

© А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, И.М. Абрамова, Е.В. Нечаева, О.В. Галкина, Л.А. Белякова, 2019

УДК[616.61`-036.12-06 : 616.441] : 615.859 (470.2)

Для цитирования: Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Абрамова И.М., Нечаева Е.В., Галкина О.В., Белякова Л.А. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек. Нефрология 2019; 23 (1): 60–66. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66

For citation Volkova A.R., Dygun O.D., Abramova I.M., Nechaeva E.V., Galkina O.V., Belyakova L.A. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 60–66 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66

*А.Р. Волкова^{*1}, О.Д. Дыгун¹, И.М. Абрамова¹, Е.В. Нечаева¹, О.В. Галкина²,
Л.А. Белякова³*

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; ²лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; ³отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*A.R. Volkova¹, O.D. Dygun¹, I.M. Abramova¹, E.V. Nechaeva¹, O.V. Galkina²,
L.A. Belyakova³*

THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹The Faculty therapy department, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; ²Laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia; ³Department of Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) часто отмечаются гипотиреоз, а также нарушение выведение йода с мочой. Высокое содержание йода в щитовидной железе и тканях приводит к нарушению синтеза и периферического метаболизма тиреоидных гормонов. В условиях гипотиреоза происходит нарушение реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце, увеличивается объем фильтрата. **ЦЕЛЬ:** изучить встречаемость гипотиреоза в условиях стационара у пациентов с различными стадиями ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 953 больных клиник ПСПбГМУ (группа скрининга). Всем проводили определение ТТГ, Т4 св., сывороточного креатинина и рассчитывали СКФ по формуле СКД-EPI. Группу больных гипотиреозом составили 466 пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ в группе скрининга и группе больных гипотиреозом коррелировала с возрастом. Гипотиреоз был ассоциирован с женским полом и старшим возрастом. В группе больных с продвинутой стадией ХБП (ЗБ-5) частота выявления субклинического и манифестного гипотиреоза была в 3 раза выше, чем в группе больных с нормальной СКФ ($p=0,007$). В группе больных гипотиреозом частота продвинутых стадий ХБП (ЗБ-5) была в 2 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,02$). У больных с ХБП была выявлена прямая корреляционная связь между СКФ и Т3 св. ($r=0,34$, $p=0,02$). Антитела к тиреопероксидазе были выявлены у 64 % больных с ХБП с гипотиреозом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для больных с ХБП характерно наличие синдрома эутиреоидной патологии (синдром «низкого Т3»). Гипотиреоз у больных с ХБП не всегда является исходом аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: гипотиреоз, хроническая болезнь почек, тиреотропный гормон гипофиза, скорость клубочковой фильтрации, синдром «низкого Т3», антитела к тиреопероксидазе

ABSTRACT

It is known that patients with chronic kidney disease (CKD) often have hypothyroidism. In patients with CKD, iodine excretion in the urine is disrupted. The high content of iodine in the thyroid gland and tissues leads to a disruption in the synthesis and peripheral metabolism of thyroid hormones. In hypothyroidism, there is a disruption of sodium and water reabsorption in the proximal tubule, the volume of the filtrate increases, the volume of the tubular apparatus overloads, and the eGFR decreases. **THE AIM:** to study the occurrence of hypothyroidism in patients with different stages of CKD, to evaluate the parameters of thyroid status and antithyroid antibodies in patients with CKD. **PATIENTS AND METHODS.** 953 patients from I.P. Pavlov SPb-SMU clinics (screening group) were examined. TSH, free T4, serum creatinine were defined and eGFR was calculated using the formula CKD-EPI in all patients. A group of patients with hypothyroidism accounted for 466 patients. Patients with a normal TSH of 0.4-2.5 mIU / L (comparison group) were selected from the screening group. **RESULTS.** eGFR in the screening group and in the group of hypothyroid patients correlated with age. Hypothyroidism was associated with female sex and older age. In the group of patients with advanced stage CKD (ЗБ-5), the incidence of subclinical and manifest hypothyroidism was 3 times

* Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7921-334-29-63; E-mail: volkovaa@mail.ru

higher than in the group with normal GFR (GFR > 90 ml / min, $p = 0.007$). In the group of patients with hypothyroidism, the frequency of advanced stages of CKD (3B-5) was 2 times higher than in the comparison group ($p = 0.02$). In patients with CKD, a direct correlation was found between GFR and free T3 ($r = 0.34$, $p = 0.02$). Thyroid peroxidase antibodies were revealed in 64% of patients with CKD with hypothyroidism. **CONCLUSION.** Hypothyroidism is associated with chronic kidney disease. For patients with CKD, there is a syndrome of euthyroid pathology ("low T3" syndrome). Hypothyroidism in patients with CKD is not always the outcome of autoimmune thyroiditis.

Keywords: hypothyroidism, chronic kidney disease, thyroid-stimulating hormone, estimated glomerular filtration rate, "low T3" syndrome, thyroid peroxidase antibody

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение функционального состояния щитовидной железы часто выявляют у пациентов различных профилей. При этом ведущее место занимает гипотиреоз, особенно у женщин старших возрастных групп. Он является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня ТТГ у больных сердечно-сосудистого риска. Активно изучаются преимущества заместительной терапии гипотиреоза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Роль дисфункции щитовидной железы в формировании и прогрессии ХБП изучена недостаточно. Большое число зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что у больных с ХБП часто выявляется гипотиреоз. Так, учеными США было обследовано 461607 больных с различными стадиями ХБП (от 3 до 5). По результатам исследования исходно 68,9, 25,5, 25,3 и 0,3 % больных имели 3А, 3Б, 4 и 5 стадию ХБП соответственно. На каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения СКФ риск гипотиреоза увеличивался на 18 % (ОР 1,18, 95 % ДИ 1,17–1,20; $p < 0,001$). Было показано, что снижение СКФ на 10 мл/мин/1,73 м² ассоциировано с увеличением ТТГ на 0,11 мМЕ/л (95 % ДИ 0,10–0,11, $p < 0,001$). [1]. В крупное ретроспективное когортное исследование в г. Тайпей (Япония) [2] были включены 41454 пациента старше 65 лет. Риск смерти от всех причин был увеличен в группе повышенного ТТГ (ОР 1,30; 95 % ДИ 1,00–1,69) по сравнению с референсной группой больных (средненормальный уровень ТТГ). Была выявлена высокозначимая ассоциация между повышением уровня ТТГ и смертностью от всех причин у больных старшей возрастной группы с ХБП. Тем не менее, авторы полагают, что преимущества лечения субклинического гипотиреоза у пожилых больных с ХБП требуют уточнения в хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях. Крупные эпидемиологические исследования по изучению взаимосвязи дисфункции щитовидной

железы и ХБП представлены учеными Кореи [3], Индии [4], Нидерландов [5], Китая [6], США [7,8]. Отечественных исследований по распространённости и лечебной тактике гипотиреоза у больных с ХБП не проводилось.

Как правило, первичный гипотиреоз развивается в результате исхода аутоиммунного тиреоидита. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Известно, что АТ к ТПО обладают цитолитической активностью, в результате чего происходит уменьшение функционирующей ткани щитовидной железы, формирование фиброза. Однако у больных с ХБП механизмы формирования гипотиреоза могут быть другими [9–11]. В условиях ХБП нарушается экскреция йода с мочой, и большие концентрации йода накапливаются в тканях, в том числе и в самой щитовидной железе. Высокое интратиреоидное содержание йода подавляет процессы органификации и синтеза гормонов щитовидной железы (эффект Вольфа-Чайкова). Высокое содержание йода в тканях подавляет активность дейодиназы 1 типа, нарушается образование свободного Т3. Также активность дейодиназ угнетается в условиях ацидоза [12, 13].

Имеется большое количество экспериментальных работ, в которых показан вклад гипотиреоза в формирование и прогрессирование ХБП. Типичными осложнениями гипотиреоза являются гипонатриемия, нарушение экскреции свободной воды, снижение СКФ, реабсорбции натрия, повышение секреции вазопрессина и увеличение чувствительности почки к действию АДГ [14–17].

Вопросы скринингового определения функционального состояния щитовидной железы у больных с ХБП не разработаны [18], и каких-либо рекомендаций по лечебной тактике у больных с ХБП в сочетании с гипотиреозом не существует. Поэтому изучение встречаемости гипотиреоза у больных с ХБП, уточнение показаний к скрининговому определению уровня ТТГ у больных с ХБП, разработка рекомендаций по лечебной тактике представляются актуальными.

Цель исследования: изучить встречаемость гипотиреоза в условиях стационара у больных с различными стадиями ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 953 больных, госпитализированных в клинику ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (группа скрининга). Всем больным проводили скрининговое определение уровня ТТГ, Т4 св. в крови, сывороточного креатинина и рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ (модификация 2011 г.). В соответствии с существующими рекомендациями [19] нормальным уровнем ТТГ считали 0,4–4,0 мМЕ/л. Субклиническим гипотиреозом считали повышение уровня ТТГ более 4,0 мМЕ/л при условии нормального уровня Т4 св. При уровне ТТГ более 10 мМЕ/л и/или снижении уровня Т4 св. ниже референсных значений функциональное состояние щитовидной железы считали манифестным гипотиреозом. Оценка уровня ТТГ и Т4 св. проводили методом ИФА реагентами 3-го поколения на аппарате «Beckman Coulter». Уровень креатинина определяли кинетическим методом (метод Яффе) по стандартной методике. У всех пациентов с продвинутыми стадиями ХБП СКФ рассчитывали клиренсовыми методиками (клиренс креатинина в пробе Реберга). Из группы скрининга на последующем этапе были отобраны пациенты с «идеально» нормальным уровнем ТТГ (уровень ТТГ 0,4–2,5 мМЕ/л).

Статистический анализ данных производили с использованием программы SAS Enterprise Guide версии 6.1. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Проверка на нормальность распределения производилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные, отвечающие критериям нормального распределения, были представлены в виде среднего

± среднеквадратического отклонения. Данные, не отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Распространенность определенных состояний представлена в виде процентов от общего числа. Взаимосвязь между признаками оценивалась при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмена (Rs). Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака использовался U-критерий Манна–Уитни. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 953 пациентов было 327 (32,77 %) мужчин и 626 (62,73 %) женщин. Средний возраст больных был $55,22 \pm 0,56$ года (мужчины $57,17 \pm 0,91$ года, женщины $54,20 \pm 0,70$ года). Значимых различий по возрасту между группами женщин и мужчин не было. По возрасту все пациенты были разделены в соответствии с рекомендациями ВОЗ (табл. 1): 25–43 – молодой возраст; 44–59 – средний возраст; 60–74 – пожилой возраст; 75–90 – старческий возраст; старше 90 – долгожители. В группе обследованных больных было 4 человека старше 90 лет (долгожители), поэтому в общий анализ их не включали. Была выявлена высокозначимая корреляция между возрастом больных и СКФ ($R_s = -0,56$, $p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, по мере увеличения возраста больных уменьшалось значение СКФ. Так, в группе больных пожилого и старческого возраста значительно чаще встречались продвинутой стадии ХБП (больных с СКФ < 45 мл/мин).

Взаимосвязи между уровнем ТТГ и значением СКФ в общей группе больных выявлено не было. Среди обследованных больных группы скрининга было 9,9 % больных с субклиническим гипотиреозом и 1,9 % больных с манифестным гипотиреозом. В группе больных с продвинутой стадией ХБП (3Б–5) частота выявления субклинического и манифестного гипотиреоза была в 3 раза выше, чем в группе больных с нормальной СКФ ($p = 0,007$) (табл. 2).

Таким образом, из приведенных выше данных следует, что снижение функциональной активности щитовидной железы (как манифестный, так и субклинический гипотиреоз) ассоциировано с нарушением функции почек и часто выявляется у больных с ХБП.

Представлялось важным изучить функциональное состояние почек у больных гипотиреозом. Проанализировано 466 больных с гипоти-

Таблица 1 / Table 1

Скорость клубочковой фильтрации у обследованных больных различного возраста

Estimated glomerular filtration rate in examined patients

Группы по возрасту	Число больных (n)	Значение СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	p
0 (18–24 года)	40	114,62±2,54	$p = 0,05$
1 (25–43 года)	110	97,05±2,66	$p_{0,1} = 0,07$
2 (44–59 года)	224	89,81±1,35	$p_{0,2} < 0,0001$
3 (60–74 года)	266	75,56±1,38	$p_{0,3} < 0,0001$
4 (75–90 года)	110	65,93±1,93	$p_{3,4} = 0,002$

реозом. У 9,9 % пациентов был манифестный гипотиреоз, 90,1 % пациентов имели субклинический гипотиреоз. Средний возраст в этой группе больных был $61,22 \pm 15,06$ года. Группу сравнения составили 484 пациента с нормальным уровнем ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) из группы скрининга. Средний возраст в этой группе был $56,35 \pm 16,66$ года. Больные гипотиреозом были значимо старше ($p=0,01$). Число женщин было значимо больше в группе гипотиреодных больных ($p=0,002$). Была также выявлена отрицательная корреляция между возрастом больных и СКФ ($r=-0,46$). Также не было выявлено значимой корреляции между СКФ и ТТГ. Значимых различий по СКФ между группами манифестного и субклинического гипотиреоза выявлено не было ($p=0,34$). Медиана СКФ в группе субклинического и манифестного гипотиреоза составила: $71,11 \pm 1,1$ и $75,07 \pm 0,35$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Далее пациенты были разделены на 3 группы в соответствии со значением СКФ: 0–44 мл/мин/1,73 м², 45–89 мл/мин/1,73 м², ≥ 90 мл/мин/1,73 м². В группе эутиреоидных больных частота продвинутых стадий ХБП была в 2 раза меньше, чем в группе гипотиреодных больных, а пациентов с нормальной СКФ было в 3 раза больше, чем в группе пациентов с гипотиреозом ($p=0,02$), табл. 3.

Были выявлены прямая корреляционная зависимость между СКФ и уровнем Т3 св. ($R_s=0,34$, $p<0,05$) и слабая связь между СКФ и Т4 св.

($R_s=-0,1$ $p<0,05$). Результаты изучения свободного Т3 и свободного Т4 у больных с различными стадиями ХБП представлены в табл. 4.

Таким образом, по результатам обследования большой группы больных гипотиреозом было показано, что гипотиреоз чаще сопряжен с женским полом, старшим возрастом. В группе больных гипотиреозом значимо чаще выявлялись продвинутые стадии ХБП по сравнению с группой сравнения (группа эутиреоидных больных). Для больных гипотиреозом характерен синдром низкого Т3. Значимые корреляции между уровнем ТТГ и СКФ выявлены не были.

У 93 человек был оценен уровень реверсивного Т3 (rТ3). У части больных (10,8 %, $n=10$) уровень реверсивного Т3 был равен 0 нг/мл. У 8 % больных реверсивный Т3 был выше референсного диапазона значений. У остальных больных уровень реверсивного Т3 был в пределах референсного диапазона значений.

Были проанализированы АТ к ТПО у больных с ХБП и гипотиреозом. Тиреоидная пероксидаза является ключевым ферментом гормоногенеза в щитовидной железе. Известно, что АТ к ТПО не выявляют у здоровых лиц и ассоциированы с повышением уровня ТТГ в популяции. АТ к ТПО фиксируют комплемент и опосредуют реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. По данным эпидемиологических исследований, АТ к ТПО являются предиктором развития гипо-

Таблица 2 / Table 2

Частота субклинического и манифестного гипотиреоза у больных с различными стадиями хронической болезни почек
Subclinical and overt hypothyroidism prevalence in patients with different stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	Число больных	Частота субклинического гипотиреоза, %	Частота манифестного гипотиреоза, %	p
1 (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)	337	7,42	1,48	0,033
2–3А (45–89 мл/мин/1,73 м ²)	344	10,76	1,74	0,033
3Б–5 (0–44 мл/мин/1,73 м ²)	63	19,05	4,78	0,033
Всего больных	744	74	14	$P_{1,3}=0,007$

Таблица 3 / Table 3

Частота выявления различных стадий хронической болезни почек у больных гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы
Prevalence of various stages of chronic kidney disease in patients with hypothyroidism and normal thyroid function

Стадия ХБП	СКФ	Нормальный уровень ТТГ (ТТГ 0,5–2,5 мМЕ/л) $n = 484$	Субклинический гипотиреоз (ТТГ 4,0–10,0 мМЕ/л) $n = 417$	Манифестный гипотиреоз (ТТГ >10 мМЕ/л) $n = 49$
ХБП 3Б–5	0–44 мл/мин/1,73 м ²	7,23% ($n=35$)	14,63% ($n=61$)	14,29% ($n=7$)
ХБП 2–3А	45–89 мл/мин/1,73 м ²	47,11% ($n=228$)	70,74% ($n=295$)	59,18% ($n=29$)
ХБП 1	≥ 90 мл/мин/1,73 м ²	45,66% ($n=221$)	14,63% ($n=61$)	26,53% ($n=13$)
		100,00%	100,00%	100,00%

тиреоза. Так, в известном Викгемском исследовании (the Wickham survey) было показано, что у лиц с АТ к ТПО и пограничными значениями ТТГ в последующем в половине случаев разовьется манифестный гипотиреоз [20].

Была выявлена слабая корреляционная связь между уровнем АТ к ТПО и ТТГ ($R_s=0,29$), Т4 св. ($R_s=-0,26$). В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с нормальным уровнем АТ к ТПО (36 %) и пациенты с повышенным уровнем АТ к ТПО (64 %). Результаты сопоставления этих групп больных представлены в табл. 5.

Как видно из представленных данных, пациенты с высоким уровнем АТ к ТПО имели более высокий уровень ТТГ, значимое снижение уровня Т4 св. По уровню Т3 св. и rТ3 различий не было. По СКФ значимых различий не было. Изменения представляются закономерными, так как повышение анти-тиреоидных антител, как правило, ассоциировано с гипотиреозом, характерно повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 св. В то же время, у больных с ХБП наличие гипотиреоза не всегда обусловлено исходом аутоиммунного тиреоидита.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты обследования большой группы больных, обратившихся за помощью в клинику ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (группа скрининга) и проанализирована большая группа больных с первичным гипо-

тиреозом (субклиническим и манифестным). Как в группе скрининга, так и в группе гипотиреоза была выявлена зависимость между СКФ и возрастом пациентов (по мере увеличения возраста больных прогрессивно снижалось значение СКФ). Повышение уровня ТТГ (так называемый гипотиреоз) и в той, и в другой группе было ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. По данным крупных эпидемиологических исследований [20, 21], повышение уровня ТТГ в популяции, как правило, выявляют у женщин старшего возраста и связывают с исходом аутоиммунного тиреоидита. В то же время, такие закономерности при обследовании функционального состояния щитовидной железы у больных с ХБП выявляются не всегда. Как указывалось ранее, у больных с ХБП механизмы формирования гипотиреоза несколько иные. Поэтому в некоторых исследованиях не прослеживается зависимости между повышением ТТГ и полом и возрастом больных.

В группе скрининга были выявлены высокозначимые различия по частоте встречаемости гипотиреоза как манифестного, так и субклинического у больных с продвинутыми стадиями ХБП. При анализе группы скрининга (953 больных) было показано, что частота субклинического и манифестного гипотиреоза у больных с продвинутой стадией ХБП в 2 раза выше, чем у больных с нормальной СКФ. По имеющимся литературным данным, прямой зависимости между ТТГ и

Таблица 4 / Table 4

Концентрация свободных Т3 и Т4 у больных с различными стадиями хронической болезни почек
Concentration of free T3 and T4 in patients with different stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	СКФ	Медиана Т3 св. (пмоль/л) (n=212)	Медиана Т4 св. (пмоль/л) (n=461)
ХБП 3Б–5	0–44 мл/мин/1,73 м ²	4,1 [3,85;4,35]	11,65 [9,6;13,0]
ХБП 2–3А	45–89 мл/мин/1,73 м ²	4,6 [4,1;5,1]	10,71 [9,3;12,3]
ХБП 1	≥90 мл/мин/1,73 м ²	4,95 [4,5; 5,5]	10,6 [9,4; 11,6]
p		p _{1,3} =0,02	p _{1,3} =0,046

Таблица 5 / Table 5

Сравнительная характеристика показателей тиреоидного статуса и функции почки у больных с нормальным и повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе

Characteristics of thyroid status and kidney function in patients with normal and elevated levels of thyroid peroxidase antibody

Показатель	Больные с нормальным уровнем АТ к ТПО (n=27)	Больные с повышенным уровнем АТ к ТПО (n=48)	p
Возраст	62,48±19,24	60,48±14,31	0,83
ТТГ (мЕД/л)	6,14 [5,02; 7,66]	8,08 [5,40; 15,56]	0,04
Т4 св.	11,70 [9,95; 12,85]	10,10 [8,50; 12,00]	0,01
Т3 св.	4,70 [4,40; 5,10]	4,60 [3,90; 5,10]	0,28
Т3 реверсивный	0,102 [0,037; 0,186]	0,057 [0,026; 0,145]	0,29
СКФ	67,00 [54,00; 82,00]	75,45 [53,50; 89,00]	0,24

СКФ, как правило, не выявляют, однако частота гипотиреоза как манифестного, так и субклинического значимо больше у больных с продвинутыми стадиями ХБП. Известно, что у больных с продвинутыми стадиями ХБП нарушен суточный ритм секреции ТТГ, сглажен пик секреции ТТГ в позднее вечернее время и ранние утренние часы. Пульсовая амплитуда секреции ТТГ в целом меньше, и вечернее повышение уровня ТТГ либо уменьшено, либо отсутствует. Известно, что у больных с ХБП клиренс ТТГ сокращен на 57 % от нормы. Однако эти механизмы центральной дисрегуляции ТТГ не сокращают продукцию Т4 св. щитовидной железой. Низкий уровень Т4 в сыворотке у больных с ХБП может быть обусловлен нарушением связывания Т4 с белками плазмы.

Концентрация общего и свободного Т3 у пациентов с ХБП чаще уменьшена, как и в случае других нетиреоидных заболеваний. В группе обследованных больных гипотиреозом была выявлена высокозначимая зависимость снижения СКФ со снижением свободного Т3 крови (так называемый «синдром низкого Т3»). По имеющимся литературным данным, такие нарушения характерны для больных с ХБП с гипотиреозом. Известно, что в условиях ХБП нарушается периферическая конверсия Т4 в Т3 за счет нескольких механизмов [12, 22, 23]. Прежде всего, происходит подавление активности дейодиназы 1 типа на фоне высоких концентраций неорганического йода, так как выведение йода с мочой у таких больных резко снижено. Имеет значение также различной степени выраженности метаболический ацидоз на фоне ХБП. В условиях ацидоза активность дейодиназы также снижается. Фракции общих и свободных Т3 и Т4 могут существенно меняться из-за нарушения связи с белками плазмы. Имеются научные данные о том, что у больных с ХБП увеличивается накопление реверсивного (неактивного) Т3. Однако известно, что у больных с ХБП повышение сывороточного реверсивного Т3 выявляют не всегда. Имеется определенный шифт реверсивного Т3 из сосудов в экстраваскулярное пространство. Происходит увеличение связывания реверсивного Т3 в тканях. Низкий уровень Т3 связывают с нарушением периферической конверсии Т4 в Т3, в то время как синтез и секреция Т3 щитовидной железой не нарушены. У больных с тяжелыми заболеваниями (в том числе ХБП) чаще увеличен синтез реверсивного (неактивного) Т3.

Таким образом, в представленной работе показано, что у больных с ХБП имеется большая частота выявления гипотиреоза (как манифестного, так и субклинического), что позволяет обосновать

целесообразность скринингового определения уровней ТТГ и Т4 св. у больных с ХБП. Выявление гипотиреоза у больных с ХБП, вероятно, позволит оптимизировать лечебную тактику и улучшить прогноз у больных с ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотиреоз как субклинический, так и манифестный ассоциирован с женским полом и старшим возрастом. Гипотиреоз ассоциирован с хронической болезнью почек. В группе больных с продвинутой стадией ХБП частота субклинического гипотиреоза в 2 раза выше, чем в группе больных с нормальной функцией почек. Частота гипотиреоза в группе больных с нормальной функцией почек в 3 раза меньше. Для больных с ХБП характерно наличие синдрома эутиреоидной патологии (синдром «низкого Т3»). АТ к ТПО были увеличены у 64 % больных с ХБП и гипотиреозом. Гипотиреоз у больных с ХБП не всегда является исходом аутоиммунного тиреоидита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 282–287. Doi: 10.1093/ndt/gfu303
2. Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Abnormal Thyroid-Stimulating Hormone and Chronic Kidney Disease in Elderly Adults in Taipei City. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1267–1273. Doi: 10.1111/jgs.14102
3. Lee DY, Jee JH, Jun JE et al. The effect of TSH change per year on the risk of incident chronic kidney disease in euthyroid subjects. *Endocrine* 2017; 55: 503–512. Doi: 10.1007/s12020-016-1138-8
4. Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35: 165–168. Doi: 10.1016/j.krcp.2016.06.003
5. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1296–1300. Doi: 10.2215/CJN.00800208
6. Lo JC, Chertow GM, Go AS et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 1047–1052. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x
7. Schultheiss UT, Daya N, Grams ME et al. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1874–1881. Doi: 10.1093/ndt/gfw301
8. Rhee CM, Ravel VA, Streja E et al. Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4054–4061. Doi: 10.1210/jc.2016-1691
9. Gardner DF, Mars DR, Thomas RG et al. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 471–476
10. Sato K, Okamura K, Yoshinari M et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 253–259
11. Кеттайл ВМ, Арки РА. *Патофизиология эндокринной системы*. BINOM Publishers 2001 [Kettai`l VM, Arki RA. *Patofiziologija e`ndokrinnoi` sistemy*. BINOM Publishers 2001]

12. Lim VS, Fang VS, Katz AI et al. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977; 60: 522–534. Doi:10.1172/JCI108804

13. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev* 1982; 3: 164–217. Doi: 10.1210/edrv-3-2-164

14. Barlet C, Doucet A. Lack of stimulation of kidney Na-K-ATPase by thyroid hormones in long-term thyroidectomized rabbits. *Pflugers Arch* 1986; 407: 428–431

15. Suher M, Koc E, Ata N et al. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005; 27: 739–742

16. Michael UF, Barenberg RL, Chavez R et al. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micropuncture studies. *J Clin Invest* 1972; 51: 1405–1412. Doi: 10.1172/JCI106936

17. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet (London, England)* 1997; 350: 755–756. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)62563-9

18. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012; 4: 4–26 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. Nacional'ny'e rekomendacii. Khronicheskaia bolezn' pochek: osnovny'e printcipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniiu. *Clinicheskaja nefrologija* 2012; 4: 4–26]

19. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2012; 8: 9–16. Doi: 10.4158/EP12280.GL [Fadeev VV. Po materialam clinicheskikh rekomendacii Amerikanskoj' assotciacii clinicheskikh e'ndokrinologov i Amerikanskoj' tireoidnoj' assotciacii po diagnostike i lecheniiu gipotireoza u vzrosly' kh. *Clinicheskaja i e'ksperimental'naia tireoidologija* 2012; 8: 9–16. Doi: 10.4158/EP12280.GL]

20. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68

21. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–278

22. Faber J, Heaf J, Kirkegaard C et al. Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3,5,3' and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-, 3,3'-, and 3',5'- diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 211–217. Doi: 10.1210/jcem-56-2-211

23. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 187–197

Сведения об авторах:

Проф. Волкова Анна Ральфовна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7921-334-29-63; E-mail: volkova@mail.ru
Prof. Anna R. Volkova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone: +79213342963; E-mail: volkova@mail.ru

Дыгун Ольга Дмитриевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный ме-

дицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ассистент. Тел.: +7965-797-11-79; E-mail: dod.90@mail.ru

Ass. Olga D. Dygun MD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone: +79657971179; E-mail: dod.90@mail.ru

Абрамова Инна Михайловна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +7950-006-29-40; E-mail: vortexgin7@mail.ru
Inna M. Abramova

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department, resident. Phone: +79500062940; E-mail: vortexgin7@mail.ru

Нечаева Евгения Владимировна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, студентка VI курса. Тел.: +7931-583-73-13

Evgenia V. Nechaeva

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, student. Phone: +79315837313

Галкина Ольга Владимировна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии, заведующая. Тел.: +7921-385-52-86; E-mail: ovgalkina@mail.ru

Olga V. Galkina MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, head of laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone: +79213855286; E-mail: ovgalkina@mail.ru

Белякова Людмила Анатольевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики, старший научный сотрудник. Тел.: +7906-264-92-57

Lyudmila A. Belyakova

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Pharmacoepidemiology and Biomedical Statistics, Senior Researcher. Phone: +79062649257

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.06.2018

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 29.06.2018

Accepted for publication: 17.01.2019