

Е. С. РОМ-БУГОСЛАВСКАЯ, Н. Г. ЦАРИКОВСКАЯ,  
А. И. БРИСКИН, Д. А. ДЕХТЯРЬ

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕ- ВОГО ОБМЕНА В ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОГО СЕРДЦА

В связи с открытием нового гормона щитовидной железы (ЩЖ) тирокальцитонина (ТКТ) значительно возрос интерес исследователей к изучению физиологической роли кальция (Ca) и механизмов регуляции его гомеостаза в организме.

Однако вопрос о функциональной активности парафолликулярного аппарата ЩЖ при ее гиперфункции остается до настоящего времени открытым, хотя имеет прямое отношение не только к проблеме остеопороза, но и к патогенезу кардиальных расстройств при тиреотоксикозе, поскольку сократительная способность миокарда непосредственно зависит от содержания Ca в сердечной мышце и его транспорта через клеточные и саркоплазматические мембраны.

*Материал и методы.* Содержание Ca в сыворотке крови определялось методом комплексоно-метрического титрования с мурексидом. Активность парафолликулярного аппарата ЩЖ определялась по изменению уровня кальциемии после однократной нагрузки глюконатом кальция (10 мл 10% раствора). При проведении пробы с глюконатом кальция содержание его в сыворотке определялось непосредственно перед началом исследования, через 30 мин, когда концентрация Ca в крови в физиологических условиях достигает максимума, и через 120 мин., когда в норме восстанавливается исходный уровень кальциемии; после введения ТКТ содержание кальция в крови определялось через 60 мин.

Одновременно определялись артериальное давление, частота сердечных сокращений и некоторые показатели сократительной функции миокарда: продолжительность фазы изометрического сокращения ( $T_{ис}$ ), желудочкового  $dp/dt$ , модифицированные индексы сократимости миокарда (ИС) и его минутное напряжение (МН).

Длительность изометрического сокращения вычислялась на основе поликардиограммы:  $dp/dt$  вычислялся общепринятым способом; методика расчета ИС и МН приведена нами ранее [7]; расчет производился по формулам:

$$ИС = \frac{2}{T_{ис}^2} c^{-2} \text{ и } МН - АД_{сис.} \times ЧСС \text{ мм рт. ст.} \times \text{у/мин} \times 10^{-3}$$

Обследованы 30 больных с выраженными формами тиреотоксикоза и 15 практически здоровых лиц (контрольная группа). У 16 обследованных был диагностирован тиреотоксикоз средней тяжести, у остальных — тяжелая форма заболевания, причем у 4 осложненная мерцанием предсердий и недостаточностью кровообращения I—IIA ст.

Данные табл. 1 прежде всего подтверждают неоднократно отмечаемую в литературе склонность к гиперхолестеринемии у больных ти-

реотоксикозом. Источником избытка Са в крови в этом случае является деминерализация костной ткани, развивающаяся вследствие каталитического эффекта йодированных тиронинов. Обнаруженный нами у большинства больных тиреотоксикозом замедленный темп восстановления уровня кальциемии в крови и особенно рост кальциемии через 2 часа после введения глюконата кальция в ряде наблюдений также может свидетельствовать о нарушении кальциевого обмена в организме.

Поскольку выброс ТКТ в ответ на гиперкальциемию происходит на основе механизма обратной связи, логичнее всего предположить в рассматриваемых случаях наличие недостаточности парафолликулярного аппарата ЩЖ. Это предположение подтверждается результатами следующей серии исследований, в которой оценивалось влияние вводимого извне ТКТ на показатели кальциемии больных тиреотоксикозом.

Результаты этой серии экспериментов показали (табл. 1), что вводимая доза ТКТ недостаточна для того, чтобы вызвать существенные изменения уровня Са в крови здоровых лиц. В то же время у больных тиреотоксикозом после введения того же количества ТКТ происходит заметное (в среднем на 0,6 мг% или 7% от исходного уровня) снижение кальциемии. Выраженность гипокальциемического эффекта ТКТ обнаруживала прямую связь с исходным уровнем Са в крови и тяжестью заболевания: у больных тиреотоксикозом средней тяжести снижение содержания Са в крови после введения ТКТ составило  $0,4 \pm 0,02$  мг%, а у больных с тяжелой формой заболевания  $1,1 \pm 0,04$  мг%, т. е. почти в 3 раза больше.

Таблица 1

Влияние однократного введения глюконата кальция и тирокальцитонина на содержание кальция в крови больных тиреотоксикозом и здоровых лиц

Показатель $M \pm m$	Содержание кальция в крови мг%				
	введение глюконата кальция			введение тирокальцитонина	
	исход. данные	через 30 м.	через 2 часа	исход. данные	через 1 час
Здоровые $n=15$	$9,7 \pm 0,36$	$11,1 \pm 0,39$ $P < 0,05$	$9,5 \pm 0,33$	$9,9 \pm 0,26$	$9,8 \pm 0,24$
Больные тиреотоксикозом $n=30$	$10,0 \pm 0,31$	$11,4 \pm 0,40$ $P < 0,05$	$10,7 \pm 0,26$ $P < 0,05$	$10,0 \pm 0,32$	$9,2 \pm 0,30$ $P < 0,05$

Примечание: Отмечено только достоверное различие сравниваемых показателей.

Повышение реактивности больных тиреотоксикозом к введению ТКТ, отмеченное и другими исследователями [8, 11], подтверждает высказанную выше мысль о том, что гиперфункция фолликулярного аппарата ЩЖ сопровождается некоторой гипофункцией парафолликулярного. Возможно, речь идет об относительной недостаточности

продуцирующего ТКТ аппарата, так как при тиреотоксикозе происходят значительные изменения во внутриклеточном обмене Са. В этих условиях даже нормальная секреция ТКТ может оказаться неадекватной потребностям организма.

Таблица 2

Влияние однократного введения тирокальцитонина на некоторые гемодинамические показатели у больных тиреотоксикозом и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Фаза исследования.	Группа обслед.	AD <sub>max</sub> мм рт. ст.	AD <sub>min</sub> мм рт. ст.	ЧСС уд/мин	τис с	ис с <sup>-2</sup>	МН мм рт. ст. · ·чсс·10 <sup>3</sup>	dp/dt мм рт. ст./с
Исходные данные	А	115,4 ±5,03	64,6 ±4,11	72,0 ±3,6	0,034 ±0,002	1859 ±74	8,2 ±0,36	1754 ±69
Исходные данные	Б	131,9 ±4,21	69,7 ±2,64	92,1 ±4,0	0,026 ±0,001	3275 ±103	12,1 ±0,56	2565 ±89
Через 60 мин после введения ТКТ	А	109,2 ±3,61	62,7 ±2,84	71,4 ±5,71	0,042 ±0,002	1338 ±46	7,7 ±0,31	1326 ±70
	Р	<0,15 >0,05	>0,1	>0,10	<0,05	<0,001	>0,10	<0,01
	Б	118,6 ±2,14	66,4 ±3,01	85,5 ±3,15	0,035 ±0,002	2329 ±91	10,6 ±0,42	1754 ±103
	Р	<0,05	>0,10	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: А—здоровые; Б—больные тиреотоксикозом.  
Обозначения приведены в тексте.

До последнего времени в литературе отсутствовали данные о прямом влиянии ТКТ на сократительную способность миокарда, и только в экспериментах [4] был зафиксирован противоположный эффект ТКТ в отношении некоторых параметров сердечного сокращения в условиях изолированного сердца и сердца *in situ*. В наших исследованиях введение 60 ед. ТКТ здоровым лицам существенно не изменяло содержания Са в крови и в то же время сопровождалось умеренно отрицательным инотропным эффектом, в меньшей степени сказываясь на показателях развиваемого миокардом напряжения и в большей—на показателях скорости сердечного сокращения (табл. 2).

Так как уровень АД<sub>диаст.</sub> под влиянием ТКТ существенно не изменился, удлинение времени подъема давления в желудочке в изометрическую фазу следовало объяснить снижением скорости роста напряжения миокарда, что подтверждается динамикой показателя желудочкового dp/dt, который после введения препарата оказался существенно ниже, чем в исходном состоянии ( $1326 \pm 70$  по сравнению с  $1754 \pm 69$  мм рт. ст./с,  $P < 0,05$ ).

В группе больных тиреотоксикозом после введения той же дозы ТКТ все анализируемые показатели изменились резко.

Можно было также отметить определенную зависимость степени изменений, наступающих под влиянием ТКТ, от тяжести заболевания; в наибольшей степени это касалось показателей ИС и  $T_{ис}$ . Приведенные данные, в свою очередь, четко коррелировали с отмеченной выше степенью гипокальциемического эффекта препарата.

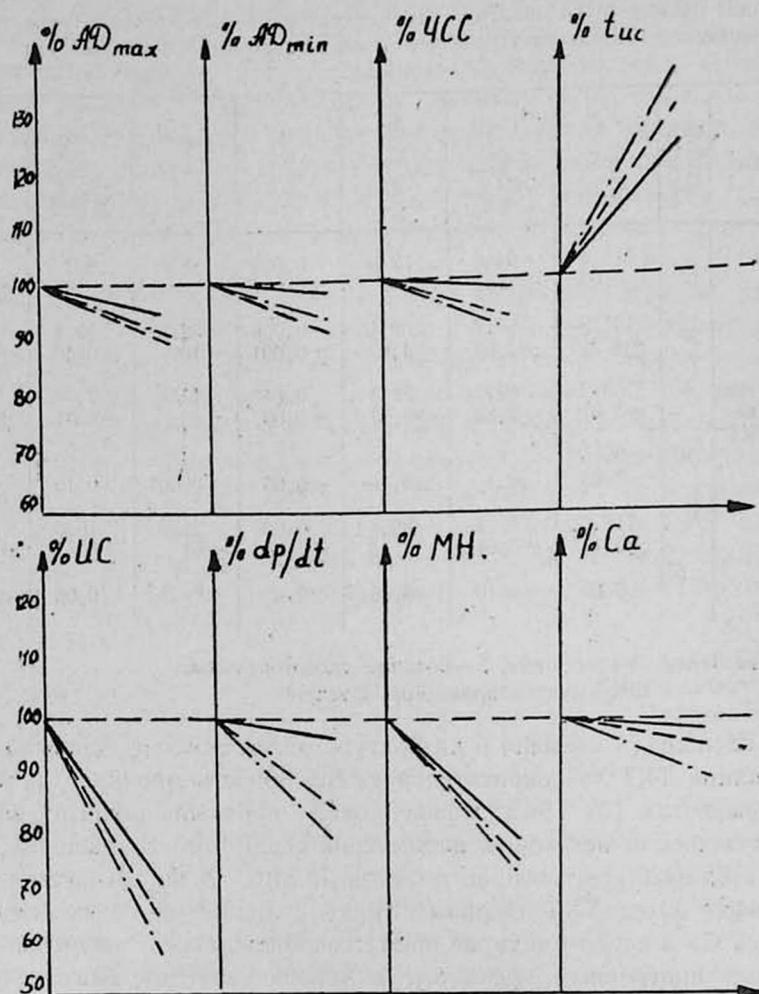


Рис. 1. Сравнительная динамика некоторых показателей сердечной деятельности здоровых лиц и больных тиреотоксикозом. Значения анализируемых показателей представлены в нормированном виде. Исходные цифры принимались за 100%. Сплошная линия—здоровые, пунктир—больные тиреотоксикозом средней тяжести, штрих-пунктир—больные с тяжелой формой заболевания. Обозначения приведены в тексте.

Результаты наших исследований вполне согласуются с той частью известных экспериментальных данных [4], которая касается влияния ТКТ на сердце *in situ*. Более того, в цитируемой работе ТКТ, как и в наших исследованиях, оказывал большее влияние на максимальную

скорость развития давления в желудочке, чем на величину самого давления, что соответствует представлению о ТКТ как о средстве, оказывающем отрицательное инотропное воздействие на сердечную мышцу.

Поскольку уровень содержания Са в крови и большинстве тканей практически одинаков, снижение уровня кальциемии после введения ТКТ должно было бы сопровождаться уменьшением концентрации Са в миокарде и, в связи с этим, снижением сократительных возможностей последнего, что и имело место у лиц контрольной группы. Однако высказанные соображения относятся к нормальным физиологическим условиям, в случае же избытка тиреоидных гормонов в организме отмеченные выше соотношения нарушаются.

В литературе представлены убедительные доказательства [3, 6] того, что несмотря на тенденцию к гиперкальциемии, при тиреотоксикозе и тиреоидиновом токсикозе содержание Са в сердечной мышце снижается. В связи с этим введение дополнительных количеств Са вызывает значительное возрастание сократительной функции тиреотоксического сердца, а дальнейшее падение концентрации Са в миокарде под влиянием ТКТ должно, действительно, вызвать большее, чем в контроле, уменьшение сократительных возможностей сердечной мышцы.

В условиях избытка йодированных тиронинов в организме, по-видимому, изменяется и процесс реализации отрицательного инотропного влияния ТКТ на миокард. Мы при этом исходим из, казалось бы, парадоксального факта: несмотря на сниженную концентрацию Са в сердечной мышце при тиреотоксикозе и в экспериментальных, и в клинических условиях отмечается повышение сократительной функции миокарда. Иными словами, в действие вступает сложная система компенсации. Один из определяющих моментов этой системы был ранее раскрыт [12]: оказалось, что при тиреотоксикозе резко ускоряется транспорт Са через клеточные мембраны и гидролиз АТФ, обеспечивающий в энергетическом плане работу кальциевой «помпы». Можно предположить, что дальнейшее снижение содержания Са в миокарде под влиянием введения ТКТ, особенно при тяжелой форме заболевания, уже не может быть компенсировано с помощью описанного механизма, и в результате значительно снижается инотропизм сердечной мышцы.

При изучении динамики формирования тиреотоксического сердца [5] нами было обращено внимание на длительное сохранение сократительных возможностей миокарда в условиях выраженной гемодинамической перегрузки и тиреоидной интоксикации. Было высказано предположение, что среди факторов, препятствующих быстрому истощению функционального резерва сердца при тиреотоксикозе, немаловажную роль играют различные гормональные влияния (положительный инотропный эффект самих тиреоидных гормонов, катехоламинов и др.). Результаты исследований, приведенные в настоящей работе, позволяют прийти к заключению, что недостаточная выработка ТКТ, тормозя фиксацию Са в костях и тем самым повышая его содержание в других

органах, препятствует резкому снижению концентрации Са в сердечной мышце. Иными словами, уменьшение секреции ТКТ может рассматриваться как один из моментов, способствующих сохранению функциональных возможностей сердца при тиреотоксикозе.

Харьковский ин-т эндокринологии и химии гормонов

Поступило 10/XI 1975 г.

Ե. Ս. ՌՈՄ-ԲՍԿՍԼԱՎՍԿԱՅԱ, Ն. Գ. ՑԱՐԻԿՈՎՍԿԱՅԱ, Ա. Ի. ԲՐԻՍԿԻՆ,  
Դ. Ա. ԴԵԽՏՅԱՐ

ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՓՈՒՆԱՆԱԿՄԱՆ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԻ  
ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ԴԵՐԸ ԹԻՐԵՆՈՏՈՔՍԻԿՈՅԻՆ ՍՐՏԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ  
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՄԱՆ ՄԵՋ

Ա մ փ ն փ ո լ մ

Հետազոտված է թիրոկալցիտոնինի հիպոկալցիեմիկ և բացասական ինոտրոպ էֆեկտը թիրոտոքսիկոզի 30 հիվանդների և 15 առողջ անձանց մոտ:

Թիրոտոքսիկոզի ժամանակ ենթադրվում է վահանազեղծի պարաֆոլլիկուլյար սիստեմի ու լիարժեք զարգացում և սրտամկանի կծկողական հատկության փոփոխություն:

E. S. ROM-BOUGOSLAVSKAYA, N. G. TSARIKOVSKAYA,  
A. I. BRISKIN, D. A. DECHTYAR

THE ROLE OF DISTURBANCES OF REGULATIONAL MECHANISMS  
IN CALCIUM METABOLISM TAKING PART IN THE CHANGES OF  
FUNCTIONAL ABILITY OF THYROTOXIC HEART

S u m m a r y

The hypocalcemic and negative inotropic effect of thyrocalcitonine was studied in 30 patients with thyrotoxicosis and in 15 healthy persons.

The development of parafollicular apparatus of thyroid body and the changes of myocardial contractibility was supposed during the thyrotoxic insufficiency.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С., Кочергина И. И. Сов. мед., 1970, 12, 3.
2. Комиссаренко В. П., Поволоцкая Г. М., Чебан А. К. В кн.: Вопросы эндокринологии и обмена веществ. Киев, 1970, 2, 5.
3. Крюкова И. В. Автореф. канд. диссерт. М., 1967.
4. Меерсон Ф. З., Капелько В. И. и др. Физиол. ж. СССР. 1973, 4, 625.
5. Ром-Бугославская Е. С. Автореф. докт. диссерт. Харьков, 1974, 6.
6. Щенюгин Б. М. Диссерт. докт. Киев, 1970.
7. Altman H. W. Beitr. Pathol. Anat. 1940, 104, 420.
8. Bille N., Stern P. H. Amer. J. Physiol. 1970, 218, 1, 64.
9. Englund N. E., Nilson G., Owman C., Sundler F. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972, 35, 78.
10. Laljet H. C., Smith R. N., Dorrington K. Y. J. Endocrinol. 1967, 39, 4, 507.
11. Shal F., Wallache M. Endocrinol. 1973, 99, 1044.
12. Suko J. Biochim., Biophys. Acta. 1971, 252, 2, 324.
13. Zuffa M. Lek. obzor. 1968, 17, 551.