

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОЦЕССЕ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра терапии ФУВ, Москва

Резюме

Проведено исследование по изучению динамики активности ренина плазмы, концентрации альдостерона и липидного спектра крови у больных первичным гипотиреозом и артериальной гипертензией на фоне гормонзаместительной терапии в процессе компенсации тиреоидной функции.

Показано, что достоверное повышение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона наблюдалось в фазе компенсации гипотиреоза. Со стороны липидного спектра крови в фазе субкомпенсации достоверно снижались триглицериды при гипотиреозе без гипертонической болезни (ГБ) в анамнезе, общий холестерин и холестерин ЛНП — в фазе компенсации. У больных гипотиреозом с ГБ в анамнезе в фазе компенсации достоверно снижались общий ХС и ТГ, не достигая, однако нормальных значений.

Ключевые слова: гипотиреоз, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, липидный спектр крови.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений клинических форм тиреоидной дисфункции. Среди возможных патогенетических механизмов поддержания высокого АД у данных больных рассматривается изменение активности ряда прессорных систем организма. Большинство исследователей едины в своем мнении о понижении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных гипотиреозом [2, 13], однако вопросы динамики РААС на фоне проведения гормонзаместительной терапии препаратами Л-тироксина с последующим восстановлением эутиреоза остаются дискуссионными [2, 9, 10].

Поиски взаимосвязи между активностью РААС и тиреоидными гормонами в клинических условиях позволили выявить корреляцию между активностью ренина плазмы и свободным Т3, общим Т3 и ТТГ и низкую корреляцию между активностью ренина плазмы и сывороточным альдостероном [5], однако отсутствует однозначное мнение в отношении взаимосвязи РААС с динамикой АД в процессе компенсации гипотиреоза.

Хорошо известно, что гипотиреоз сопровождается изменениями липидного спектра крови, а дислипидемия, совместно с артериальной гипертензией, является фактором риска развития ИБС [1, 7].

По мнению Arem R. et al. при гипотиреозе увеличенные концентрации общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) снижаются до нормы при эффективной заместительной терапии, о чем также свидетельствуют результаты других исследований [8, 16, 17].

Мнения различных авторов в отношении уровня

ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) при гипотиреозе и после проведения гормонзаместительной терапии являются неоднозначными. В ряде исследований уровень ХС ЛВП не претерпел изменений после компенсации функции щитовидной железы, при этом общий ХС, ХС ЛНП, триглицериды (ТГ) достоверно снизились [6, 8, 13, 15].

В других исследованиях на фоне нормализации функции щитовидной железы у больных с гипотиреозом концентрация ХС ЛВП снижалась [12]. В исследовании Agdeppa D., et al., после компенсации гипотиреоза наблюдалось незначительное повышение исходно сниженного уровня ХС ЛВП [4].

Учитывая неоднозначность результатов проведенных исследований в перечисленных направлениях, целью настоящей работы явилось изучение динамики РААС и липидного спектра крови у больных первичным гипотиреозом и артериальной гипертензией в процессе компенсации тиреоидной функции.

Материалы и методы

Обследовано 98 больных первичным гипотиреозом в возрасте от 53-х до 76-ти лет (16 мужчин и 82 женщины) с артериальной гипертензией. Из них с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита — 56 (57,14%), с постоперационным — 42 (42,85%) больных. Артериальная гипертензия эндокринного генеза диагностирована у 44 больных (44,89%). При обследовании в стационаре АГ 2-й степени выявлена у 28 (63,6%), АГ 3-й степени — у 16 (36,4%) больных. У 54-х (54,11%) больных до развития симптомов гипотиреоза в анамнезе имелась гипертоническая болезнь с увеличением степени повышения АД

Таблица 1

Характер активности ренина плазмы, концентрации альдостерона у больных гипотиреозом с артериальной гипертензией и гипертонической болезнью II стадии ($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, к-во	АГ вследствие гипотиреоза 57,5±2,91 лет, n= 44	ГБ 59,4±2,91 года, n=48	p
АРП, нг/мл/час	0,48±0,19	1,23±0,17	<0,01
Альдостерон, пг/мл	59,9±9,44	139,1±14,1	<0,001
	Гипотиреоз с исх. ГБ 64,3±3,13 лет, n=54	ГБ 57,63±2,36 лет, n=48	
АРП, нг/мл/час	0,71±0,18	1,23±0,17	<0,02
Альдостерон, пг/мл	96,1±10,78	139,1±14,1	<0,01

с появлением симптомов гипотиреоза. При этом АГ 2-й степени выявлена у 20 (37%) больных, АГ 3-й степени — у 34-х (63%) больных.

Контрольную группу составили 48 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (2, 3 степени), сопоставимые по возрасту и полу.

Исследование активности ренина плазмы (АРП) и концентрации альдостерона проводили радиоиммунным методом. Забор крови производили утром в положении пациента лежа. За норму принимали: активность ренина плазмы крови = 0,2-2,8 нг/мл/час, концентрацию альдостерона = 8-172 пг/мл.

Определение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛВП и ЛНП производили фотометрическим методом на анализаторе FP-900 фирмы «Labsystems» (Финляндия).

За норму принимали следующие значения липидного спектра крови, в соответствии с третьим пересмотром Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2003 год: общий ХС < 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (у мужчин) и > 1,2 ммоль/л (у женщин); ТГ < 1,77 ммоль/л.

Выраженность нарушений липидного обмена, согласно Европейским рекомендациям, оценивалась следующим образом: уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л — легкая гиперхолестеринемия, 6,5-7,8 ммоль/л — умеренная гиперхолестеринемия, > 7,8 ммоль/л — выраженная гиперхолестеринемия.

Для характеристики фенотипа ГЛП пользовались классификацией ВОЗ.

Исследование активности ренина плазмы крови, концентрации альдостерона, липидного спектра крови проводилось исходно — при поступлении больных в стационар до назначения гормонзаместительной и гипотензивной терапии, а также в фазе субкомпенсации и компенсации гипотиреоза на фоне ГЗТ препаратами Л-тироксина. С целью коррекции уровня АД, больные получали пролонгированные формы дигидропиридиновых антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом Стьюдента, а также с использованием корреляционного анализа Пирсона.

Результаты исследования

При исходном анализе активности ренина плазмы и концентрации альдостерона у больных гипотиреозом с наличием и отсутствием в анамнезе гипертонической болезни выявлялись сниженные значения активности ренина плазмы и концентрации альдостерона с различной степенью достоверности в сравнении с контрольной группой гипертонической болезни. При этом в обследованных группах больных не наблюдалось достоверных различий в активности ренина плазмы и концентрации альдостерона в зависимости от степени АГ (табл. 1). Абсолютные значения перечисленных показателей не выходили за границы нормы.

В состоянии декомпенсации гипотиреоза выявлялась выраженная положительная корреляция между активностью ренина плазмы и T_4 св., концентрацией альдостерона и T_4 св. ($r=0,95$, $p<0,001$ и $r=0,74$, $p<0,001$, соответственно) и отрицательная корреляция средней силы между активностью ренина плазмы и ТТГ, концентрацией альдостерона и ТТГ ($r=-0,44$, $p<0,01$ и $r=-0,67$, $p<0,001$, соответственно). Данный факт может свидетельствовать о взаимосвязи недостатка тиреоидных гормонов и изменении активности РААС при гипотиреозе. Отрицательная корреляция средней силы наблюдалась между возрастом пациентов и активностью ренина ($r=-0,73$, $p<0,001$).

Далее проводилось исследование активности РААС на фоне ГЗТ Л-тироксина, а также антигипертензивной терапии, по мере компенсации тиреоидной функции в фазе субкомпенсации и компенсации в различных группах, результаты которого представлены в табл. 2.

По результатам исследования выявлено, что достоверное, в сравнении с исходными значениями, повышение активности ренина плазмы и уровня альдостерона наблюдалось в фазе компенсации гипотиреоза, в подгруппе больных с АГ вследствие гипотиреоза и при исходном наличии у больного гипотиреозом в анамнезе гипертонической болезни. В фазе субкомпенсации тиреоидной функции в обеих подгруппах наблюдалась тенденция к повышению данных значений, не достигающая статистической достоверности.

Таблица 2

Сравнительный анализ активности РААС у больных с АГ и гипотиреозом в процессе компенсации тиреоидной функции ($M \pm m$, n)

Показатель	Исходно	Субкомпенсация	Компенсация
АГ вследствие гипотиреоза, ср. возраст – 57,5±2,91 лет, n=44			
АРП, нг/мл/час	0,48±0,19	0,56±0,21	0,87±0,19*
Альдостерон крови, пг/мл	59,9±9,44	78,23±5,22	104,59±6,21*
Гипотиреоз с исходной ГБ, ср. возраст – 64,3±3,13 лет, n=54			
АРП, нг/мл/час	0,71±0,18	0,98±0,16	1,42±0,23*
Альдостерон крови, пг/мл	96,1±10,78	128,58±8,25	145,57±10,26*

Примечание: * $p < 0,02$.

Полученные нами результаты противоположны существующим данным как о независимости уровня ренина и альдостерона от ГЗТ [9], так и о изолированной положительной динамике исходно сниженного альдостерона на фоне ГЗТ при сохраняющейся низкой активности ренина плазмы крови [11]. При этом, по нашим данным, в фазе субкомпенсации гипотиреоза выявлялась слабая положительная корреляция между альдостероном и T_3 общим ($r=0,44$, $p<0,02$), отсутствовавшая в фазе компенсации. В фазе компенсации в обеих подгруппах данные показатели находились в нормальных пределах.

Следует, однако, учесть, что в данной ситуации уровень активности ренина плазмы и альдостерона является следствием влияния двух факторов: компенсации функции щитовидной железы на фоне ГЗТ препаратами Л-тироксина, а также влияния на данные показатели комбинации антигипертензивных препаратов, применяющихся для коррекции АД при гипотиреозе и включающих как ингибиторы АПФ, оказывающие непосредственное влияние на активность данной системы или бета-адреноблокаторы, влияющие опосредованно, через активность симпатно-адреналовой системы.

С учетом сроков проведенных исследований по изучению активности ренина плазмы и уровня альдостерона, которые составили, в среднем, в фазе субкомпенсации 3,7 месяцев от начала ГЗТ и антигипер-

тензивной терапии и, в среднем, 6,4 месяца от начала приема данных препаратов в фазе компенсации гипотиреоза, можно сделать заключение, что преимущественное влияние на активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона оказывает состояние компенсации гипотиреоза, так как, с учетом срока исследования, реакция антигипертензивных препаратов на уровень ренина и альдостерона проявляется уже в фазе субкомпенсации гипотиреоза.

Между РААС и показателями суточного профиля АД в фазе субкомпенсации выявлялась средняя положительная корреляция между активностью ренина плазмы крови и вариабельностью диастолического АД суточного и днем ($r=0,58$, $p<0,01$), отсутствовавшая в фазе компенсации гипотиреоза. Отсутствие подобных изменений в фазе компенсации гипотиреоза при нормализации АД, свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между активностью РААС, тиреоидной системой и гемодинамическими показателями в состоянии эутиреоза.

Далее проводилось изучение изменений липидного спектра крови у больных с АГ вследствие гипотиреоза, а также при наличии в анамнезе ГБ в состоянии субкомпенсации и компенсации функции щитовидной железы, результаты которого представлены в табл. 3. Необходимо отметить, что исходно у больных с гипотиреозом выявлялась умеренная гиперхолестеринемия и смешанный тип гиперлипидемии, что сог-

Таблица 3

Характер изменений липидного спектра крови у больных гипотиреозом и АГ в зависимости от состояния субкомпенсации и компенсации тиреоидной функции ($M \pm m$, n)

Показатель /ср. возраст, к-во	Гипотиреоз	Субкомпенсация	Компенсация
АГ вследствие гипотиреоза, ср. возраст – 57,5±2,91 лет, n=44			
ХС, ммоль/л	6,81±0,40	6,74±0,10	5,81±0,4 *
ЛВП, ммоль/л	1,02±0,16	1,00±0,2	1,31±0,22
ЛНП, ммоль/л	4,43±0,19	4,30±0,16	3,70±0,24 *
ТГ, ммоль/л	2,38±0,27	2,14±0,18 *	1,68±0,13**
Гипотиреоз с исходной ГБ, ср. возраст – 64,3±3,13лет, n=54			
ХС, ммоль/л	6,90±0,22	6,48±0,23	6,01±0,12 *
ЛВП, ммоль/л	0,96±0,12	1,14±0,13	1,21±0,13
ЛНП, ммоль/л	4,65±0,38	4,66±0,14	4,18±0,2
ТГ, ммоль/л	2,75±0,21	2,35±0,32	2,1±0,15 *

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$.

ласуется с результатами ранее проведенных исследований [3, 7, 8].

Как видно из представленных результатов в фазе субкомпенсации функции щитовидной железы, в подгруппе больных с артериальной гипертензией вследствие гипотиреоза, в сравнении с исходными данными достоверные изменения липидного спектра крови выявлялись только в снижении ТГ.

При сравнительном анализе данных показателей в состоянии компенсации функции щитовидной железы, выявлялось достоверное снижение уровня общего холестерина и дальнейшее снижение триглицеридов крови, а также уменьшение концентрации ЛНП, намечалась тенденция к повышению концентрации холестерина ЛВП. Однако, нормальных значений достигала только концентрация ТГ, значения общего ХС, ХС ЛНП превышали норму. Факт положительной динамики уровня ХС, ТГ и ЛНП с достоверным снижением в фазе компенсации гипотиреоза подтверждается и другими исследователями [6, 8, 13, 15].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что динамика изменений липидного спектра крови на фоне проводимой заместительной терапии препаратами Л-тироксина является длительным процессом, для суждения об особенностях которого, в зависимости от динамики отдельных показателей, потребовалось дальнейшее наблюдение за больными, результаты которого выявили нормализацию значений общего ХС и ЛНП, в среднем, через 3,2 месяца после достижения стойкой компенсации гипотиреоза. При этом также регистрировался нормальный уровень ХС ЛВП.

На сложность процесса нормализации уровня ХС ЛВП указывалось и в работах других исследователей Agdeppa D., et al. [4].

В подгруппе пациентов с гипотиреозом при наличии в анамнезе ГБ достоверные изменения со стороны липидного спектра крови начинали регистрироваться только в состоянии компенсации тиреоидной функции и проявлялись понижением концентрации общего холестерина и триглицеридов при намечающейся тенденции к повышению холестерина ЛВП и

снижению холестерина ЛНП. При динамическом наблюдении за данной подгруппой больных в фазе стойкой компенсации гипотиреоза, значения указанных показателей продолжали колебаться в пределах достигнутых значений.

Меньшая достоверность динамики общего ХС и ТГ у больных с гипотиреозом при наличии в анамнезе ГБ может косвенно свидетельствовать о более сложном регулировании липидного обмена у больных с гипотиреозом при наличии в анамнезе ГБ и присоединении симптоматического компонента АГ. Для достижения нормальных значений липидного спектра крови у данных больных, по-нашему мнению, требуется проведение специальных мероприятий, направленных на коррекцию липидного спектра крови, что, однако, не входило в задачи настоящего исследования.

В фазе субкомпенсации у больных с АГ вследствие гипотиреоза и при исходном наличии в анамнезе гипертонической болезни выявлялась сильная отрицательная корреляция между концентрацией общего холестерина и T_3 общим: $r=-0,78$, $p < 0,01$, а также между T_4 св. и ЛНП: $r=-0,773$, $p < 0,001$, отсутствовавшая в фазе компенсации. В фазе субкомпенсации гипотиреоза наблюдалась средняя отрицательная корреляция между концентрацией триглицеридов крови и T_3 общим: $r=-0,41$, $p < 0,001$.

Выводы

1. Повышение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона у больных гипотиреозом и АГ, на фоне гормонзаместительной терапии наблюдается в фазе компенсации гипотиреоза.

2. При АГ вследствие гипотиреоза на фоне гормонзаместительной терапии одними из первых реагируют триглицериды. Нормализация уровня общего холестерина и ХС ЛНП отмечается в фазе стойкой компенсации гипотиреоза.

3. При наличии у больных гипотиреозом в анамнезе гипертонической болезни при помощи ГЗТ удается достигнуть достоверного снижения значений липидного спектра, не достигающего, однако, нормы.

Литература

1. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Ленинград. «Медицина», 1983, с. 245.
2. Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф., Дутов А.Д. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при патологии щитовидной железы, основанное на результатах радиоиммунного метода // Тер. Архив. —1987. —№11. —стр. 41-44.
3. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Москва. «Медицина», 1991, с. 511.
4. Agdeppa D., Macaron C., Mallik T., Schnuda N. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease // J. Clin. endocrinol. metabol. —1979. — Vol.49. — №11. p. 726-729.
5. Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Nozarmi K. et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid disease // Horm. Metab. Res. —1997. — №11. —p.580-583.
6. Barbier R., Paffoy J., Venard-Sassolas A., Berthezene F. Variation in high density lipoprotein cholesterol in thyroid gland disease // Diabete Metab. —1980. —Sep; 6(3). —p.213-217.
7. Carantoni M., Vigna G.B., Stucci N. et al. Low levels of HDL cholesterol in hypothyroid patients with cardiovascular diseases // Minerva Endocrinol. —1997. —Vol.22. —p.91-97.
8. Deschamphelire M., Luyckx F.H., Scheen A.J. Thyroid disorders and dyslipidemias // Rev. Med. Liege. —1999. —Vol.54. —№9. —p.746-750.
9. Egart F.M., Atamanova T.M., Nazarov A.N. Aldosterone content and renin activity in the plasma of hypothyroidism patients before and during treatment with preparations // Probl. Endokrinol. —1986. —Vol.32. —№1. —p35-38.
10. Elias A.N., Kyaw T., Valenta L.J., Mashkinpour H. The renin-angiotensin system in hypothyroidism of short duration // Horm. Metab. Res. —1986. —Vol.18. —№5. —p.349-351.
11. Fommei E., Iervasi J. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans.

- // J. Clinic. Endocrinol. Metabol. -2002. —Vol.87. -№5. —p.1996-2000.
12. Frills T., Pedersen L. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment // Clin. Chim. Acta. —1987. —Jan. 30; 162(2). —p.155-163.
13. Huang W.H., Bai Y., Chen B.S. Metabolism of serum lipoprotein in hypothyroidism // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. -1992. —Vol.31. -№11. —p.682-685, 729-730.
14. Klein J., Ojama K. Thyroid disease and cardiovascular system. // Heart and thyroid/Ed. L.E.Braverman, O.Eber, W. Langsteger. —Wien. —1994. —p.16-21.
15. Oribe H. Clinical studies on lipid metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism — evaluation of serum apolipoprotein levels before and after treatment // Nippon Naibunpi Gakki Zasshi. —1989. —Aug. 20; 65(8). —p.781-793.
16. Pazos F., Alveres J.J., Rubies-Prat J. et al. Long-term thyroid replacement Therapy and levels of lipoprotein (a) and other lipoproteins // J. Clin. Endocr. Metab. -1995. —Vol.80. —p.562-566.
17. Roscini A.R., Lupatelli G., Siepi D. et al. Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism. Effects of hormone replacement therapy // Ann. Nutr. Metab. -1999. —Vol.43. -№6. —p.374-379.

Abstract

The study was devoted to dynamics of plasma renin, aldosterone, and lipid profile in patients with primary hypothyrosis and arterial hypertension during hormone replacement therapy and thyroid function compensation.

In the phase of hypothyrosis compensation, a significant increase in plasma renin and aldosterone concentration was registered. In subcompensation phase, triglyceride levels were reduced in hypothyrosis without arterial hypertension (AH) in anamnesis; in compensation phase, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol concentrations were decreased. Among patients with hypothyrosis and AH in anamnesis, total cholesterol and triglyceride levels were reduced in compensation phase, but not normalized.

Keywords: Hypothyrosis, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, blood lipid profile.

Поступила 15/04-2004