

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК [547.984+612/46]:577.175.444-08:616.839

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-170-178>

Поступила в редакцию 18.10.2017

Received 18.10.2017

Т. А. Митюкова¹, Т. А. Леонова², А. А. Сиваков³, С. Б. Кохан¹, О. Е. Полулях¹

¹*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

²*Минский городской онкодиспансер, Минск, Республика Беларусь*

³*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЧЕ И КОРТИЗОЛА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ СУПРЕССИВНУЮ ТИРОКСИНОТЕРАПИЮ

Аннотация. Известно, что при тиреотоксикозе и гипертиреозе могут происходить изменения в функционировании симпатoadренальной системы, однако вопрос о влиянии субклинического гипертиреоза на активность медиаторного и гормонального компонентов симпатoadренальной системы, а также на активность коркового слоя надпочечников до сих пор является предметом дискуссий. Пациенты с тиреоидным раком получают супрессивную терапию левотироксином по жизненным показаниям, поэтому этот вопрос является актуальным с медицинской точки зрения.

Цель работы – оценить содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы в зависимости от степени супрессии тиреотропного гормона и признаков формирующейся патологии сердечно-сосудистой системы (тахикардии, повышенного артериального давления), а также тонуса вегетативной нервной системы.

Обследовано 93 пациента с супрессированным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ < 0,5 мЕ/л) и 50 человек контрольной группы. Показано, что пациенты отличаются от лиц группы контроля достоверным снижением уровня норметанефрина (метаболита норадrenalина) в моче. У пациентов с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдалось снижение уровней метанефрина и дофамина в моче по сравнению с таковыми у здоровых лиц с аналогичным тонусом вегетативной нервной системы. У пациентов с суперсупрессией тиреотропного гормона (ТТГ < 0,1 мЕ/л) отмечалось достоверное снижение медианы уровня кортизола в крови по сравнению с контролем.

Полученные данные демонстрируют наличие компенсаторных механизмов баланса симпатoadренальной системы при субклиническом гипертиреозе, а также угрозу развития гипокортицизма при суперсупрессии уровня тиреотропного гормона (ТТГ < 0,1 мЕ/л).

Ключевые слова: супрессивная терапия тироксином, катехоламины, кортизол, симпатoadренальная система, субклинический гипертиреоз

Для цитирования: Содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов, получающих супрессивную тироксинотерапию / Т. А. Митюкова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 170–178. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-170-178>

T. A. Mityukova, T. A. Leonova, A. A. Sivakov, S. B. Kochan, O. E. Polulyach

¹*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Minsk City Oncological Dispensary, Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*

CONTENT OF CATECHOLAMINES IN THE URINE AND CORTISOL IN THE BLOOD OF PATIENTS RECEIVING SUPPRESSIVE TYROXINOTHERAPY

Abstract. It is known that with thyrotoxicosis and hyperthyroidism, changes in the functioning of the sympathoadrenal system can occur, but the question of the influence of subclinical hyperthyroidism on the activity of the mediator and hormonal component of the sympathoadrenal system, as well as the activity of the cortical layer of the adrenals, is still controversial. Patients with thyroid cancer receive suppressive therapy with levothyroxine according to vital indications, so this issue is topical from the medical point of view.

The aim of the study is to evaluate the catecholamine content in the urine and cortisol in the blood of patients with highly differentiated thyroid cancer depending on the degree of suppression of the thyroid-stimulating hormone and the signs of the developing cardiovascular pathology (tachycardia, high blood pressure) and the tone of the autonomic nervous system.

93 patients with a suppressed thyroid-stimulating hormone level (TTG < 0.5 mE/L) and 50 individuals of the control group were examined. It is shown that patients differ from the control group by a significant decrease in the level of normetanephrine (noradrenaline metabolite) in the urine. In patients with a predominance of the sympathetic tone of the

autonomic nervous system, there was a decrease in the levels of metanephrine and dopamine in the urine, as compared with healthy individuals with a similar tone of the autonomic nervous system. In patients with thyroid-stimulating hormone supersuppression (TTG < 0.1 mE/L), there was a significant decrease in the median of the cortisol level in the blood as compared to the control.

The obtained data demonstrate the presence of compensatory mechanisms of balance of the sympathoadrenal system in subclinical hyperthyroidism, as well as the threat of development of hypocorticism in supersuppression of the thyroid-stimulating hormone (TTG < 0.1 mE/L).

Keywords: suppressive therapy with thyroxine, catecholamines, cortisol, sympathoadrenal system, subclinical hyperthyroidism

For citation: Mityukova T. A., Leonova T. A., Sivakov A. A., Kochan S. B., Polulyach O. E. Content of catecholamines in the urine and cortisol in the blood of patients receiving suppressive thyroxinotherapy. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 170–178 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-170-178>

Введение. Симпатоадреналовая система (САС) играет важную роль в регуляции функций организма как в норме, так и при патологии. Мозговое вещество надпочечников является компонентом САС, продуцирующим катехоламины (КА), которые поступают в кровяное русло и регулируют деятельность сердца, тонус сосудов и обменные процессы. Адаптация организма к меняющимся условиям среды, включая стрессорные воздействия, достигается благодаря взаимодействию вегетативной нервной системы (ВНС), а именно ее симпатического и парасимпатического отделов, и нейрогуморальной регуляции, звеньями которой являются САС [1, 2], а также гормоны коркового слоя надпочечников. Глюкокортикоиды могут оказывать влияние на многие процессы, связанные с функционированием щитовидной железы: секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), образование и секрецию тироксина, превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), образование и катаболизм белков, связывающих и транспортирующих тиреоидные гормоны в крови. В целом глюкокортикоиды подавляют активность щитовидной железы [1, 2]. Известно, что гормоны щитовидной железы усиливают бета-адренэргические реакции путем увеличения количества рецепторов и повышения их чувствительности. Периферические проявления гипертиреоза сходны с гиперадренэргическим состоянием. Установлено, что гормоны коркового слоя надпочечников (кортизол и др.) препятствуют десинхронизации, которая может развиваться при интенсивной адренэргической стимуляции, т. е. играют синергичную роль при активации адренэргических процессов [1–3].

Основным гормоном мозгового вещества надпочечников является адреналин, тогда как норадреналин преимущественно служит нейромедиатором и образуется в симпатических нервных окончаниях как в ЦНС, так и на периферии; дофамин также является медиатором ЦНС и наряду с этим – предшественником для синтеза норадреналина и адреналина, а также медиатором паракринной регуляции в ряде периферических органов и тканей [1, 2].

Еще в работах 1970–1980-х годов было показано, что при тиреотоксикозе наблюдается повышение экскреции адреналина и снижение выделения норадреналина с мочой, и было высказано предположение о повышении тонуса гормонального и снижении тонуса медиаторного звена САС, что носит приспособительный характер [4, 5]. Дальнейшие исследования, посвященные влиянию тиреотоксикоза, показали снижение толерантности к физическим нагрузкам на фоне снижения активности симпатического отдела нервной системы и повышения адреномедуллярного ответа на физическую нагрузку [6]. В целом состояние гипертиреоза характеризуется повышением чувствительности органов и тканей к симпатической стимуляции и к действию КА [1, 2]. Известно также, что при гипертиреозе нарастает влияние тиреоидных гормонов на деструкцию кортизола в печени, что может привести к надпочечниковой недостаточности [1, 2]. Однако при изучении вариабельности сердечного ритма (ВСР) некоторые авторы указывают на повышение симпатического и снижение парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы при гипертиреозе [7–9]. Очевидно, что все эти вопросы до сих пор являются предметом дискуссий. Исходя из этого, представляется целесообразным оценить характер взаимодействия между САС, корковым веществом надпочечников и тиреоидным статусом у лиц, которые получают тироксинотерапию по жизненным показаниям. Состояние субклинического гипертиреоза характерно для пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ), подвер-

гающимся супрессивной терапией левотироксином для снижения уровня ТТГ с целью предупреждения рецидивов и метастазов при тиреоидном раке [10].

Цель работы – оценить содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы в зависимости от степени супрессии тиреотропного гормона и признаков формирующейся сердечно-сосудистой патологии (тахикардии, повышенного артериального давления), а также тонуса вегетативной нервной системы.

Материалы и методы исследования. В целевую группу пациентов (93 чел.) вошли лица, прооперированные по поводу ВДРЩЖ и получающие супрессивную терапию левотироксином не менее 10 лет, с достигнутым уровнем супрессии ТТГ ($<0,5$ мЕ/л). Средняя доза препарата (медиана и процентиля) составляла 2,4 [2,0–2,8] мкг/кг массы тела, средний возраст пациентов – 30,5 года (интервал 20–44 года), продолжительность лечения – в среднем 15 лет. Группа контроля (50 чел.) была аналогичной по возрастной структуре и антропометрическим характеристикам, но не имела отклонений от нормы по уровню гормонов тиреоидного статуса, а также симптомов тахикардии и повышенного артериального давления (АД). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД оценивали в состоянии покоя с использованием автоматического прибора Microlife (Швейцария).

Определение КА в моче проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС), как описано в работе [11], в разовой утренней порции мочи, результаты выражали в нг/мл и пересчитывали на мг креатинина. Общепринятые интервалы нормы для КА представлены в табл. 1. Наряду с методом ВЭЖХ для определения КА применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень ванилилминдальной кислоты (ВМК, конечный метаболит обмена адреналина) в моче определяли с использованием наборов ИФА фирмы DRG (США) (интервал нормы $<14,0$ мг/г креатинина), уровень метанефрина в плазме крови – с помощью ИФА-наборов фирмы DRG (США) (интервал нормы $<90,0$ пг/мл), уровень кортизола – с использованием ИФА-наборов («Хема», Россия; интервал нормы 138–690 нмоль/л), ТТГ и свободного тироксина (св. Т₄) – с помощью ИФА-наборов фирмы DRG (США) (интервал нормы для ТТГ – 0,39–6,16 мЕ/л, для св. Т₄ – 0,8–2,0 нг/дл) в сыворотке крови пациентов и лиц группы контроля. Для интерпретации полученных результатов привлекали данные кардиоинтервалографии ЭКГ, которая была проведена ранее у всех пациентов целевой группы ($n = 93$) и у лиц группы контроля ($n = 50$) [12]. Необходимо отметить, что при сборе мочи для определения КА число пациентов, которым были проведены анализы, составило 88 человек из всего состава обследуемых, а среди лиц контрольной группы – 32 чел., при определении уровня кортизола в сыворотке крови также имели место некоторые упущения. Фактическая численность обследованных групп по каждому из показателей отражена в табл. 2–5.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета SPSS (версия 12.0). Определяли основные статистические характеристики: среднюю арифметическую величину (X), ошибку средней арифметической (Sx), стандартное (среднеквадратичное) отклонение (SD), медиану (Me), нижние и верхние процентиля ([25–75]). В работе использовали непараметрические методы статистики, поскольку распределение изучаемых показателей было отлично от нор-

Т а б л и ц а 1. Интервалы нормы для содержания катехоламинов в моче у практически здоровых лиц (определение методом ВЭЖХ) [13]

Table 1. Intervals of the norm for the content of catecholamines in urine in practically healthy individuals (determination by high-performance liquid chromatography) [13]

Показатель	Норма	
	Катехоламины, мкг/сут	Катехоламины, мкг/мг креатинина в разовой порции мочи/нг/мг креатинина
Адреналин (эпинефрин)	0–27	0,001–0,044/(1–44)
Норадреналин	0–97	0,009–0,112/(9–112)
Дофамин	0–500	0,005–0,500/(5–500)
Метанефрин	0–300	0,005–0,300/(5–300)

мального. Достоверность отличий между группами по медианам и процентилям оценивали с помощью коэффициента Манна–Уитни, а достоверность различий между долями (процентами) – с использованием хи-квадрата.

Результаты и их обсуждение. Пациенты основной группы и практически здоровые лица были охарактеризованы по основным показателям тиреоидного статуса – уровням ТТГ и св. Т4. Лица группы контроля имели эутиреоидный статус (ТТГ = 1,50 [0,8–2,7] мЕ/л, св. Т4 = 1,31 [1,1–1,6] нг/дл), а пациенты – необходимый уровень супрессии ТТГ (<0,5 мЕ/л). Значения в группе пациентов составляли: ТТГ = 0,11 [0,05–0,40] мЕ/л, св. Т4 = 1,91 [1,6–2,4] нг/дл. У пациентов медиана уровня ТТГ была достоверно ниже, а св. Т4 достоверно выше, чем в контроле, что обусловлено приемом супрафизиологических доз левотироксина.

Учитывая, что концентрации КА в крови крайне нестабильны, поскольку нефрины быстро элиминируются под влиянием ферментов, а также выделяются с мочой, основной интерес представляли уровни аналитов в моче. Оценивали КА, отражающие функциональную активность мозгового слоя надпочечников и симпатической нервной системы – адреналина и продуктов его метаболизма – метанефрина и ванилилминдальной кислоты, уровень продукта метаболизма норадреналина – норметанефрина, а также концентрацию дофамина.

Показано, что средние уровни адреналина, метанефрина, дофамина и ВМК у пациентов с ВДРЩЖ не дают достоверных отличий от их содержания у лиц группы контроля (табл. 2). Выявлено достоверное снижение уровня норметанефрина – продукта метаболизма норадреналина в моче у пациентов целевой группы (табл. 2), что, по-видимому, свидетельствует о снижении активности норадренэргической стимуляции на фоне действия супрессивных доз левотироксина. Данный факт соответствует классическим представлениям о взаимодействии САС и тиреоидной системы, поскольку тиреоидные гормоны повышают чувствительность адренорецепторов к КА [1, 2]. Из литературы известно, что состояние выраженного гипертиреоза может сопровождаться снижением активности медиаторного звена САС [1].

Далее было проведено сопоставление уровней КА лиц контрольной группы и пациентов, имеющих суперсупрессию ТТГ. Как видно из представленных в табл. 3 данных, при суперсупрессии ТТГ (<0,1 мЕ/л) также отсутствовали отличия от группы контроля по большинству показателей, кроме норметанефрина. Уровень норметанефрина был существенно снижен у пациентов по сравнению с контролем, данный факт повторялся также и при выделении подгрупп пациентов с повышенной ЧСС и повышенным АД.

Представляло интерес оценить содержание КА в моче у пациентов с отклонениями в состоянии сердечно-сосудистой системы, т. е. при повышении ЧСС на фоне нормального АД (ЧСС > 80 уд/мин, $n = 29$) и при повышенном АД на фоне нормальной ЧСС (АД > 130/80 мм рт. ст., $n = 13$). На рисунке представлены медианы адреналина, метанефрина и дофамина в группе контроля и у пациентов с повышенной ЧСС и повышенным АД. При повышенном АД наблюдались достоверное снижение уровня метанефрина и тенденция к снижению дофамина в моче. Аналогичные тенденции отмечались и при повышенной ЧСС (см. рисунок), что, предпо-

Т а б л и ц а 2. Уровень катехоламинов и их метаболитов у лиц группы контроля и у пациентов целевой группы

Table 2. Level of catecholamines and their metabolites in the patients of the control group and the target group

Показатель	Группа контроля ($n = 32$)	Группа пациентов ($n = 88$)
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	2,3 [0,9–3,8]	2,0 [1,2–3,5]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	5,7 [4,1–9,1]	4,3 [3,4–6,8]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	12,8 [0–45,1]	2,0 [0,0–5,4]*
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,3 [6,6–8,5]	6,6 [5,7–8,5]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	102,7[85–123]	90,5[67–130]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	23,5 [18,6–25,5]	28,5 [18,8–29,5]

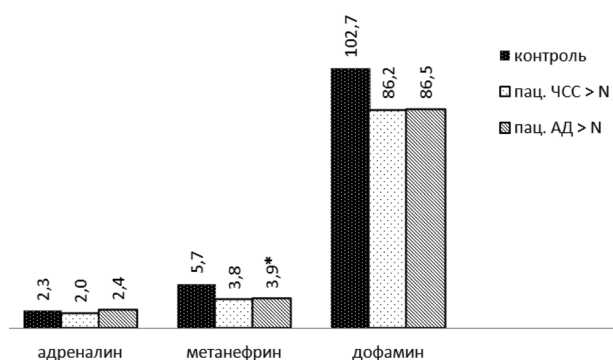
Примечание. * – достоверные отличия от группы контроля ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 3. Уровень катехоламинов и их метаболитов у лиц группы контроля и у пациентов целевой подгруппы с суперсупрессией ТТГ (<0,1 мЕ/л)

T a b l e 3. Level of catecholamines and their metabolites in the patients of the control group and the target subgroup with thyroid-stimulating hormone supersuppression (<0.1 mU/l)

Показатель	Группа контроля (n = 32)	Группа пациентов (n = 54)
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	2,3 [0,9–3,8]	2,4 [1,6–3,7]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	5,7 [4,1–9,1]	4,3 [2,8–6,9]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	12,8 [0,0–45,1]	1,2 [0,0–4,1]*
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,3 [6,6–8,5]	6,8 [6,0–8,1]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	102,7 [85–123]	90,5 [79–130]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	23,5 [18,6–25,5]	28,9 [17,9–30,5]

П р и м е ч а н и е. * – достоверные отличия от группы контроля ($p < 0,05$).



Медианы содержания катехоламинов в моче у лиц группы контроля, у пациентов с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС > 80 уд/мин) и у пациентов с повышенным артериальным давлением (АД_{сисст} > 130 мм рт. ст.). * – достоверные отличия ($p < 0,05$) между пациентами и лицами группы контроля

Medians of the catecholamine content in the urine of control patients, patients with an increased heart rate (heart rate > 80 beats per minute) and of patients with a high blood pressure (ADS > 130 mm Hg). * – significant differences ($p < 0,05$) between the patients and the persons of the control group

отмечали преобладание симпатического тонуса ВНС, а при значениях LF/HF < 0,8 – преобладание парасимпатического тонуса ВНС [14]. В группе контроля ($n = 32$) лица с преобладанием симпатического тонуса ВНС составляли 28 % (9 чел.), а с преобладанием парасимпатического – 34 % (11 чел.), остальные 38 % имели значение LF/HF в пределах 0,8–1,2, т. е. близкое к физиологической норме. В группе пациентов ($n = 88$) лица с преобладанием симпатического тонуса составляли 34 % ($n = 30$), а с преобладанием парасимпатического – 57 % ($n = 50$). Повышение доли лиц с парасимпатическим тонусом ВНС в группе пациентов по сравнению с контролем было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Показано, что у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС отмечались достоверно более низкие значения метанефрина в моче (3,5 [2,7–4,1] нг/мг креатинина по сравнению с содержанием анализа у лиц контрольной группы 4,9 [4,1–6,2] при аналогичном тонусе ВНС, $p < 0,05$), а также достоверно более низкие значения дофамина (85,9 [60–107] по сравнению с 115,6 [101–126] в контроле). Эти данные, по-видимому, отражают компенсаторное снижение функциональной активности мозгового слоя надпочечников на фоне супрессивной терапии у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС (табл. 4). Следует отметить, что в под-

жительно, указывает на снижение функциональной активности мозгового слоя надпочечников.

Полученные результаты имеют неоднозначный характер, поэтому для их интерпретации были привлечены собственные данные по ВСР, опубликованные ранее [12]. Как известно, низкочастотная составляющая спектра кардиоинтервалограммы (LF) отражает симпатическую активность, а высокочастотная (HF) – парасимпатическую, поэтому соотношение LF/HF рассматривается как критерий симпатовагусного баланса [14]. Медиана показателя симпатовагусного баланса LF/HF была близка к 1,0 как в группе контроля, так и в группе пациентов. По международному стандарту значение LF/HF, приближающееся к 1,0, принято за физиологическую норму [14].

Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от индивидуальных соотношений LF/HF. При значениях LF/HF > 1,2

Т а б л и ц а 4. Содержание катехоламинов в моче и крови и уровень ТТГ у лиц группы контроля и у пациентов с ВДРЦЖ в зависимости от тонуса ВНС

T a b l e 4. Content of catecholamines in the urine and the blood and the level of thyroid-stimulating hormone in the patients of the control group and in patients with highly differentiated thyroid cancer depending on the tone of the autonomic nervous system

Показатель	Преобладание симпатического тонуса ВНС (LF/HF > 1,2)	Преобладание парасимпатического тонуса ВНС (LF/HF < 0,8)
Контроль		
К-во обследуемых	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 11
ТТГ, мЕ/л в сыворотке крови	0,90 [0,6–2,2]	1,50 [0,7–4,2]
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	1,1 [0,5–4,2]	3,1 [1,2–3,8]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	4,9 [4,1–6,2]	7,1 [3,8–10,0]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	14,2 [0–45,2]	11,8 [0–43,9]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	115,6 [101,1–125,6]	94,7 [56,3–102,7]
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,27 [6,1–7,9]	7,5 [6,6–8,5]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	24,8 [17,7–34,6]	27,6 [13,2–31,6]
Пациенты с ВДРЦЖ		
К-во обследуемых	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 50
ТТГ, мЕ/л в сыворотке крови	0,17 [0,03–0,45]	0,08 [0,01–0,40]
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	1,7 [1,0–2,2]	1,9 [1,5–3,5]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	3,5 [2,7–4,1]*	4,7 [3,4–6,8]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	2,6 [0,0–5,9]*	1,7 [0,0–5,0]*
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	85,9 [60,0–106,9]*	89,3 [79,2–132,4]
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	6,4 [5,4–6,6]	7,1 [6,4–8,5]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	22,3 [18,5–22,4]	29,7 [18,0–33,9]

Примечание. * – достоверные отличия ($p < 0,05$) между лицами группы контроля и пациентами с одинаковым тонусом ВНС.

группе пациентов с повышенным АД отмечалась наиболее выраженная симпатикотония, среднее значение LF/HF составляло 1,6 [1,2–1,8].

Для понимания полученных данных целесообразно обратиться к результатам обследования пациентов с ВДРЦЖ, проведенного более 10 лет тому назад, когда эти пациенты были в детском и подростковом возрасте и имели стаж лечения около 3 лет [15]. По данным Ж. А. Безлер [15], нормальный тип вегетативной реактивности у пациентов-детей встречался значительно реже (36,4 %) ($p < 0,05$), чем у здоровых (59,1 %), при этом у них преобладал асимпатикотонический тип (50,9 %) ($p < 0,05$). У большинства (58,2 %) пациентов-детей было выявлено недостаточное обеспечение ортостаза. При внутрigrупповом анализе у пациентов с гипотиреозом чаще регистрировалось (54,5 %) избыточное обеспечение ортостаза, чем у детей в состоянии супрессии ТТГ и эутиреоза (29,5 %), у которых преобладало недостаточное вегетативное обеспечение (63,6 %). По мнению автора, низкий уровень функционирования симпатической нервной системы у детей, оперированных по поводу рака ЩЖ, связан с приемом повышенных доз тиреоидных гормонов, эффекты которых сходны с эффектами САС. В условиях даже незначительного избытка тиреоидных гормонов уменьшается потребность организма в симпатической регуляции, снижается тонус центров симпатической нервной системы и их периферические эффекты [15].

Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями Ж. А. Безлер [15], а также других авторов [5, 6], которые выявили снижение активности симпатической нервной системы и уровня норадреналина в плазме крови пациентов с субклиническим гипертиреозом как в покое, так и при физической нагрузке, а также снижение их толерантности к физической нагрузке. Наши результаты демонстрируют, что выраженная симпатикотония (LF/HF > 1,6) характерна только для пациентов с повышенным АД. Большинство пациентов с ВДРЦЖ (57 %) характеризуются преобладанием парасимпатического тонуса ВНС. У пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС (LF/HF > 1,2) на фоне субклинического гипертиреоза развиваются компенсаторные эффекты, которые выражаются в подавлении адреномедулярной активности (снижение уровней метанефрина и дофамина в моче).

Т а б л и ц а 5. Уровень кортизола и доза левотироксина (L-T4) у пациентов целевой группы в зависимости от степени супрессии ТТГ и отклонений ЧСС и АД от нормы

Table 5. Cortisol level and a dose of levothyroxine (L-T4) in the patients of the target group depending on the suppression degree of thyroid-stimulating hormone and abnormalities of heart rate and blood pressure from normal

Группа	Кортизол, нмоль/л	Доза L-T4, мкг/кг
1. Контроль ($n = 44$)	409,9 [292,6–543,2]	
2. Пациенты все с ТТГ < 0,5 мЕ/л ($n = 73$)	292,7 [215,8–329,1]*	2,4 [2,0–2,8]
3. Пациенты с ТТГ < 0,1 мЕ/л ($n = 54$)	262,3 [199,3–306,7]* #	2,4 [2,0–2,7]
4. Пациенты с ТТГ = 0,1–0,5 мЕ/л ($n = 19$)	487,5 [425,2–629,2]	2,3 [1,9–2,8]
6. Пациенты с ЧСС > 80 уд/мин ($n = 29$)	424,4 [355,8–540,8]	2,4 [2,1–2,8]
7. Пациенты с АД > 130/85 мм рт. ст. ($n = 13$)	590,0 [515,0–689,2]*	1,9 [1,8–2,3]

Пр и м е ч а н и е. Достоверные отличия ($p < 0,05$): * – от контроля, # – между группами 3 и 4.

Данные по определению уровня кортизола в сыворотке крови пациентов с ВДРЦЖ приведены в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, у пациентов целевой группы отмечается достоверно более низкий уровень кортизола, чем в группе контроля. Сравнение двух подгрупп пациентов с различными уровнями супрессии ТТГ демонстрирует, что существенно сниженный уровень кортизола отмечается только в подгруппе суперсупрессии (ТТГ < 0,1 мЕ/л), а в подгруппе умеренной супрессии (ТТГ = 0,1–0,5 мЕ/л) уровень гормона не отличается от контроля. У лиц с суперсупрессией ТТГ выявлены единичные случаи снижения уровня гормона за пределы референтной границы нормы (<138 нмоль/л) – всего у 5 (9,3 %) человек. Интересно, что медианы доз тироксина в этих двух подгруппах являются сопоставимыми и не дают достоверных отличий (2,4 и 2,3 мкг/кг), что, по-видимому, указывает на повышенную чувствительность пациентов с суперсупрессией ТТГ к действию стандартных доз тироксина.

Подгруппа пациентов с АД > 130/85 мм рт. ст. характеризовалась достоверным повышением содержания кортизола в крови по сравнению с контролем (табл. 5). У 3 (23 %) из 13 пациентов значения кортизола выходили за пределы референтной нормы, превышающие 690 нмоль/л. Медиана дозы левотироксина у этих пациентов имела тенденцию к снижению по сравнению с таковой у лиц с нормальным давлением (1,9 по сравнению с 2,4 мкг/кг). По-видимому, повышение АД связано не столько с влиянием супрессивной терапии, сколько с индивидуальной предрасположенностью к артериальной гипертензии, что подтверждает и повышенный уровень кортизола.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с суперсупрессией уровня ТТГ (<0,1 мЕ/л) характеризуются достоверным снижением содержания кортизола в крови. Учитывая синергичное влияние тиреоидных гормонов и гормонов коры надпочечников на бета-адренорецепторы сердечно-сосудистой системы, выявленное нами снижение уровня кортизола у пациентов с повышенной чувствительностью к тироксинотерапии может рассматриваться как адаптивный механизм отрицательной обратной связи, направленный на предупреждение чрезмерной активации САС. С другой стороны, нарастание скорости распада кортизола под влиянием тиреоидных гормонов, описанное в литературе [1], угрожает развитием гипокортицизма у пациентов с ВДРЦЖ даже на фоне субклинического гипертиреоза, что требует поддержания уровня ТТГ в рамках целевых значений 0,3–0,5 мЕ/л, предусмотренных для мониторинга пациентов со стабильной ремиссией основного заболевания [16].

Заключение. Обобщая полученные данные, следует отметить, что у молодых пациентов с ВДРЦЖ, длительное время (более 10 лет) получающих супрессивную терапию левотироксином, в отличие от лиц группы контроля, отмечается достоверное снижение уровня норметанефрина в моче, что, по-видимому, свидетельствует о снижении активности симпатического звена нейроэндокринной регуляции на фоне субклинического гипертиреоза, который характеризуется повышением чувствительности органов и тканей к симпатической стимуляции и действию КА.

У пациентов с преобладанием симпатического тонуса вегетативной регуляции (LF/HF > 1,2) наблюдалось снижение уровней метанефрина и дофамина в моче по сравнению с таковыми у здо-

ровых лиц с аналогичным тонусом ВНС, что, по-видимому, служит механизмом компенсаторного баланса активности САС при субклиническом гипертиреозе.

У пациентов с суперсупрессией ТТГ (<0,1 мЕ/л) отмечалось достоверное снижение медианы уровня кортизола в крови по сравнению с контролем и единичные случаи (9,3 %) снижения уровня гормона за пределы нормы, что требует поддержания уровня ТТГ в рамках оптимальных целевых значений 0,3–0,5 мЕ/л при стабильной ремиссии основного заболевания. Достоверное нарастание уровня кортизола по сравнению с контролем наблюдалось только в подгруппе пациентов с повышенным АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М16-062 от 20.05.2016 г.

Acknowledgements. The work was supported by the grant of the Belarusian Republican Foundation for Basic Research no. M16-062 of May 20, 2016.

Список использованных источников

1. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл. – М. : Логосфера, 2008. – 1256 с.
2. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн [и др.] ; под ред. А. М. Вейна. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 749 с.
3. Джанашия, П. Х. Роль нейрогуморальной активации в патогенезе артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе / П. Х. Джанашия, Г. Б. Селиванова // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 34–39.
4. Губанова, Е. Ф. Некоторые показатели обмена катехоламинов у больных тиреотоксикозом и их изменения под влиянием лечения симпатолитиками (резерпином и исмелином) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ф. Губанова ; Ужгор. гос. ун-т. – Ужгород, 1972. – 19 с.
5. Левитан, А. М. Исследование некоторых сторон обмена катехоламинов у больных тиреотоксикозом при лечении ¹³¹I : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / А. М. Левитан ; Центр. науч.-исслед. рентгено-радиол. ин-т. – Л., 1980. – 22 с.
6. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism / H. Kitamura [et al.] // J. of Cardiology. – 1992. – Vol. 22, N 1. – P. 219–225.
7. Sympathovagal response to orthostatism in overt and subclinical hyperthyroidism / B. Goichot [et al.] // J. of Endocrinological Investigation. – 2004. – Vol. 27, N 4. – P. 348–352. DOI: 10.1007/bf03351060
8. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability / J.-L. Chen [et al.] // J. of Clinical Endocrinology. – 2006. – Vol. 64, N 6. – P. 611–616. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02514.x
9. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism / F. Galetta [et al.] // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 64, N 8. – P. 546–549. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.10.001
10. Biondi, B. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer / B. Biondi, D. S. Cooper // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, N 2. – P. 135–146. DOI: 10.1089/thy.2009.0311
11. Определение катехоламинов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием у пациентов, получающих супрессивную терапию левотиroxином / Т. А. Митюкова [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания учреждения образования «Гомел. гос. мед. ун-т», Гомель, 5–6 нояб. 2015 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 668–671.
12. Сердечный ритм у пациентов при лечении супрессивными дозами левотиroxина / Т. А. Леонова [и др.] // Вес. Нац. акад. Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016, № 3. – С. 65–73.
13. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство : в 2 т. / под ред. В. В. Долгова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 928 с.
14. Сидоренко, Г. И. Динамика резервов адаптации как ключ к объяснению прекондиционирования / Г. И. Сидоренко, А. В. Фролов // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 47–52.
15. Безлер, Ж. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ж. А. Безлер ; Мин. гос. мед. ин-т. – Минск, 2000. – 20 с.
16. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / Ю. И. Аверкин [и др.] ; под ред. О. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Проф. издания, 2012. – Вып. 2. – 508 с.

References

1. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006. 1116 p. (Russ. ed.: Gaiton A. K., Kholl Dzh. E. *Meditsinskaya fiziologiya*. Moscow, Logosfera Publ., 2008. 1256 p.)
2. Vein A. M. (ed.) *Vegetative disorders: Clinic, diagnosis, treatment*. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2003. 749 p. (in Russian).
3. Dzhanashiya P. Kh., Selivanova G. B. The role of neurohumoral activation in the pathogenesis of arterial hypertension in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2005, no. 5, pp. 34–39 (in Russian).

4. Gubanova Ye. F. *Some indicators of catecholamine metabolism in patients with thyrotoxicosis and their changes under the influence of treatment with sympatholytic (reserpine and ismelin)*. Abstract of Ph. D. diss. Uzhgorod, 1972. 19 p. (in Russian).
5. Levitan A. M. *The study of some aspects of catecholamine exchange in patients with thyrotoxicosis in the treatment of ¹³¹I*. Abstract of Ph. D. diss. Leningrad, 1980. 22 p. (in Russian).
6. Kitamura H., Kinugawa T., Miyakoda H., Ogino K., Tomokuni A., Saito M., Hasegawa J., Kotake H., Mashiba H. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism. *Journal of Cardiology*, 1992, vol. 22, no. 1, pp. 219–225.
7. Goichot B., Brandenberger G., Vinzio S., Perin A. E., Geny B., Schlienger J. L., Simon C. Sympathovagal response to orthostatism in overt and subclinical hyperthyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2004, vol. 27, no. 4, pp. 348–352. DOI: 10.1007/bf03351060
8. Chen J.-L., Chiu H.-W., Tseng Y.-J., Chu W.-C. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Journal of Clinical Endocrinology*, 2006, vol. 64, no. 6, pp. 611–616. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02514.x
9. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P., Tocchini L., Graci F., Gaddeo C., Rossi M., Cini G., Carpi A., Santoro G., Antonelli A. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2010, vol. 64, no. 8, pp. 546–549. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.10.001
10. Biondi B., Cooper D. S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 135–146. DOI: 10.1089/thy.2009.0311
11. Mityukova T. A., Sivakov A. A., Luzina E. B., Bezler Zh. A., Kokhan S. B., Leonova T. A. Determination of catecholamines in urine by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection in patients receiving suppressive therapy with levothyroxine. *Aktual'nyye problemy meditsiny: sbornik nauchnykh statei Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym uchastiyem, posvyashchennoi 25-letiyu osnovaniya uchrezhdeniya obrazovaniya "Gomel'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet" (Gomel', 5–6 noyabrya 2015 goda)* [Actual problems of medicine: a collection of scientific articles of the Republican scientific and practical conference with international participation dedicated to the 25th anniversary of the establishment of the Gomel State Medical University (Gomel, 5–6 November 2015)]. Gomel, 2015, pp. 668–671 (in Russian).
12. Leonova T. A., Bezler Zh. A., Mityukova T. A., Kokhan S. B., Luzina Ye. B., Pisarenko A. M., Kondratovich V. A. Cardiac rhythm in patients treated with suppressive doses of levothyroxine. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2016, no. 3, pp. 65–73 (in Russian).
13. Dolgov V. V. (ed.) *Clinical laboratory diagnostics. Vol. 1*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012. 928 p. (in Russian).
14. Sidorenko G. I., Frolov A. V. Dynamics of adaptation reserves as a key to explaining preconditioning. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus], 2010, no. 1, pp. 47–52 (in Russian).
15. Bezler Zh. A. *Functional state of the cardiovascular and respiratory systems in children operated on for thyroid cancer*. Abstract of Ph. D. diss. Minsk, 2000. 20 p. (in Russian).
16. Averkin Yu. I., Antonenkova Nina N., Antonenkova Nat. N., Artemova N. A., Baranov E. V., Belotserkovskii I. V., Veyalkin I. V., Danilova L. I., Demidchik Yu. E., Ermakov N. B., Zhavrid E. A., Zharkov V. V., Zhukovets A. G., Zhuravlev V. A., Kosenko I. A., Kokhnyuk V. T., Krutilina N. I., Kurchin V. P., Mavrichiev A. S., Mavrichiev S. A., Mal'kevich V. T., Mashkevskii A. A., Matylevich O. P., Minailo I. I., Minich A. A., Moiseev P. I., Naumenko L. V., Polyakov S. L., Prokhorova V. I., Putyrskii L. A., Radyuk D. V., Rebeko I. V., Rolevich A. I., Smeyanovich V. A., Sachivko N. V., Slobina E. L., Smolyakova R. M., Trich T. V., Khil'chenko E. I., Shan'ko Yu. G., Shapoval E. V., Shmak A. I. *Algorithms of diagnostics and treatment of malignant new growths. Iss. 2*. Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2012. 508 p.

Информация об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Леонова Татьяна Авирировна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Минский городской онкодиспансер (ул. Академическая, 2, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: avinir@mail.ru.

Сиваков Андрей Алексеевич – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sivakov.andrej@gmail.com.

Кохан Светлана Болеславовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Tatyana A. Leonova – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Minsk City Clinical Oncological Dispensary (2, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: avinir@mail.ru.

Andrey A. Sivakov – Ph. D. (Chem.), Leading researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sivakov.andrej@gmail.com.

Svetlana B. Kohan – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220071, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Olga E. Polulyach – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).