время восстановление эутиреоидного статуса не сопровождалось уменьшением количества и продолжительности экстрасистолии и пароксизмов ФП более чем на 70,0%. Полученные результаты подтверждают данные литературы и клинические наблюдения, что у больных с ФП при тиреотоксикозе восстановление эутиреоза не сопровождается восстановлением синусового ритма [2, 3].

В табл. 5 представлена сравнительная оценка морфометрических показателей щитовидной железы у крыс с 1-м, 4-м, 5-м, 6-м типами реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на L-тироксин.

Как видно из табл. 5, относительная площадь щитовидной железы, по сравнению с 1-м типом, при 4-м и 5-м типах была больше на 11,8% ($p < 0,001$) и 20,9% ($p < 0,001$), а при 6-м типе была меньше на 5,2% ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция выявлена с площадью фолликула и площадью коллоида, которые при 4-м и 5-м типах были больше на 12,2% ($p < 0,001$), 10,6% ($p < 0,001$) и 19,3% ($p < 0,001$), 18,0% ($p < 0,001$), а при 6-м типе – меньше на 5,8% ($p < 0,01$) и 6,8% ($p < 0,001$), соответственно.

Площадь фолликулярного эпителия и внешний диаметр фолликула были больше лишь при 4-м и 5-м типах на 11,9% ($p < 0,001$), 6,9% ($p < 0,05$) и 21,1% ($p < 0,001$), 13,4% ($p < 0,001$), соответственно.

Внутренний диаметр фолликула, относительная площадь соединительной ткани, ширина междолевой прослойки соединительной ткани были больше только при 5-м типе на 19,3% ($p < 0,001$), 15,1% ($p < 0,01$) и 20,3% ($p < 0,001$), соответственно.

В табл. 6 представлены результаты оценки корреляционной связи количества и продолжительности экстрасистолии и пароксизмов ФП с 4-м, 5-м и 6-м типами реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при экспериментальном гипотиреозе, корригированным L-тироксином.

Данные табл. 6 показывают, что между количеством и продолжительностью приступов ФП и тиреоидными гормонами 4-го и 5-го типов имеется сильная обратная корреляционная связь ($p < 0,001$), а 6-го типа – прямая ($p < 0,001$).

Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 7. В результате множественного регрессионного анализа установлено (табл. 7), что коэффициент множественной корреляции $R=0,977$ свидетельствует о тесной связи частоты пароксизмов ФП с тиреоидными гормонами. Коэффициент детерминации $R^2 = 0,946 \approx 94,6$ показывает долю в вариации частоты пароксизмов ФП обусловленным действием тиреоидных гормонов. Значение критерия Фишера – $F=106,9$ и уровень значимости $p = 0,0000002$ подтверждают адекватность регрессионной модели. Значение бета коэффициента $T3_{св} = -1,073$ и уровень значимости $p=0,02072$ свидетельствуют о ведущей роли трийодтиронина в возникновении ФП.

Для оценки порогового значения $T3_{св}$ и $T4_{св}$ при ФП был проведен ROC-анализ (рис. 1, 2, 3).

Результаты ROC-анализа при 4-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы представлены на рисунке 1. Выявлено, что у крыс с 4-м типом реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис. 1) при уровне $T4_{св}$ более $19,2$ пмоль/л, со значением чувствительности $88,9\%$ и специфичности $100,0\%$ прогнозирует возникновение или учащение пароксизмов ФП ($AUC=0,991$ (95% ДИ $0,964-1,0$), $p<0,05$). Пороговое значение $T3_{св}$ было более $2,2$ пмоль/л с чувствительностью $88,9\%$ и специфичностью $76,9\%$ ($AUC=0,940$ (95% ДИ $0,844-1,0$), $p<0,05$).

Результаты ROC-анализа при 5-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы представлены на рис. 2. Установлено, что у животных с 5-м типом реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис. 2) при уровне $T4_{св}$ более $9,5$ пмоль/л, со значением чувствительности $83,3\%$ и специфичности $58,3\%$ прогнозирует возникновение или учащение пароксизмов ФП ($AUC=0,875$ (95% ДИ $0,732-1,0$), $p<0,05$). Пороговое значение $T3_{св}$ более $2,5$ пмоль/л с чувствительностью $66,7\%$ и специфичностью $83,3\%$ ($AUC=0,819$ (95% ДИ $0,648-0,991$), $p<0,05$).

Результаты ROC-анализа при 6-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы представлены на рисунке 3. У крыс с 6-м типом реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис. 3) пороговое значение $T4_{св}$ более $25,2$ пмоль/л с чувствительностью $81,8\%$ и специфичностью $64,3\%$ ($AUC=0,844$ (95% ДИ $0,672-1,0$), $p<0,05$), $T3_{св}$ – более $4,7$ пмоль/л с чувствительностью $90,9\%$ и специфичностью $100,0\%$ ($AUC=0,929$ (95% ДИ $0,792-1,0$), $p<0,05$).

Обсуждение

В предыдущих исследованиях была установлена связь ФП с тиреотоксикозом и субклиническим ти-

Таблица 6. Корреляционная связь между фибрилляцией предсердий и тиреоидными гормонами

Тип	ТГ	ЭС, в мин	ФП, в мин	Время ФП, с
4-й	$T3_{св}$ (↓)	$r = -0,8728$, $p < 0,001$	$r = -0,9243$, $p < 0,001$	$r = -0,7957$, $p < 0,001$
5-й	$T4_{св}$ (↓)	$r = -0,9214$, $p < 0,001$	$r = -0,9440$, $p < 0,001$	$r = -0,8546$, $p < 0,001$
5-й	$T3_{св}$ (↓)	$r = -0,9801$, $p < 0,001$	$r = -0,9743$, $p < 0,001$	$r = -0,9595$, $p < 0,001$
6-й	$T4_{св}$ (↑)	$r = 0,9844$, $p < 0,001$	$r = 0,9565$, $p < 0,001$	$r = 0,9706$, $p < 0,001$

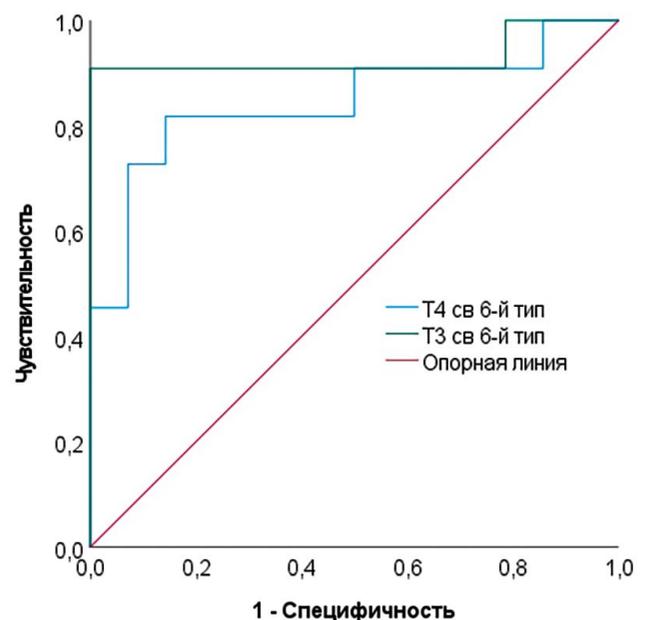
ТГ – тиреоидные гормоны; $T4_{св}$ – тироксин свободный; $T3_{св}$ – трийодтиронин свободный; ЭС – экстрасистолия; ФП – фибрилляция предсердий. Уровень тиреоидных гормонов оценивался после коррекции доз L-тироксина.

Таблица 7. Результаты множественной регрессии фибрилляции предсердий с показателями тиреоидных гормонов

Показатель	β	t	p
Зависимая переменная	–	Число	ФП
Коэффициент множественной корреляции (R)	–	0,977	–
Коэффициент детерминации (R^2)	–	0,946	–
Значение критерия Фишера (F)	–	106,9	$p = 0,0000002$
$T4_{св}$ при 6-м типе	-0,2294	-0,6	$p = 0,5469$
$T4_{св}$ при 5-м типе	0,1089	0,4	$p = 0,7275$
$T3_{св}$ при 5-м типе	-1,0713	-2,5	$p = 0,0207$
$T3_{св}$ при 4-м типе	-0,2484	-0,8	$p = 0,3923$

ФП – фибрилляция предсердий; $T4_{св}$ – тироксин свободный; $T3_{св}$ – трийодтиронин свободный.

Рисунок 3. Способность уровня $T4_{св}$ и $T3_{св}$ прогнозировать фибрилляцию предсердий при 6-м типе реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы



реотоксикозом. Был разработан алгоритм тиреостатической и антиаритмической терапии у больных с субклиническими нарушениями щитовидной железы [9]. В то же время остается мало изученным механизм возникновения и профилактики ФП при синдромах низкого ТЗсв, низкого ТЗсв и Т4св, высокого Т4св. Остаются практически неизученными вопросы ЭКГ предикторов возникновения ФП, а также связь ФП с морфологией щитовидной железы. Не проводилась оценка плотности α - и β -рецепторов на мембранах кардиомиоцитов на фоне изменения уровня тиреоидных гормонов. Также не проводилась оценка связи между плотностью этих рецепторов и электрофизиологическими показателями сердца.

На основании полученных данных совершенно очевидно обратная связь между гормонопродуцирующей функцией и структурными изменениями щитовидной железы. Видимо, 4-й тип реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, дефицит ТЗсв сопровождается увеличением относительной площади щитовидной железы, площади фолликулов, площади коллоида, площади фолликулярного эпителия и внешнего диаметра фолликулов. При 6-м типе реакции избыток Т4св сопровождается уменьшением относительной площади щитовидной железы, площади фолликулов, площади коллоида, площади фолликулярного эпителия и внешнего диаметра фолликула. Особый интерес представляет 5-й тип реакции, когда при одновременном дефиците ТЗсв и Т4св происходит не только увеличение относительной площади щитовидной железы, площади фолликулов, площади коллоида, площади фолликулярного эпителия и внутреннего и внешнего диаметра фолликулов, но и увеличение относительной площади соединительной ткани и ширины межфолликулярных прослоек. Однако следует отметить, что в связи с различными мнениями как отечественных, так и зарубежных авторов, возникает необходимость в дальнейших исследованиях влияния дисбаланса гормонов, в том числе и щитовидной железы на механизмы нарушения сердечного ритма [10–12].

Заключение

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных на крысах нам представляется следующая схема развития фибрилляции предсердий

при низком уровне трийодтиронина, низком уровне трийодтиронина и тироксина, высоком уровне тироксина. Морфологическое разнообразие щитовидной железы является пусковым механизмом нарушения соотношения между тироксином и трийодтиронином, что приводит к формированию синдрома низкого уровня трийодтиронина, низкого уровня трийодтиронина и тироксина, высокого уровня тироксина. Дисбаланс тиреоидных гормонов является фактором дисперсии рефрактерных периодов в предсердиях, формирования микро-реентри и фибрилляции предсердий.

Выводы

1. В условиях экспериментального гипотиреоза у крыс установлены шесть типов реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на L-тироксин в дозе 1,5 мкг/кг. С учетом уровня тиреоидных гормонов типы реакции разделены на эутиреоидный (первый), тиреотоксический (второй) и субклинический тиреотоксический (третий). Четвертый тип характеризовался низким уровнем ТЗсв, пятый тип – низким ТЗсв и Т4св, шестой тип – высоким уровнем Т4св при нормальных значениях уровня ТТГ.
2. Установлена связь пароксизмов ФП с пороговыми значениями уровней тиреоидных гормонов при четвертом, пятом и шестом типах реакции. При четвертом типе реакции пороговое значение Т4св составило более 19,2 пмоль/л (AUC=0,991), ТЗсв более 2,2 пмоль/л (AUC=0,940); при пятом – Т4св более 9,5 пмоль/л (AUC=0,875), ТЗсв более 2,5 пмоль/л (AUC=0,819); при шестом – Т4св более 25,2 пмоль/л (AUC=0,844), ТЗсв более 4,7 пмоль/л (AUC=0,929).
3. Выявлена связь эутиреоидного статуса с пароксизмами ФП. Достижение эутиреоидного статуса при корректировке дозы L-тироксина в четвертой группе до 1,75 мкг/кг, пятой – до 2,0 мкг/кг и шестой – до 1,25 мкг/кг уменьшает количество пароксизмов ФП на 23,2%, 49,5% и 24,5% соответственно.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takawale A, Aguilar M, Bouchrit Y, Hiram R. Mechanisms and Management of Thyroid Disease and Atrial Fibrillation: Impact of Atrial Electrical Remodeling and Cardiac Fibrosis. *Cells*. 2022;11(24):4047. DOI: 10.3390/cells11244047
2. Bekiaridou A, Kartas A, Moysidis DV, Papazoglou AS, Baroutidou A, Papanastasiou A et al. The bidirectional relationship of thyroid disease and atrial fibrillation: Established knowledge and future considerations. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(3):621–30. DOI: 10.1007/s11154-022-09713-0
3. Anderson JL, Jacobs V, May HT, Bair TL, Benowitz BA, Lappe DL et al. Free thyroxine within the normal reference range predicts risk

- of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(1):18–29. DOI: 10.1111/jce.14183
4. Vasilopoulou A, Patsiou V, Bekiaridou A, Papazoglou AS, Moysidis DV, Spaho M et al. Prognostic implications of thyroid disease in patients with atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 2024;39(2):185–93. DOI: 10.1007/s00380-023-02341-x
 5. Goldstein SA, Green J, Huber K, Wojdyla DM, Lopes RD, Alexander JH et al. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(9):1406–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.046
 6. Alonso-Ventura V, Campos-Magallon P, Moreno-Franco B, Calmarza P, Calvo-Gracia F, Lou-Bonafonte JM et al. An elevated parametric thyroid feedback quantile-based index is associated with atrial fibrillation. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1087958. DOI: 10.3389/fendo.2023.1087958
 7. Li J, Liu Z, Zhao H, Yun F, Liang Z, Wang D et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats. *Endocrine*. 2019;65(2):338–47. DOI: 10.1007/s12020-019-01968-z
 8. Tribulova N, Kurahara LH, Hlivak P, Hirano K, Szeiffova Bacova B. Pro-Arrhythmic Signaling of Thyroid Hormones and Its Relevance in Subclinical Hyperthyroidism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2844. DOI: 10.3390/ijms21082844
 9. Rakhmatullof R.F., Mel'nikova L.V., Moiseeva I.Ya., Rakhmatullof F.K. A pharmacotherapy of atrial fibrillation in subclinical thyrotoxicosis. University proceedings. Volga region. *Medical sciences*. 2021;2(58):35–48. [Russian: Рахматуллоф Р.Ф., Мельникова Л.В., Моисеева И.Я., Рахматуллоф Ф.К. Фармакотерапия фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021;2(58):35-48]. DOI: 10.21685/2072-3032-2021-2-4
 10. Tsareva Yu.O., Mayskova E.A., Fedotov E.A., Shvarts Yu.G. Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2019;59(3S):23–9. [Russian: Царева Ю.О., Майскова Е.А., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2019;59(3S):23–9]. DOI: 10.18087/cardio.2506
 11. Naumova M.V., Babaeva A.R., Davydov S.I. Analysis of risk factors of atrial fibrillation in endocrinopathies. *Medical alphabet*. 2023;30:19–23. [Russian: Наумова М.В., Бабаева А.Р., Давыдов С.И. Анализ факторов риска развития фибрилляции предсердий при эндокринопатиях. *Медицинский алфавит*. 2022;30:19–23]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-30-19-23
 12. Aguilar M, Rose RA, Takawale A, Nattel S, Reilly S. New aspects of endocrine control of atrial fibrillation and possibilities for clinical translation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(7):1645–61. DOI: 10.1093/cvr/cvab080