

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ: ВОПРОСЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Российский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей, кафедра терапии, Москва

Резюме

Представлен анализ литературных данных по проблеме артериальной гипертензии у больных с тиреотоксикозом: состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, катехоламинов, кортизола, показателей гемодинамики, вопросы фармакологической коррекции гемодинамических изменений, охарактеризованы изменения липидного спектра крови. На основании представленных данных сделано заключение о необходимости дальнейших исследований в данном направлении для уточнения особенностей нейро-гуморальной активации и метаболических изменений в зависимости от степени повышения АД, тяжести тиреотоксикоза, динамики АД по мере компенсации тиреоидной функции, оптимизация антигипертензивной терапии у данных больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кортизол, щитовидная железа, артериальное давление.

Тиреотоксикоз — распространенное эндокринное заболевание, частота которого, по данным отдельных исследований, составляет 19 на 1000 женщин и 1,6 на 1000 мужчин [53]. По данным скрининговых исследований, в возрастной группе 40-60 лет явный тиреотоксикоз отмечается у 4,5 на 1000 женщин, у мужчин старше 60 лет ранее нераспознанный тиреотоксикоз — у 1,3 из 1000 человек [48]. Среди людей пожилого возраста на долю гипертиреоза приходится 2% от общей заболеваемости [9]. Ведение данных больных вызывает много трудностей, поскольку проблема тиреотоксикоза является не только эндокринологической, но и, в значительной степени, кардиологической.

Сложность проблемы определяется тем, что тиреотоксикоз сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы той или иной степени выраженности, одним из частых проявлений которого является артериальная гипертензия.

Целью настоящей работы послужило изучение состояния проблемы артериальной гипертензии (АГ) при тиреотоксикозе с точки зрения нарушений нейрогуморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений.

При тиреотоксикозе достаточно быстро происходят изменения гемодинамики с развитием гиперкинетического синдрома, сопровождающиеся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного и минутного объемов крови, снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [1, 2]. В основе гиперфункции сердца при тиреотоксикозе лежит увеличение сократимости миокарда, что обусловлено следующими причинами:

гормоны щитовидной железы оказывают возбуждающее действие на симпатический отдел вегетативной нервной системы [1], при этом происходит обратимое увеличение числа бета-1 и бета-2-адренорецепторов в миокарде и повышается чувствительность миокарда к воздействию адренергических веществ.

Трийодтиронин снижает системное сосудистое сопротивление посредством расширения резистивных артериол, за счет релаксации сосудистых гладкомышечных клеток [23], при этом повышается сердечный выброс. В результате снижения системного сосудистого сопротивления происходит изменение перфузии почек, что, в свою очередь, стимулирует систему ангиотензин-альдостерон, реабсорбцию натрия в почках и повышение объема циркулирующей плазмы. Тиреоидные гормоны стимулируют секрецию эритропоэтина, что ведет к увеличению эритроцитарной массы [23]. Результатом перечисленных эффектов является повышение объема циркулирующей крови и, как следствие, преднагрузки, что способствует дальнейшему повышению сердечного выброса [23, 43]. Развитие гиперкинетического синдрома является результатом возникновения у ряда больных систолической артериальной гипертензии [32].

Актуальным является вопрос, отражающий активизацию нейро-гуморальных систем при тиреотоксикозе, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии.

Участие гипоталамо-гипофизарной системы в регулировании сосудистого тонуса посредством центральных механизмов показано в ряде работ последних лет. Kobori H. et al. сделали сообщение о том, что

тиреоидные гормоны стимулируют синтез ренина *in vivo* и *in vitro* [25].

Поиски нарушений нейро-гуморальной регуляции сосудистого тонуса и гемодинамических изменений при тиреотоксикозе, приводящих к развитию артериальной гипертензии, начались уже давно и следовали в направлении изучения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, состояния метаболизма катехоламинов, кортизола, исследования сосудистых эндотелиальных факторов. Однако, в зависимости от используемых методов диагностики и контингента обследованных больных, результаты исследований были весьма противоречивыми.

Nakamura M. И et al., измеряя содержание в плазме крови активного и неактивного ренина у лиц с гипертиреозом и в контрольной эутиреоидной группе до и после лечения показали, что активный ренин исходно был достоверно выше у лиц с тиреотоксикозом, в то время как неактивный ренин достоверно не различался. После восстановления эутиреоза активный ренин нормализовался, а инактивированный достоверно не отличался от контрольной группы, причем у лиц с тиреотоксикозом уровень активного и общего ренина значимо коррелировал с уровнем тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) [38]. Учитывая данные о повышении симпатической активности при тиреотоксикозе авторы нашли объяснение полученным результатам в облегчении конверсии неактивного ренина в активный. Повышение активности ренина при тиреотоксикозе с высокой корреляцией со свободным Т3, общим Т3 и свободным Т4 показано и в другом сравнительном исследовании [4], при этом сообщалось, что уровень альдостерона у лиц с тиреотоксикозом и здоровых лиц контрольной группы достоверно не различался.

Поискам патологии РААС при тиреотоксикозе посвящен ряд экспериментальных исследований на лабораторных животных с индуцированным тиреотоксикозом. Montiel M. изучал изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в эксперименте на крысах с индуцированным тиреотоксикозом вследствие введения Т3, что приводило к повышению активности ренина плазмы параллельно с концентрацией альдостерона сыворотки крови, предположительно через повышение адренергической активности; применение бета-блокатора пропранолола и пропилтиоурацила приводило к нормализации указанных изменений [37]. Дальнейшие экспериментальные исследования, подтвердив активизацию РААС при гипертиреозе, выявили также увеличение плотности рецепторов ангиотензина 2-го типа на 204% и 304% в левом и правом желудочках сердца со снижением плотности рецепторов ангиотензина 1-го типа на 38% и 31% соответственно,

что свидетельствует о роли рецепторов ангиотензина 2-го типа в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при гипертиреозе [30].

В отечественных работах этих лет [3] при изучении состояния РААС у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) до и после лечения тиреостатиками показано, что ДТЗ сопровождается развитием гиперренинемического гиперальдостеронизма с тенденцией к возврату концентрации альдостерона к норме в течение курса тиреостатической терапии.

Количество работ, посвященных изучению активности РААС у лиц с тиреотоксикозом, осложненным развитием артериальной гипертензии невелико и основные результаты проведенных исследований сводятся к следующим положениям.

В 1980 году Ogihara T. et al., проводя сравнительное исследование активности РААС у нормотензивных и гипертензивных больных с тиреотоксикозом, не выявили достоверных различий в активности данной системы, вследствие чего было сделано заключение, о том, что артериальная гипертензия при тиреотоксикозе не находится в зависимости от уровня ангиотензина-2 [41]. Однако, в работе Reiners C. et al. году у пациентов с тиреотоксикозом и изолированной систолической гипертензией было выявлено повышение активности ангиотензин-1-конвертирующего фермента, по сравнению с лицами контрольной группы, а также была выявлена корреляция между его концентрацией и систолическим АД (САД) при тиреотоксикозе [44].

В продолжение работ данного направления группа ученых в 1997 [15] году сделала сообщение о влиянии каптоприла на коррекцию системного АД у животных с артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза, индуцированного введением Т4 с улучшением функции почек, но без влияния на ЧСС и гипертрофию миокарда левого желудочка.

Таким образом, изучение активности РААС у лиц с тиреотоксикозом явилось предметом исследования достаточно большого круга ученых экспериментального и клинического направлений, однако количество работ по изучению активности РААС у лиц с тиреотоксикозом, осложненным артериальной гипертензией, очень невелико и результаты являются достаточно противоречивыми. Нет сообщений об активности РААС у лиц с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией в различных возрастных группах, а также в зависимости от степени артериальной гипертензии и степени тяжести тиреотоксикоза.

Об участии симпато-адреналовой системы в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при тиреотоксикозе в виде симпатической гиперактивности сообщалось еще в работах Г.Ф.Ланга в 1955 году. Однако однозначного ответа на вопрос об изменениях концентраций катехоламинов при тиреотоксикозе в

работах последующих лет получено не было. Роль адренергической системы в изменении нейро-гуморальной активации при гипертиреозе изучалась в ряде работ семидесятых годов прошлого века [11, 34], где в клинических [11] и экспериментальных условиях у пациентов с тиреотоксикозом при инфузии эпинефрина и последующим измерением его концентрации в плазме крови и в моче было показано, что уровень адреналина и норадреналина у лиц с гипертиреозом находился в норме.

При проведении стандартного теста чувствительности к изопреналину [34] не выявлено нарушения чувствительности к катехоламинам. При изучении катехоламинового ответа на динамическую нагрузку во время проведения тредмил-теста у лиц с тиреотоксикозом определялось более высокое систолическое АД на начальной ступени нагрузки и во время отдыха, с достоверно более высоким уровнем адреналина в начале выполнения теста, с нормализацией ответа адреналина и норадреналина во время проведения повторных нагрузок после восстановления эутиреоза [22]. По мнению авторов, это может указывать на истощение симпатической активности и повышение адреномедуллярного ответа при гипертиреозе.

Среди возможных механизмов участия катехоламинов в генезе артериальной гипертензии при гипертиреозе рассматривалось повышение биодоступности эндогенного свободного норадреналина, что косвенно манифестировало о симпатической гиперактивности [27], но работ, посвященных выявлению взаимосвязи изменений концентрации катехоламинов у лиц с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией в зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза, степени повышения АД, возраста больных, в доступной нам литературе встретить не удалось.

Среди других нейрогуморальных механизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса при тиреотоксикозе шли поиски в направлении изучения взаимосвязи тиреоидной системы и глюкокортикоидов.

Среди других гуморальных факторов, активизирующихся при гипертиреозе и участвующих в патогенезе сосудистых повреждений рядом авторов отмечается выделение эндотелина-1 в ответ на сосудистое повреждение, вызываемое тиреоидными гормонами, при этом выявлена корреляция между уровнем гормонов щитовидной железы и концентрацией эндотелина-1 в крови [8]. Определенное значение придается активизации предсердного натрийуретического фактора, определяемое при гипертиреозе [23].

Таким образом, поиск изменений нейро-гуморальной регуляции при тиреотоксикозе позволили прийти к выводу об изменениях активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Большинство авторов [3, 4, 25, 37, 38] единогласны в сво-

ем мнении о повышении активности ренина и ангиотензина-1, но данные о концентрации альдостерона являются противоречивыми. В доступной литературе встречаются единичные работы, характеризующие состояние РААС при артериальной гипертензии вследствие тиреотоксикоза [15, 4]. Мнения авторов об изменении активности адренергической системы при гипертиреозе являются неоднозначными в отношении изменения концентраций адреналина и норадреналина, а также участия рецепторных адренергических систем, нет сообщений о взаимосвязи показателей суточного профиля АД и концентрации катехоламинов при тиреотоксикозе. Нет единого мнения о степени изменения концентрации кортизола и его участия в патогенезе артериальной гипертензии при тиреотоксикозе.

При этом не освещаются вопросы изменения активности РААС, адреналина, норадреналина и кортизола в зависимости от возраста и тяжести тиреотоксикоза, степени артериальной гипертензии, а также изменение активности указанных систем по мере компенсации заболевания и коррекции АД на фоне тиреостатической и гипотензивной терапии.

Традиционно считается, что для тиреотоксикоза характерно повышение систолического АД по некоторым данным до 160-170 мм рт.ст. [1, 31] при нормальном или даже сниженном диастолическом АД, что приводит к значительному увеличению пульсового давления. Однако в 38-40% случаев при тяжелом течении заболевания определяется артериальная гипертензия с повышением как систолического, так и диастолического АД [1].

Вопрос о степени повышения артериального давления у пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от возраста освещен очень неполно. В 1985 году Saito I. и соавторы, изучая влияние возраста на АД у лиц с тиреотоксикозом, измеряли АД у 321 пациента и сравнивали с таковым у 324 пациентов из эутиреоидной контрольной группы. При этом субъекты были разделены на 4 группы от 20 до 59 лет. В результате было показано, что систолическое (но не диастолическое) АД было значительно выше у пациентов с гипертиреозом в каждой возрастной группе. Однако, исследователи не выявили зависимость от возраста повышения систолического АД среди гипертиреоидных пациентов, но снижение САД в процессе антитиреоидной терапии было более эффективным среди молодых пациентов. По мнению Saito I. et al., систолическая гипертензия, развивающаяся при гипертиреозе, наиболее часта для молодых возрастных групп [46].

Внедрение в клиническую практику метода суточного мониторирования АД (СМАД) позволило не только определить особенности суточного профиля АД, но и продемонстрировало свою прогностическую

значимость, показав в ряде исследований [20, 33, 50] четкую взаимосвязь между отдельными показателями суточного профиля (индекс времени гипертензии, вариабельность АД, нарушения циркадного ритма, величина, скорость и время утреннего повышения АД) и степенью поражения органов-мишеней (гипертрофия и ремоделирование левого желудочка, изменения артерий сетчатки, выраженность микроальбуминурии), а также риском развития сердечно-сосудистых осложнений (время риска внезапной смерти, пик развития мозговых инсультов, инфаркта миокарда и эпизодов безболевой ишемии миокарда). Метод СМАД в настоящее время признан наиболее информативным при оценке эффективности проводимой антигипертензивной терапии с учетом особенностей влияния различных групп антигипертензивных средств на суточный профиль АД.

Характерным признаком артериальной гипертензии при тиреотоксикозе является высокое пульсовое давление, являющееся следствием высокого сердечного выброса и пониженного ОПСС. Необходимо отметить, что с возрастом происходит повышение ригидности стенок крупных артерий, что является причиной гемодинамической перестройки с увеличением систолического АД у пожилых. Теперь является общепризнанным, что систолическая АГ имеет большее прогностическое значение, чем диастолическая и также известно, что эффективное лечение имеет прогностическое значение и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Клиническая и прогностическая значимость высокого пульсового давления при эссенциальной артериальной гипертензии продемонстрирована в ряде крупномасштабных исследований [17, 36, 42, 54]. Быстро развивающиеся знания сосудистой биологии показали, что РААС играет центральную роль в патогенезе сосудистой гипертрофии и артериальной ригидности [21]. Кроме возрастных изменений артерий рядом авторов показано повышение сосудистой ригидности у лиц с тиреотоксикозом [40]. Таким образом, справедливым является заключение, что у пожилых пациентов с тиреотоксикозом в увеличении пульсового давления, помимо изменений гемодинамики вследствие влияния избытка тиреоидных гормонов, участвуют возрастные изменения сосудистой системы.

Анализ суточного профиля артериального давления с учетом отдельных его показателей (индекс времени гипертензии, вариабельность, величина, время и скорость утреннего повышения АД, степень ночного снижения АД) является неполным у пациентов с тиреотоксикозом. К настоящему времени имеется небольшое количество работ зарубежных авторов, содержащих только отдельные данные по основным показателям суточного профиля АД у данных больных без учета степени тяжести артериальной гипертензии

и возрастных различий суточного профиля.

По имеющимся результатам экспериментальных исследований на животных при артериальной гипертензии вследствие гипертиреоза показано, что возникает не только повышение значений САД, но и увеличение его вариабельности, что объяснялось трехкратным повышением активности ренина плазмы крови, активизацией РААС и находило подтверждение результатов применения антагониста рецепторов ангиотензина — вальсартана, который нивелировал эти изменения [5]. Подобные заключения сделаны по результатам клинических наблюдений у пациентов с тиреотоксикозом [16], отмечено также достоверное более высокое пульсовое АД у лиц с тиреотоксикозом, по сравнению с контрольной группой пациентов [40].

Ранее также сообщалось, что при тиреотоксикозе нарушается суточный ритм АД с отсутствием достаточного снижения АД ночью в сравнении с дневными значениями у нормотензивных эутиреоидных пациентов [35], при этом выявлялась отрицательная корреляция между концентрацией в плазме крови Т3 и степенью ночного снижения систолического АД [35]. Однако работы большинства авторов не лишены разногласий.

Изучая циркадный ритм АД у нормотензивных пациентов с гипертиреозом и сравнивая его со здоровыми нормотензивными лицами, Kohno I. et al., не выявили различий в степени ночного снижения АД у сравниваемых групп, при этом достоверно более высокое пульсовое АД отмечалось у лиц с гипертиреозом [26]. По ряду сообщений, при изучении циркадного ритма АД у пациентов с тиреотоксикозом и артериальной гипертензией и у нормотензивных пациентов показано, что циркадный ритм АД формы «non-dipper» был присущ пациентам с артериальной гипертензией и оставался сохранным у гипертиреоидных лиц с нормальным АД [24]. Кроме того, из обследованных пациентов в данном исследовании артериальная гипертензия вследствие тиреотоксикоза была диагностирована у 73% больных. Было сделано заключение, что нарушения циркадного ритма АД у лиц с гипертиреозом является следствием повышения симпатической активности [49].

Рядом авторов делались сообщения о том, что систолическая гипертензия при тиреотоксикозе носит обратимый характер с восстановлением АД по мере компенсации функции щитовидной железы [46]. Однако правомерным остается вопрос: этично ли оставлять без адекватной коррекции артериального давления пациентов с тиреотоксикозом, особенно пожилого возраста, находящихся длительное время на тиреостатической терапии до восстановления эутиреоидного состояния, при наличии ограничений к оперативному лечению с учетом возрастных структурно-функциональных изменений сердечно-сосудис-

той системы?

Несмотря на то, что патогенетическим средством коррекции гемодинамических изменений при тиреотоксикозе давно признаны бета-адреноблокаторы, поиски возможных вариантов эффективной терапии нарушений гемодинамики у данных больных проводились в направлении изучения эффективности ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов кальция группы верапамила [15, 41]. Результаты работ, выполненных в данном направлении, свидетельствовали о минимальной динамике средних показателей АД при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина [41]. Применение вальсартана в экспериментальных условиях у крыс с моделью хронического тиреотоксикоза приводило к коррекции вариабельности систолического АД [5]. По некоторым сообщениям, при применении каптоприла в экспериментах у животных с артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза, индуцированного введением Т4, происходила адекватная коррекция системного АД с улучшением почечной гемодинамики, однако не наблюдалось влияния на увеличенную ЧСС и гипертрофию миокарда левого желудочка [15].

Сравнительное исследование эффективности пропранолола и верапамила при коррекции гемодинамических нарушений при тиреотоксикозе показало преимущество бета-блокатора, выражающееся не только в снижении АД но и коррекции ЧСС, в то время как верапамил, воздействуя преимущественно на систолическое АД, не оказывал влияния на тахикардию [10]. При коррекции гемодинамики возвращение к норме систолического АД происходило намного быстрее, чем диастолического, что объясняется тем, что регуляция АД у пациентов с гипертиреозом — комплексный процесс: систолическое АД в большей степени зависит от сердечного выброса и возвращается к норме вскоре после начала терапии, в то время как диастолическое АД в большей степени зависит от ОПСС и возвращается к норме намного медленнее [31].

О влиянии тиреоидных гормонов на липидный спектр крови известно давно. Изменения липидного спектра крови у больных тиреотоксикозом традиционно характеризовались снижением уровня общего холестерина и триглицеридов, а также холестерина липопротеидов низкой плотности и аполипопротеинов — В и А1 [1, 12, 18, 45, 47], изменения активности транспортных белков эфиров холестерина плазмы [18, 52], которые восстанавливаются по мере компенсации функции щитовидной железы.

Для выявления влияния гипертиреоза на метаболизм липопротеидов высокой плотности была изучена роль липопротеинлипазы печени и транспортных белков эфиров холестерина, в результате чего было сделано заключение, что эффект тиреоидных гормонов на уровень липопротеинов высокой плотности

опосредуется повышенной активностью липопротеинлипазы при гипертиреозе [51]. Прослеживается положительная корреляция между плазменным уровнем холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности и уровнем свободного Т4 [13]. А. Cachefo et al. в 2001 году сделали сообщение о том, что при гипертиреозе наблюдается повышение триглицеридов за счет увеличения концентрации инсулина плазмы и уровня глюкозы крови и снижение уровня плазменного холестерина, связанное с его ускоренным клиренсом (7). Установлена значительная корреляция между концентрацией общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина-В и уровнем тиреоидных гормонов крови и обратная — между аполипопротеином А, холестерином липопротеидов высокой плотности и тиреоидными гормонами (6).

Влияние тиреоидных гормонов на липопротеин А все еще обсуждается, поскольку имеются сообщения как об их уменьшении под влиянием тиреоидных гормонов у больных с гипертиреозом [19], так и о повышении в сравнении с эутиреоидной контрольной группой [6], и об отсутствии изменений. Несоответствия в результатах исследований, по мнению ученых, связаны с генетическим полиморфизмом аполипопротеина А и с различиями в изучаемом контингенте больных.

При коррекции гипертиреоза в липидном спектре крови одними из первых реагируют общий холестерин и холестерин ЛПНП [28]. Под влиянием тиреостатической терапии происходит достоверное повышение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности [19, 28, 39], средний уровень липопротеина А не изменялся после 4-х недельной тиреостатической терапии, значительно коррелировал с уровнем холестерина ЛПНП [19], изменения статистической значимости начинали проявляться не ранее 4-х месяцев лечения [28], позже всех из липидного спектра восстанавливался уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [28]. При этом характер изменений концентрации липопротеина А под влиянием тиреостатической терапии не был однонаправленным: у большей части пациентов происходило повышение его уровня или он оставался неизменным, и у меньшей части концентрация его снижалась [19].

Коррекция гипертиреоза при помощи субтотальной тиреоидэктомии приводила к повышению уровня липопротеина А сыворотки крови [55]. На замедление восстановления концентрации холестерина ЛВП и соотношения между холестерином ЛВП и общим холестерином влиял прием пропранолола [14], а также, возможно, продолжительность тиреостатической терапии. Добавление бета-блокатора надолго к тиреостатической терапии не влияло на сроки клини-

ческого и биохимического восстановления эутиреоза, но приводило к достоверному повышению триглицеридов [29].

Следовательно, по данным проанализированной литературы, изменения липидного спектра крови при тиреотоксикозе охарактеризованы достаточно полно, хотя и имеют противоречивые данные. При этом отсутствует информация об изменениях данных показателей у лиц с тиреотоксикозом, осложненным развитием артериальной гипертензии, нет данных, учитывающих возраст, взаимосвязь изменений липидного спектра и коррекцию показателей гемодинамики при добавлении к тиреостатической терапии гипотензивных препаратов различных групп, а также изменения липидного спектра крови у больных с предшествующей гипертонической болезнью при присоединении к эссенциальному симптоматического компонента повышения АД.

Таким образом, анализ литературы показывает, что большинством авторов сделаны попытки проанализировать, наряду с традиционными изменениями гемодинамики, приводящими к развитию артериальной гипертензии при тиреотоксикозе, возможные варианты изменений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уровня кортизола, являющихся следствием избытка тиреоидных гормонов. Имеются сообщения о суточной динамике артериального давления с нарушением циркадного ритма, увеличением вариабельности и пульсового АД, изменениях липидного спектра крови. Приводятся сообщения о динамике указанных изменений по мере компенсации ти-

реотоксикозной функции.

Однако, отсутствует информация о показателях суточного профиля АД у больных тиреотоксикозом, осложненным артериальной гипертензией, по данным СМАД, в зависимости от степени АД, возраста пациентов, а также при исходном наличии гипертонической болезни и присоединении, в связи с тиреотоксикозом, симптоматического эндокринного компонента повышения АД. Имеются только общие указания о динамике АД в виде нормализации АД, по мере компенсации функции щитовидной железы, но нет сообщений о динамике отдельных показателей СМАД в процессе лечения. Данные о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при тиреотоксикозе являются весьма противоречивыми, а количество работ, посвященных изучению взаимосвязи изменений РААС и кортизола при артериальной гипертензии, вследствие тиреотоксикоза, очень невелико и результаты их также неоднозначны. Наряду с информацией о преимуществах бета-адреноблокаторов, как средств патогенетической терапии гемодинамических изменений при тиреотоксикозе, нет сравнительной оценки по влиянию на гемодинамику короткодействующих и пролонгированных препаратов из этой группы, а также оценка их эффективности у этой группы больных по данным СМАД. Открытым остается вопрос о наличии взаимосвязи изменений липидного спектра крови при АД вследствие тиреотоксикоза в различных возрастных группах. Все сказанное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом

Литература

1. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Ленинград. "Медицина", 1983, с. 245.
2. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система. // Российские медицинские вести. - 2000. - №1. - с.18-25.
3. Ром-Бугословская Е.С., Комарова И.В. Регуляция секреции альдостерона при тиреотоксикозе. Тиреоидные гормоны как возможные стимуляторы активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. // Проблемы эндокринологии. - 1986. - №2. - стр.13-16.
4. 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.
5. Basset A., Blanc J., Elghozi J. Contribution of the renin-angiotensin system to blood pressure variability in hyperthyroid rats. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 2000. - vol. 93. - №8. - p.905-910.
6. Boda J., Paragh G., Szabo J. et al. Lipoprotein (a) studies in thyroid disease. // Orv. Hetill. - 1997. Sep. 7; 138(36). - Suppl.2. - p.2307-2309.
7. Cachefo A., Boucher Ph., Vidon C. et al. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. // The J. of Clin. endocrinology and metabolism. - 2001. - Vol.86. - №11. h. 5355-5357.
8. Cesareo R., Tarabuso A., Di Benedetto M., et al. Plasmatic endothelin-1 levels in hyperthyroid patients before and after antithyroid therapy. // Minerva Endocrinol. - 2000. Vol.25. - №3. - p.1-3.
9. Chiovato L., Mariotti P., Pinchera A. Thyroid disease in the elderly // Balliere's Clinical Endocrinology and metabolism. - 1997. 11(2). - P.251-270.
10. Clozel J.P., Danchin N., Genton P. et al. Effect of propranolol and verapamil on heart rate and blood pressure in hyperthyroidism. // Clin. Pharmacol Ther. - 1984. - Jul; 36(1). - p.64-9.
11. Coulombe P., Dussault J., Walker P. Plasma catecholamine concentration in hyperthyroidism and hypothyroidism. // Metabolism. - 1976. - №9. - p. 973-979.
12. de Bruin T.W., van Barlingen H., van Linde-Sibenius M/ et. al Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentration in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. // J. of clinical endocrinology and metabolism. - 1993. - Vol. 176. - p. 121-126.
13. Diekmann M.J., Angheliescu N., Endert E. et al. Changes in plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphism in LDL receptor on cholesterol ester transfer protein genes. // J. of clinical endocrinology and metabolism. - 2000. - Vol. 85. - p. 1857-1862.
14. 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.
15. Garcia del Rio C., Moreno M.R., Osuna A. et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. // Eur. J. Endocrinol. - 1997. - №6. - p.656-660.
16. Girard A., Hugues F., Le Jeune C., Elhozi L. Short-term variability of blood pressure and heart rate in hyperthyroidism. // Clin. Auton Res. - 1998. - Vol.8. - №3. - p.181-186.
17. Glynn R.J., Chae C.U., Guralnik J.M. et al. Pulse pressure and mortality in older people. // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160. - p. 2765-2772.
18. Hellstrom L., Wahrenberg H., Reynisdottir S. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism. // The J. of Clin. endocrinology and metabolism. - 1997. - Vol.82. - №1. p. 159-166.
19. Hoppichler F., Sandholzer C., Moncayo R. et al. Thyroid hormone (fT4) reduced lipoprotein (a) plasma levels. // Atherosclerosis. 1995. May; 115(1). P.65-71.

20. Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. et al. Association between non-dipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damaged in strictly selected community-dwelling normotensives. // *Hypertension*. -2003. -Vol. 16. - Iss. 6, № 6, - p. 434-438.
21. Izzo J. Systolic hypertension, arterial stiffness and vascular damage: role of the renin-angiotensin system. // *Blood Press. Monit.* -2000. -№5. -Suppl.2. - S.7-11.
22. Kitamura H., Kinugawa T., Miyakoda H. et al. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism. // *J. Cardiol.* -1992. -Vol.22. -№1. -p.219-225.
23. Klein J., Ojama K. Thyroid hormone and cardiovascular system. // *N. Engl. J. Med.* -2001. -Vol.344. -p.501-509.
24. Kluglich M., Middeke M. Circadian blood pressure rhythm in hyperthyroidism and primary hyperparathyroidism. // *Z. Kardiol.* -1982. -Vol.81. -Suppl.2. -p. 33-36.
25. Kobori H., Ichihara A., Suzuki H. et al. Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. // *Am. J. Physiol.* -1997. -№2. -Vol. 272. -p. E227-232.
26. Kohno I., Iwasaki H., Okutani M. et al. Circadian blood pressure and heart rate profiles in normotensive patients with mild hyperthyroidism. // *Chronobiol Int.* -1998. -Vol.15. -№7. -p.337-347.
27. Kuchel O., Buu N.T., Hamet P., Larochelle P. Hypertension in hyperthyroidism: is there an epinephrine connection? // *Life Sci.* -1982. -№2. -p. 603-609.
28. Kung A.W., Pang R.W., Lauder I. Et al. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. // *Clin. Chem.* -1995. -№2. -Vol.41. -p.226-231.
29. Little M.D., Kingswood J.C., John R., Lazarus J.H. Effect of nadolol on plasma lipids in hyperthyroidism. // *Horm. Metab. Res.* -1989. -№6. -p.331-333.
30. Marchant C., Brown L., Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* -1993. -№9. -p. 449-455.
31. Marcis C., Jonderko G., Kucharz E. Changes of arterial pressure in patients with hyperthyroidism during therapy. // *Med. Sci Monit.* -2002. -Jul; 8(7):CR502-507.
32. Marchill K., Scholz G. Dependence of hemodynamic changes in hyperthyroidism on age of patients and etiology of hyperthyroidism. // *Heart and thyroid*. Ed. L.E.Braverman, O.Eber, W. Langsteger. -Wien. -1994. -p.203.
33. Marinakis A.G., Vyssoulis G.P., Mechaelides A.P. et al. Impact of abnormal blood pressure fall on vascular function. // *Hypertension*. -2003. -Vol. 16. - Iss. 3, № 3, - p. 209-213.
34. McDevitt D.G., Riddell J.G., Hadden D.R., Montgomery D.A. Catecholamine sensitivity in hyperthyroidism and hypothyroidism. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* -1978. -№10. -p.297-301.
35. Minami N., Imai Y., Abe K. et al The circadian variation of blood pressure and heart rate in patients with hyperthyroidism. // *Tohoku J. Exp. Med.* -1989. Vol.159. -№11. -p.185-193.
36. Miura K., Dyer A.R., Greenland Ph. et al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. - p. 232.
37. Montiel M., Jimenez E., Narvaez J.A., Morell M. Aldosterone and plasma renin activity in hyperthyroid rats: effect of propranolol and propylthiouracil. // *J. Endocrinol invest.* -1984. -№12. -p.559-562.
38. Nakamura M., Ogihara T., Higaki J., et al. Plasma inactive renin in patients with hyperthyroidism. *J. Endocrinol Metab.* -1983. -№1. -p.198-201.
39. O'Brien T., Katz K., Hodge D. et al. The effect of treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipid levels and apolipoproteins AI, AII and E. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. -1997. Jan; 46(1). -P.17-20.
40. Obuobie K., Smith J., John R. et al. The effect of thyrotoxicosis and its treatment on central arterial stiffness. // *Eur. J. of Endocrinol.* -2002. -7. -p.176-222.
41. Ogihara T., Hata T., Maruyama A. et al. Blood pressure response to an angiotensin II antagonist in thyrotoxic patients with and without high blood pressure. // *Endocrinol. Jpn.* -1980. -№4. -p. 223-227.
42. Ohkubo T., Hozawa A., Imai Y. Prognostic impact of 24-hour mean pressure and pulse pressure on stroke. // *Circulation*. - 2001. -Vol.104. -p.160.
43. Polikar R., Burger A.G., Sherner U., Nicod P. The thyroid and the heart: a reevaluation. // *Circulation*. -1993. -Vol.87. -p.1435-1441.
44. Reiners C., Gramer-Kurz E., Pikert E., Schweisfurth H. Changes of serum angiotensin-I-converting enzyme in patients with thyroid disorders. // *Clin Physiol. Biochem.* -1998. -№6. -p.44-49.
45. Riis A.L., Gravholt C., Djurhuus C. et al. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. // *The J. of Clin. endocrinology and metabolism*. -2002. - Vol.87. - №10. p. 4747-4753.
46. Saito I., Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. // *Endocrinol Metab. Clin. North Am.* -1994. -№1. -p.379-386.
47. Sandarum V., Hanna A., Koneru L., et al. Both hypothyroidism and hyper thyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. // *The J. of Clin. endocrinology and metabolism*. -1997. - Vol.82. - №10. p. 3421-3424.
48. Schaaf L., Pohl T., Schmidt R. et al. Screening for thyroid disorders in a working population. // *Clin. Investing*. -1993. -Vol.71. -p. 126-131.
49. Spieker C., Barenbrock M., Rahn K., Zidek W. Circadian blood pressure variations in endocrine disorders. // *Blood Press*. -2000. -Mar; 2(1) -35-9.
50. Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E. et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. // *Hypertension*. -1997. -Vol. 29. - p. 30.
51. Tan K.C.B., Shiu S.W.M., Kung A.W.C. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein. // *J. of clinical endocrinology and metabolism*. - 1998. - Vol. 83. -№8. -p. 2921-2924.
52. Tan K.C.B., Shiu S.W.M., Kung A.W.C. Plasma cholesterol ester activity in hyper- and hypothyroidism. // *J. of clinical endocrinology and metabolism*. - 1998. - Vol. 83. -№1. -p. 140-143.
53. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community; the Whickham survey. // *Clin. Endocrinol.* -1977. -7. -p.481.
54. Van Bortel L.M., Struijker-Boudier H.A., Safar M.E. et al. Pulse pressure, arterial stiffness and drug treatment of hypertension. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. - p. 914.
55. Yamamoto K., Ozaki I., Fukushima N. et al. Serum lipoprotein (a) levels before and after subtotal thyroidectomy in subjects with hyperthyroidism. // *Metabolism*. -1995. 781. -p.4-7.

Abstract

This review of literature, devoted to arterial hypertension in patients with thyrotoxicosis, describes the state of renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines and cortisol metabolism, hemodynamic parameters. Pharmacologic correction of hemodynamic abnormalities and lipid metabolism changes is discussed. The information presented supports the conclusion that further study of the problem is necessary. The objective is to investigate neuro-humoral activation and metabolic changes, according to BP increase stage, thyrotoxicosis severity, BP dynamics during thyroid function compensation, and to optimise antihypertensive therapy in such patients.

Keywords: arterial hypertension, thyrotoxicosis, renin-angiotensin-aldosterone system, cortisol, thyroid gland, blood pressure.

Поступила 15/12-2003