

## 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. —p.35-38.
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*