

© А.В.Николаева, Л.Т.Пименов. 2000
УДК 616.61-002-07:616.441-008.64

А.В.Николаева, Л.Т.Пименов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И ЕГО СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

A.V.Nikolaeva, L.T.Pimenov

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICO-FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEY IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED HYPOTHYROIDISM AND ITS COMBINATION WITH PYELONEPHRITIS

Кафедра внутренних болезней с курсом поликлинической терапии Ижевской государственной медицинской академии, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовали характер и выраженность почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза, а также при сочетании гипотиреоза и хронического пиелонефрита у 38 больных с первичным гипотиреозом. Общеклиническое комплексное обследование включало исследование анализов крови и мочи, определение креатинина крови, холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, пробы Зимницкого, скорости клубочковой фильтрации, гормонов щитовидной железы и тиреотропина, определение β_2 -микроглобулина, микроальбумина мочи, почечного функционального резерва с мясной нагрузкой. Почечные дисфункции при декомпенсированном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуются нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, повышением внутривенного давления и увеличением концентрации β_2 -микроглобулина крови. Альбинурия и снижение функционального почечного резерва позволяют предположить формирование гломерулопатии, связанной с физико-химическими процессами в эндотелии почечных клубочков на фоне гиперлипидемии. При сочетании первичного гипотиреоза с хроническим пиелонефритом определяются более выраженная гиперлипидемия и явное снижение способности почек к концентрированию мочи.

Ключевые слова: гипотиреоз, нефропатия, альбинурия, почечный функциональный резерв, хронический пиелонефрит, гиперлипидемия.

ABSTRACT

The character and severity of renal dysfunction were investigated in 38 patients with primary hypothyroidism as well as in association of hypothyroidism with chronic pyelonephritis. The clinical examination included blood and urine analyses, determination of serum creatinine, total cholesterol, β -lipoproteins, triglycerides, high and low density lipoproteins, the performing of Zimnitsky test, renal loading test with the animal protein, investigation of glomerular filtration rate, thyroid hormone state, β_2 -microglobuline concentration. The renal dysfunction in decompensation of hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by normal parameters of the concentrational kidney function, reduction of glomerular filtration rate, increased intraglomerular pressure and β_2 -microglobuline concentration. Albuminuria and lower functional renal reserve allow to suggest the formation of glomerulopathy associated with physico-chemical processes in the renal glomeruli endothelium against the background of hyperlipidemia. In a combination of primary hypothyroidism with chronic pyelonephrosis more marked hyperlipidemia is determined as well as an evidently decreased ability of the kidneys to concentrate urine.

Key words: hypothyroidism, nephropathy, renal functional reserve, albuminuria, hyperlipidemia, chronic pyelonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гипотиреоз — часто встречающийся синдром, которым страдают 0,5–2% женщин и около 0,2% мужчин [1, 2, 10]. Дефицит тироксина приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма [1, 3, 10].

Тироксин имеет большую физиологическую значимость, в том числе и как важный «почечный регулятор» [3, 4, 10]. Однако сведения о характере и механизмах возникновения почечных дисфункций, их клинической значимости у больных с гипотиреозом недостаточны и проти-

воречивы. Все это приводит к частой и необоснованной диагностике хронического пиелонефрита у пациентов с гипотиреозом.

По мнению некоторых авторов [3, 4], существует так называемая гипотиреоидная тубулопатия, включающая нарушения осморегулирующей, ионорегулирующей и кислотовыделительной функций почек. У больных с гипотиреозом обнаружено также снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [3, 4], а заместительная гормональная терапия улучшает почечную гемодинамику [3]. В последнее время много внимания уделяется неиммунным механизмам прогрессирования различных нефропатий [5–9]. Одним из них является гиперлиппротеинемия [6, 7]. Этот факт приобретает особое значение в плане комплексного исследования состояния почек у больных с гипотиреозом, характерной особенностью клиники которого является нередко резистентная к заместительной терапии гиперлипидемия. Целью нашего исследования явилось установление, изучение характера и выраженности почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза, а также состояния липидного обмена, и сравнение этих характеристик при сочетании гипотиреоза и пиелонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 38 женщин в возрасте от 31 до 69 лет, страдающих первичным гипотиреозом в фазе декомпенсации.

Первую группу (1-я группа) составили 24 женщины, страдающие гипотиреозом в фазе декомпенсации. У 17 (70,8 %) обследованных был послеоперационный гипотиреоз (оперированы по поводу диффузно-узловатого зоба, аутоиммунного тиреоидита, тиреотоксикоза, рака щитовидной железы), у 2 (8,2 %) больных имел место врожденный гипотиреоз и у 5 (20,8 %) — гипотиреоз развился в результате аутоиммунного тиреоидита. Длительность заболевания составила от 3 до 22 лет. В группу обследования не были включены лица, страдающие хроническими паренхиматозными и интерстициальными заболеваниями почек. Последнее устанавливали путем расспроса и анализа медицинской документации. Вторую группу (2-я группа) составили 14 пациенток, страдающих гипотиреозом в фазе декомпенсации в сочетании с документально подтвержденным хроническим пиелонефритом. У 10 (71,4 %) обследованных был послеоперационный гипотиреоз (оперированы по поводу диффузно-узловатого зоба, аутоиммунного тиреоидита, тиреотоксикоза, рака щитовидной железы) и у 4 (28,6 %) — гипотиреоз развился в результате аутоиммунного тиреоидита. Длительность заболевания составила от 3 до 20 лет.

Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало общеклинические анализы крови и мочи, определение креатинина и мочевины крови, холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) высчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ЛПНП} = \text{общий холестерин} - \text{ЛПВП} - 0,45 \times \text{триглицериды}$ (ммоль/л). Также проводились проба Зимницкого, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина в условиях 24-часового сбора мочи, ультразвуковое исследование почек, определение гормонов щитовидной железы и тиреотропина, определение β_2 -микроглобулина в крови радиоиммунологическим методом.

Определение микроальбумина мочи проводили с помощью коммерческих наборов «Орион диагностика» (Финляндия). Анализ функционального почечного резерва (ПФР) проводился с мясной нагрузкой из расчета 5 г/кг массы по методике [5].

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин в возрасте от 40 до 50 лет.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента для парных сравнений, линейного корреляционного анализа. Значение вероятности ошибки менее 0,05 считалось показателем статистической достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гормональный профиль у больных с декомпенсацией гипотиреоза показал достоверное ($p < 0,05$) снижение по сравнению с контрольной группой ($2,21 \pm 0,1$ нмоль/л) уровня трийодтиронина в 1-й и 2-й группе ($1,64 \pm 0,15$ нмоль/л и $1,63 \pm 0,15$ нмоль/л, соответственно). Также достоверно снижался уровень общего тироксина в 1-й и 2-й группе ($66,6 \pm 12,4$ нмоль/л и $51,02 \pm 9,76$, соответственно) по сравнению со здоровыми ($121,9 \pm 12,7$ нмоль/л). Также в обеих группах декомпенсированных больных отмечалось повышение уровня тиреотропного гормона ($30,9 \pm 2,67$ мЕД/л и $27,3 \pm 3,94$ мЕД/л, соответственно).

В 1-й группе в общем анализе мочи патологического мочевого осадка не обнаружено ни у одной из больных. Тогда как во 2-й группе у 11 (78,5 $\pm$ 11%) обнаруживалась лейкоцитурия. У 7 (50 $\pm$ 14 %) больных выявлялась значительная бактериурия.

Средний уровень креатинина ($97,97 \pm 5,56$ мкмоль/л) у пациентов в фазе декомпенсации 1-й группы не превышал уровень креатинина у больных 2-й группы ($82,7 \pm 4,05$ мкмоль/л) и был значимо выше

уровня креатинина в контрольной группе — $75,19 \pm 2,26$ мкмоль/л, не выходя за пределы нормальных значений показателя (таблица).

Средний уровень холестерина и β -липопротеидов ($6,5 \pm 0,29$ ммоль/л и $7,1 \pm 0,33$ ммоль/л, соответственно) в 1-й группе и во 2-й группе ($6,08 \pm 0,28$ г/л и $6,62 \pm 0,85$ г/л, соответственно) декомпенсированного гипотиреоза достоверно ($p < 0,001$) превышал данные определения холестерина и β -липопротеидов в контрольной группе ($4,5 \pm 0,2$ ммоль/л и $3,68 \pm 0,184$ г/л, соответственно). Причем во 2-й группе уровень холестерина был значимо ($p < 0,05$) выше уровня холестерина в 1-й группе.

Значительных различий в концентрации триглицеридов и липопротеидов высокой плотности у обеих групп декомпенсированных больных по сравнению с контрольной группой не обнаружено (см. таблицу).

Выявлено достоверное и значительное повышение липопротеидов низкой плотности: в обеих группах декомпенсированных больных ($4,79 \pm 0,34$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л) относительно контрольной группы ($2,97 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Максимальная относительная плотность мочи (ОПМ_{max}) у больных 1-й группы составила, в среднем, $1022,5 \pm 1,12$ (колебания от 1015 до 1028), что достоверно не отличалось от подобных значений в контрольной группе (см. таблицу). Во 2-й группе обнаружено значительное снижение ОПМ_{max} до $1018,2 \pm 1,58$ по

сравнению с 1-й группой и здоровыми лицами (см. таблицу).

ОПМ_{min} составила в 1-й группе $1009,8 \pm 1,3$ (колебания от 1000 до 1018), во 2-й группе ОПМ_{min} была $1007,2 \pm 1,05$, что значимо не отличалось от ОПМ_{min} в контрольной группе. Размах колебаний ОПМ составил в 1-й и 2-й группе $12,38 \pm 1,44$ и $12,7 \pm 1,33$. Различия по сравнению с контрольной группой недостоверны (см. таблицу). Суточный диурез у больных 1-й группы составил $1414 \pm 114,1$ мл (колебания от 750 мл до 2000 мл), во 2-й группе — 1300 ± 129 мл, (колебания от 750 мл до 2000 мл), а в группе здоровых — 1664 ± 120 мл (см. таблицу).

Концентрация β_2 -микроглобулина крови была проанализирована также у всех больных. Средняя концентрация β_2 -микроглобулина в крови у больных 1-й группы составила $3,17 \pm 0,30$ мг/л, во 2-й группе — $2,85 \pm 0,25$ мг/л. Различия со средним показателем в контрольной группе ($1,99 \pm 0,25$ мг/л) являются достоверными ($p < 0,05$). Достоверной разницы между показателями 1-й и 2-й группы нет.

Исследованиями установлено достоверное снижение скорректированной СКФ до $57,5 \pm 4,56$ мл/мин в 1-й группе и до $62,8 \pm 5,68$ мл/мин — во 2-й группе по сравнению со СКФ в группе здоровых лиц ($110,38 \pm 6,64$ мл/мин, см. таблицу).

ПФР был исследован у 11 больных в 1-й группе и у 9 больных во 2-й группе. В 1-й группе у 9 ($81,8 \pm 14\%$) из них показатели оказались ме-

Клинико-функциональное состояние почек и липидный статус ($\bar{X} \pm m$) у больных с изолированным гипотиреозом в фазе декомпенсации и его сочетании с хроническим пиелонефритом

Показатели	Здоровые (n=20)	1-я группа (n= 24)		2-я группа (n=14)	
Холестерин, ммоль/л	$4,5 \pm 0,12$	$6,49 \pm 0,28$	$p_1 < 0,001$	$7,1 \pm 0,33$	$p_2 < 0,001, p_3 < 0,05$
β -липопротеиды, г/л	$3,68 \pm 0,18$	$6,16 \pm 0,29$	$p_1 < 0,001$	$6,62 \pm 0,85$	$p_2 < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	$1,34 \pm 0,06$	$1,86 \pm 0,14$	$p_1 = \text{НД}$	$2,07 \pm 0,2$	$p_2 = \text{НД}$
ЛПВП, ммоль/л	$1,26 \pm 0,07$	$1,31 \pm 0,14$	$p_1 = \text{НД}$	$1,32 \pm 0,22$	$p_2 = \text{НД}$
ЛПНП, ммоль/л	$2,97 \pm 0,18$	$4,74 \pm 0,34$	$p_1 < 0,001$	$5,4 \pm 0,5$	$p_2 < 0,001$
Суточный диурез, мл	1664 ± 120	1414 ± 114	$p_1 = \text{НД}$	1300 ± 129	$p_2 = \text{НД}$
ОПМ _{max}	$1022,5 \pm 1,15$	$1022,4 \pm 1,12$	$p_1 = \text{НД}$	$1018,2 \pm 1,58$	$p_2 < 0,05, p_3 < 0,05$
ОПМ _{min}	$1008 \pm 0,7$	$1009,8 \pm 1,3$	$p_1 = \text{НД}$	$1007,2 \pm 1,65$	$p_2 = \text{НД}$
Размах колебаний	$14,1 \pm 1,75$	$12,7 \pm 1,33$	$p_1 = \text{НД}$	$11,0 \pm 2,59$	$p_2 = \text{НД}$
Креатинин крови, мкмоль/л	$75,19 \pm 2,26$	$96,19 \pm 5,66$	$p_1 < 0,001$	$82,7 \pm 4,05$	$p_2 = \text{НД}$
β_2 -микроглобулин крови, мг/л	$1,99 \pm 0,25$	$3,13 \pm 0,30$	$p_1 < 0,05$	$2,85 \pm 0,25$	$p_2 < 0,05$
Альбуминурия, мкг/сут	$2,56 \pm 0,21$	$58,8 \pm 18,3$	$p_1 < 0,05$	$76,0 \pm 34,8$	$p_2 < 0,05$
СКФ, мл/мин	$110,4 \pm 6,64$	$57,15 \pm 4,57$	$p_1 < 0,05$	$62,8 \pm 5,68$	$p_2 < 0,05$
Почечный функциональный резерв, %	n=20 >10% у 100–5%	n=11 >10% у 27±7% <5% у 73±14%		n=9 >10% у 44±18% <5% у 56±18%	

Примечание. p_1 — достоверность различий 1-й группы с контролем; p_2 — достоверность различий 2-й группы с контролем; p_3 — достоверность различий 1-й и 2-й группы; НД — различия недостоверны.

нее 5% и отрицательные, и лишь у 2 ($18,2 \pm 7\%$) ПФР был более 10%, что является нормальной величиной. Во 2-й группе у 5 пациентов ($56 \pm 18\%$) ПФР был отрицательным, у 4 больных ($44 \pm 18\%$) составил более 10%. В контрольной группе ПФР составил более 10% у всех обследованных (5–100%) (см. таблицу).

Средняя концентрация альбумина в моче у пациентов 1-й группы составляла $58,8 \pm 18,3$ мг/сут, 2-й группы — $76,0 \pm 34,8$ мг/сут, что выше концентрации альбумина в моче здоровых лиц ($2,56 \pm 0,21$ мг/сут) (см. таблицу). Различий между группами нет. Особый интерес представляет тот факт, что во всех случаях альбуминурии длительность заболевания была значительной (от 5 до 17 лет).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что в фазе декомпенсации при сочетании гипотиреоза с пиелонефритом выявляется снижение способности почек концентрировать мочу по отношению к данным, полученным у практически здоровых женщин, что не наблюдается у больных с изолированным гипотиреозом. Сочетание гипотиреоза с пиелонефритом характеризуется более выраженной гиперлипидемией, чем изолированный гипотиреоз.

Выявленное повышение концентрации β_2 -микроглобулина в крови при гипотиреозе как при сочетании с пиелонефритом, так и при гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии может означать снижение реабсорбции β_2 -микроглобулина эпителиальными клетками канальцев или быть вызвано процессами снижения клубочковой фильтрации при гипотиреозе. При декомпенсации гипотиреоза установлено резкое снижение функциональных возможностей клубочков у подавляющего большинства больных. Обнаруженная в фазу декомпенсации микроальбуминурия, возможно, связана с изменением физико-химического состояния стенки клубочковых капилляров в результате отека и вакуолизации клеток почечного эндотелия [3]. Сочетание гипотиреоза и пиелонефрита не усиливает степени выраженности почечных дисфункций. Полученные данные позволяют предположить, что при гипотиреозе в фазе декомпенсации заболевания имеет место гломерулярная дисфункция почек, что характеризуется увеличением экскреции альбумина с мочой у больных [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Почечные дисфункции при декомпенсированном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуются нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, повышением внутриклубочкового давления (что проявляется снижением СКФ, ПФР) и увеличением концентрации β_2 -микроглобулина в крови. Альбуминурия и снижение почечного функционального резерва, установленные у больных в фазе декомпенсации гипотиреоза, позволяют предположить формирование гломерулопатии, связанной, вероятно, с физико-химическими процессами в эндотелии почечных клубочков.

2. При сочетании первичного гипотиреоза и хронического пиелонефрита определяется более выраженная гиперлипидемия и явное снижение способности почек к концентрированию мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аметов А.С., Грановская-Цветкова А.М. Гипотиреоз // Клиническая фармакология и терапия.—1997.—№ 6.—С. 65–68.
2. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Пробл. эндокринол.—1996.—№ 1.—С. 80–83.
3. Данн М. Д. Почечная эндокринология.—М.: Медицина, 1987.
4. Захаренко Р.В. Функциональное состояние почек у больных гипотиреозом (клинико-лабораторные исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Хабаровск, 1992.
5. Мухин Н.А., Дедов И.И., Шестакова М.В. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом // Тер. арх.—1990.—№ 2.—С. 107–110.
6. Неверов Н.И., Тареева И.Е., Мирошниченко Н.Г. Антигиперлипидемические воздействия в лечении нефропатий // Тер. арх.—1995.—№ 8.—С. 15–16.
7. Смирнов А.В. Дислипидемия как один из немунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 7–12.
8. Фоменко Г.В., Липицкая И.Я., Туминен Т. Значение микропротеинурии для диагностики поражения почек при гипертонической болезни и вторичных формах артериальной гипертензии // Тер. арх.—1992.—№ 4.—С. 30–33.
9. Chertow G.M., Brenner B.M., Mackenzie, Milford E.L. Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of Organ Sharing // Kidney Int.—1995.—Vol. 48 (suppl. 52).—P. 48S–51S.
10. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // Thyroid International.—1996.—№ 3.—P. 13–15.

Поступила в редакцию 10.11.2000 г.