

О.М. Дідушко

ЧАСТОТА МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

ВСТУП

Прогресуюче зниження функції нирок, яке спостерігається у хворих із різною патологією та має початкові прояви у вигляді мікроальбумінурії (МАУ), можна загальмувати шляхом адекватної терапії [4]. Основне клінічне значення МАУ полягає в тому, що це незалежний чинник ризику розвитку як термінальної хронічної ниркової недостатності (ХНН), так і серцево-судинних ускладнень [3].

Гіпотиреоз належить до захворювань, які сприяють розвитку дисліпідемії, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних ускладнень [1]. Дослідники вказують на порушення функції нирок за гіпотиреозу, проте ці дані не є однозначними. Цікавим з цієї позиції є визначення частоти та рівня МАУ у хворих на гіпотиреоз.

Вивчення поширеності МАУ в популяції хворих на гіпотиреоз залишається серйозною клінічною проблемою насамперед через складність встановлення точки відліку, тобто визначення дати маніфестації захворювання. Інша проблема епідеміологічних досліджень полягає в коморбідності: нашарування декількох захворювань із втягненням нирки у патологічний процес як органа-мішені. Мова йде у першу чергу про поєднання гіпотиреозу, АГ, серцевої недостатності (як діастолічної, так і систолічної дисфункції лівого шлуночка), хронічного пієлонефриту, сечокам'яної хвороби. В усіх випадках поєднання декількох патологій лише біопсія нирки дає можливість встановити виключно гіпотиреоїдне ураження, проте такий підхід не застосовується в практиці охорони здоров'я і, тим більше, в епідеміологічних дослідженнях, в яких МАУ визначається за результатами разових аналізів сечі [6].

Ймовірність появи стійкої МАУ на тлі первинного гіпотиреозу істотно зростає зі збільшенням числа супутніх йому чинників ризику (порушення обміну ліпопротеїнів, ожиріння, паління тютюну, гіперурикемія, гіпергомоцистеїнемія) [1]. Мультиваріантний регресійний аналіз показує,

що МАУ відображає комплекс патологічних процесів, які відбуваються в організмі [5].

Нещодавно встановлено, що замісна гормональна терапія пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом запобігає прогресуванню ХНН і сприяє поліпшенню функції нирок [7].

Актуальність дослідження цієї проблеми обґрунтовано ще й тим, що сьогодні недостатньо уваги приділяється комплексному дослідженню кардіо-ренальних чинників ризику у хворих на гіпотиреоз і можливостям ранньої діагностики ниркової дисфункції.

Мета дослідження – вивчення частоти та величини МАУ у хворих на первинний гіпотиреоз, встановлення ступеня взаємозв'язку виникнення МАУ з основними чинниками ризику.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Клінічні та функціонально-біохімічні обстеження хворих виконано на базі ендокринологічного відділення, диспансерного ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

До дослідження включено 58 хворих (12 чоловіків і 46 жінок) із первинним гіпотиреозом. З числа обстежених 26 пацієнтів мали поопераційний гіпотиреоз, у 30 – гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), двоє хворих – внаслідок гіпоплазії щитоподібної залози (ЩЗ). Вік хворих був межах від 36 до 65 років (у середньому $50,89 \pm 1,7$ року), тривалість захворювання складала від одного до 12 років. Усі пацієнти мали гіпотиреоз середньої та тяжкої форми й отримували замісну терапію L-тироксином у добовій дозі 125-175 мкг. До дослідження не включали пацієнтів із хронічними паренхіматозними та інтерстиціальними захворюваннями нирок.

Усім хворим проводили комплексне загальноклінічне обстеження, а також визначення МАУ, рівня сечовини, креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЦ), дуже низької (ХС ЛПДНЦ) і

високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), визначали рівень гормонів ЩЗ ($вТ_4$ і $вТ_3$), а також тиреотропного гормону (ТТГ). МАУ визначали за уніфікованою кількісною методикою на фотоелектроколориметрі КФК-3 особам, які відповідали критеріям включення до дослідження (табл. 1).

ШКФ визначали прямим методом за кліренсом ендogenous креатиніну та розрахунковим методом за формулою Кокрофта-Голта.

Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили ехокардіографічно за допомогою апарата Siemens Sonoline Versa Plus (ФРН). Доплер-ЕхоКГ-дослідження проводили з використанням секторного широкополюсного датчика з частотою 3-8 МГц у В- та М-режимах. Ехокардіографічні вимірювання виконували згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії.

Статистичний аналіз проводили варіаційно-статистичним методом: розраховували середні величини (М), їх стандартні похибки (m) і довірчий інтервал. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, за нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії Манн-Whitney (U), Wilkoxson (W). Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$. Залежність показників оцінювали методом Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції. Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою варіаційної та описової статистики зі стандартним пакетом програм Statistica 6.0, Foxbase, Exel 6.0 на персональному комп'ютері Pentium III.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У групі пацієнтів із гіпотиреозом ($n=58$) МАУ діагностовано у 27 осіб (46,6%). Серед обстежених було 6 хворих із вперше виявленим гіпотиреозом, МАУ виявлено в одного (16,7%). У 19 пацієнтів тривалість гіпотиреозу становила

від одного до п'яти років, МАУ виявлено у 7 з них (36,8%). Із 33 хворих на гіпотиреоз із тривалістю понад п'ять років (середня тривалість $10,6 \pm 4,9$ року) МАУ діагностовано у 19 (57,6%, рис. 1).

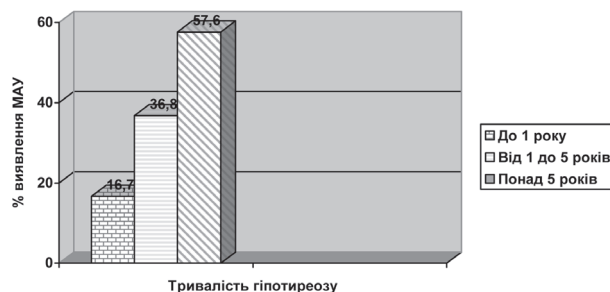


Рис. 1. Залежність частоти виявлення МАУ від тривалості гіпотиреозу.

У пацієнтів із гіпотиреозом частота виявлення МАУ залежить від тривалості захворювання та складає від 16,7% до 57,6%. Перебіг гіпотиреозу впродовж п'яти років збільшує ймовірність розвитку МАУ вдвічі порівняно з особами з давністю захворювання до одного року. Водночас тривалість гіпотиреозу понад п'ять років підвищує ймовірність виявлення МАУ втричі відносно її частоти у пацієнтів із тривалістю гіпотиреозу менше від одного року.

Встановлено вірогідний зв'язок між тривалістю гіпотиреозу та частотою виявлення МАУ. Так, вірогідність різниці частоти МАУ між хворими з давністю гіпотиреозу до одного року та від одного до п'яти років склала $p=0,04$, а між пацієнтами з давністю гіпотиреозу до одного року та понад п'ять років – $p=0,025$.

Рівень МАУ в обстежених був у межах від 32 мг/добу до 287 мг/добу. У зв'язку з великим діапазоном отриманих значень МАУ вважали за доцільне виявити показники МАУ, які траплялися найчастіше у цієї когорти хворих. З цією метою виділили три рівні МАУ: низьку МАУ (30-100 мг/добу) виявлено у 20 осіб (74,1%); середню (101-200 мг/добу) – у чотирьох осіб

Таблиця 1

Критерії включення та виключення осіб для визначення МАУ

Критерій включення	Критерій виключення
Відсутність клінічних проявів ураження нирок	Наявність в анамнезі гломерулонефриту
Відсутність протеїнурії у загальному аналізі сечі	Наявність в анамнезі гострого ІМ або гострих розладів мозкового кровообігу впродовж останнього року
Рівень креатиніну, нижчий від 115 мкмоль/л	Гострий або хронічний пієлонефрит
	Одна функціонуюча нирка

(14,8%); високу (201-300 мг/добу) – у трьох (11,1%).

Встановлено, що серед обстеженої когорти пацієнтів з АГ більшість хворих (74,1%) мали низькі значення МАУ.

Досліджено взаємозв'язок поширеності та рівня МАУ залежно від параметрів систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового АТ (ПАТ). Розподіл пацієнтів із МАУ залежно від рівня ДАТ наведено у табл. 2.

Зіставлення наявності МАУ та рівня ДАТ показало, що ймовірність виявлення МАУ зростає зі збільшенням ДАТ і становить 25,8% на тлі ДАТ менше від 80 мм рт. ст., 68,8% – на тлі ДАТ від 81 мм рт. ст. до 90 мм рт. ст. і 88,9% – за ДАТ понад 90 мм рт. ст. Крім того, існує пряма вірогідна залежність між рівнем ДАТ і рівнем МАУ, тобто що вищий ДАТ, то більший рівень МАУ.

В усіх пацієнтів із рівнем ДАТ до 80 мм рт. ст. встановлено низький рівень МАУ (30-100 мг/добу). Водночас в осіб із рівнем ДАТ від 81 мм рт. ст. до 90 мм рт. ст. і понад 90 мм рт.ст. подібні показники виявлено відповідно у 36,4% і 12,5% випадків.

Отже, у хворих із рівнем ДАТ до 80 мм рт. ст. низький рівень МАУ виявляли у 2,7 і 8 разів частіше, ніж у пацієнтів із ДАТ в інтервалах від 81 мм рт. ст. до 90 і понад 90 мм рт. ст. відповідно, що підтверджено статистичним аналізом ($p=0,03$ і $p=0,01$ відповідно).

Розподіл пацієнтів з МАУ залежно від рівня САТ наведено у табл. 3.

Порівняння наявності МАУ та рівня САТ засвідчило, що ймовірність виявлення МАУ на тлі

САТ у межах від 121 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст. і понад 140 мм рт. ст. вірогідно зростає (71,4% і 81,8% відповідно).

В усіх пацієнтів із рівнем САТ до 120 мм рт. ст. відзначено низький рівень МАУ (30-100 мг/добу). У пацієнтів із САТ в інтервалах від 121 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст. і понад 140 мм рт. ст. подібні значення МАУ встановлено лише у 30,0% і 11,1% випадків відповідно. Можна стверджувати, що у хворих із рівнем САТ до 120 мм рт. ст. низький рівень МАУ траплявся у 3,3 і 9 разів частіше, ніж у пацієнтів із САТ в інтервалах від 121 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст. і понад 140 мм рт. ст. відповідно, що виявилось вірогідним ($p=0,035$ і $p=0,01$ відповідно).

Зіставлення наявності МАУ та рівня ПАТ показало, що ймовірність виявлення МАУ на тлі ПАТ нижче від 50 мм рт. ст. становить 26,5%, що у 2,8 разу менше від ймовірності наявності МАУ за ПАТ понад 50 мм рт. ст. (75,0%; табл. 4).

Отже, встановлено вірогідну залежність між рівнем ПАТ і частотою виявлення МАУ ($p=0,045$).

У пацієнтів із рівнем ПАТ до 50 мм рт. ст. у 66,7% випадків встановлено низький рівень МАУ (30-100 мг/добу), а у хворих із рівнем ПАТ понад 50 мм рт. ст. подібні значення МАУ виявлено лише в 11,1% випадків. Тобто у пацієнтів із рівнем ПАТ до 50 мм рт. ст. низький рівень МАУ траплявся у 6 разів частіше, ніж у пацієнтів із рівнем ПАТ понад 50 мм рт. ст. ($p=0,015$).

Ми не виявили кореляційного взаємозв'язку величини МАУ з показниками тиреоїдної функції, а також ліпідного спектра крові.

Збільшення екскреції альбуміну з сечею асо-

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів з мікроальбумінурією залежно від рівня діастолічного артеріального тиску

Показник	ДАТ≤80 мм рт. ст.	81≤ДАТ≤90 мм рт. ст.	91≤ДАТ≤100 мм рт. ст.
Число хворих	31	16	9
Частота МАУ	8 (25,8%)	11 (68,8%)*	8 (88,9%)*

Примітка: * – вірогідна різниця з групою хворих із ДАТ≤80 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів з мікроальбумінурією залежно від рівня систолічного артеріального тиску

Показник	САТ≤120 мм рт. ст.	121≤САТ≤140 мм рт. ст.	САТ>140 мм рт. ст.
Число хворих	31	14	11
Частота МАУ	8 (25,8%)	10 (71,4%)*	9 (81,8%)*

Примітка: * – вірогідна різниця з групою хворих із САТ≤120 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Розподіл пацієнтів з мікроальбумінурією залежно від рівня пульсового артеріального тиску

Показник	ПАТ ≤ 50 мм рт. ст.	ПАТ > 50 мм рт. ст.
Число хворих	34	24
Частота МАУ	9 (26,5%)	18 (75,0%)*

Примітка: * – різниця вірогідна ($p < 0,05$).

ціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень як в осіб без гіпотиреозу, так і у хворих на гіпотиреоз. Частково цей факт пояснюється взаємозв'язком МАУ з параметрами діастолічної функції лівого шлуночка [2]. У нашому дослідженні поширеність МАУ серед хворих на гіпотиреоз із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ) становила 82,4%, середній рівень – $39,4 \pm 2,9$ мг/добу, у пацієнтів із нормальною діастолічною функцією МАУ дорівнювала $32,1 \pm 1,2$ мг/добу. Також виявлено зворотну кореляцію швидкості перегородчастої частини кільця мітрального клапана (пік е) від рівня МАУ ($r = -0,384$; $p = 0,04$).

Як бачимо, МАУ – досить розповсюджене явище, частота якого залежить від певних умов, а саме: тривалості хвороби, її тяжкості, наявності чинників ризику, асоційованої патології та ускладнень.

Динаміку поширеності та величини МАУ можна вважати маркером, який надійно визначає тривалість перебігу гіпотиреозу. Крім того, МАУ у більшості випадків є першою та єдиною ознакою ураження органа-мішені, що підтверджує чутливість цього параметра як маркера ранніх стадій захворювання. Раннє виявлення хворих із наявністю МАУ дозволяє не лише виявити в популяції пацієнтів із вже сформованою патологією органів-мішеней і не тільки визначити прогноз, але й обґрунтувати диференційований підхід до лікування хворого. Внесення до числа рутинних процедур визначення МАУ дозволить скоротити розрив між фактичною поширеністю дисфункції нирок у хворих на гіпотиреоз і реально реєстрованою в амбулаторній практиці.

Враховуючи зростання показників МАУ у хворих на гіпотиреоз зі збільшенням тривалості та тяжкості патології, за відсутності інших клінічних і лабораторних ознак ураження нирок, слід оцінювати МАУ як найбільш ранній маркер ниркової дисфункції та рекомендувати визначення МАУ в процесі диспансерного спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Частота МАУ серед хворих на гіпотиреоз досягає 46,6% і залежить від тривалості захворювання, перебуваючи в межах від 16,7% до 57,6%.

2. Ймовірність виникнення МАУ зростає зі збільшенням систолічного та діастолічного АТ. Існує вірогідна залежність між рівнем пульсового АТ і частотою виявлення МАУ ($p = 0,045$).

3. Поширеність МАУ серед хворих на гіпотиреоз зростає за наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

4. Кореляційного взаємозв'язку величини МАУ з показниками тиреоїдної функції, а також ліпідного спектру крові у хворих на гіпотиреоз не встановлено.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення можливостей медикаментозної корекції виявлених порушень функціонального стану нирок у хворих на гіпотиреоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремінська В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: Руководство. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
2. Andersen N.H. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. / N.H. Andersen, S.H. Poulsen, H. Eiskjer et al. // *Clinical Science*. – 2003. – Vol. 105. – P. 59-66.
3. Cirillo L. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor. Use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate / L. Cirillo, P. De Santo, D. Mancini et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168, №6. – P. 617-624.
4. De Zeeuw D. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease / D. De Zeeuw, H.H. Parving, R.H. Henning // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, №8. – P. 2100-2105.
5. Hillege H.L. Microalbuminuria is common, also in a non-diabetic, non-hypertensive population, and an independent indicator of a cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity / H.L. Hille-

- ge, W.M. Janssen, A.A. Bak et al. // J. Intern. Med. – 2001. – Vol. 249. – P. 519-526.
6. *Sarafidis P.A.* Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factor for cardiovascular disease / P.A. Sarafidis, G.L. Bakris // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, №9. – P. 2366-2374.
 7. *Shin D.H., Lee M.J., Kim S.J.* Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2012. – June 20 [Epub ahead of print].

РЕЗЮМЕ

Частота мікроальбумінурії у больних гіпотиреозом
О.Н. Дидушко

Цель исследования – изучение частоты и величины микроальбуминурии (МАУ) у больных первичным гипотиреозом, установление степени взаимосвязи возникновения МАУ с основными факторами риска. Под наблюдением находились 58 больных (12 мужчин и 46 женщин) с первичным гипотиреозом. Установлено, что частота МАУ среди больных гипотиреозом достигает 46,6% и зависит от длительности заболевания, находясь в пределах от 16,7% до 57,6%. Вероятность возникновения МАУ растет при увеличении систолического и диастолического АД. Установлена достоверная зависимость между уровнем пульсового АД и частотой выявления МАУ ($p=0,045$). Распространенность МАУ среди больных гипоти-

реозом увеличивается при наличии диастолической дисфункции левого желудочка. Корреляционной взаимосвязи величины МАУ и показателей тиреоидной функции, а также липидного спектра крови у больных гипотиреозом не установлено.

Ключевые слова: гипотиреоз, микроальбуминурия, факторы риска.

SUMMARY

The frequency of microalbuminuria in patients with hypothyroidism

O. Didushko

The purpose of research – the study of the frequency and magnitude of microalbuminuria (MAU) in patients with primary hypothyroidism, the establishment of the degree of relationship of microalbuminuria with major risk factors. Under supervision were 58 patients (12 men and 46 women) with primary hypothyroidism. The frequency of microalbuminuria in patients with hypothyroidism reaches 46.6%, depending on the duration of the disease, being in the range of 16.7% to 57.6%. Likelihood of microalbuminuria increases with systolic and diastolic blood pressure. There was a significant correlation between the level of blood pressure and pulse rate of microalbuminuria detection ($p = 0.045$). The prevalence of microalbuminuria in patients with hypothyroidism increases with the presence of diastolic dysfunction of the left ventricle. Correlation relationship MAU values and indicators of thyroid function, and lipid profile in patients with hypothyroidism is not established.

Key words: hypothyroidism, microalbuminuria, the risk factors.

Дата надходження до редакції 17.08.2012 р.