

УДК 616.61-036.12:616.441-008.61

ТИРЕОЇДНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

*¹І.О. ДУДАР, ¹В.М. САВЧУК, ¹О.М. ЛОБОДА,
²Х. Я. АБРАГАМОВИЧ, ^{1,3}Е.К. КРАСЮК*

¹Відділ еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
(завідувач відділу – проф. І. О. Дудар), м. Київ

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

³Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

Резюме.

Кількість пацієнтів, які лікуються нирково-замісною (НЗТ) у світі щорічно зростає. Незважаючи на прогрес у лікуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) багато метаболічних та ендокринних розладів, пов'язаних з хронічною уремією, залишаються невіршеними [11]. Відомо, що ХХН негативно впливає не тільки на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдні та гіпоталамічно-гіпофізарно-наднирникові зв'язки, але й на гонади [2]. Патофізіологічно ендокринна дисфункція є мультифакторіальною, складається з комбінації психологічних, фізіологічних та інших коморбідних факторів. Відомі розлади по типу гіпо- та гіпертиреозу сприяють прогресуванню ХХН. Серед пацієнтів захворюваність на первинний гіпотиреоз постійно зростає, поширеність зобу складає від 0 до 58%, гіпотиреозу від 0 до 9,5%. Окрім того, часто зустрічаються нетиреоїдні порушення. В дослідженнях показано, що у пацієнтів з гіпотиреозом відмічаються нижчі рівні гемоглобіну (Hb), альбуміну, кальцію і вищі показники паратгормону (ПТГ), серцево-судинних захворювань (ССЗ), смертності, дисліпідемії [5,15, 21, 29]. Не дивлячись на багаточисельні гіпотези відносно факторів, які сприяють порушенню функції щитоподібної залози (ЩЗ), точно основні механізми невідомі.

Ключові слова:

гіпотиреоз, гіпертиреоз, хронічна хвороба нирок, серцево-судинна захворюваність, смертність.

Вступ. Субклінічний гіпотиреоз характеризується підвищенням рівня ТТГ у сироватці крові вище верхньої межі норми у поєднанні з нормальним рівнем Т4 віль. Підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) вище 10 мМО/л, у поєднанні з субнормальним Т4 віль. характеризує явний гіпотиреоз. Термін «гіпертиреоз» є формою тиреотоксикозу через надмірно високий синтез і секрецію гормонів ЩЗ [10]. ХХН впливає як на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну регуляцію, так і на периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів [17]. ТТГ при ХХН продовжує виділятися у відповідь на тироліберин (ТТ-РГ), не дивлячись на підвищений його рівень, що свідчить про порушення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного зв'язку, як результат впливу уремічних токсинів [16, 26]. Циркадний ритм секреції ТТГ та його глікозилювання також змінюється при ХХН, а його біологічна активність знижується [26]. Продемонстровано, що гіпотиреоз частіше зустрічається у пацієнтів з ХХН, ніж без ХХН [21]. Хронічний метаболічний ацидоз виділяють, як один із факторів, який сприяє підвищенню частоти розвитку гіпотиреозу у популяції з ХХН [5].

Отже, детальне вивчення цих порушень може покращити результати лікування пацієнтів з ХХН.

Фізіологічна регуляція ЩЗ. Синтез і секреція тиреоїдних гормонів відбувається під контролем гіпоталамо-гіпофізарної системи. ТТГ – глікопротеїн, який секретується у пульсуючому режимі тиреотропними клітинами передньої частки гіпофізу у відповідь на тиреотропний рилізінг гормон (ТТ-РГ), стимулює синтез і секрецію тиреоїдних гормонів, а також ріст і васкуляризацію ЩЗ. Регуляція здійснюється за принципом негативного зворотного зв'язку між ТТГ і ТТ-РГ. ТТГ складається з α -субодиниці, яка ідентична за структурою до лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), і β -субодиниці, яка визначає індивідуальні властивості гормону. Обидві субодиниці піддаються посттрансляційному глікозилюванню, яке визначає біологічну активність ТТГ. ТТ-РГ забезпечує не тільки стимуляцію ТТГ, але і його посттрансляційне глікозилювання, у результаті якого ТТГ стає біологічно активним. Порушення цього процесу веде до зниження біологічної активності і зменшення швидкості печінкової деградації ТТГ, як наслідок, подовження періоду напіврозпаду з незначним підвищенням його рівня [27]. ТЛ регулює, як ТТГ так і ПЛ, і за законом зворотнього зв'язку при зниженні ТТГ підвищу-

ється ТЛ і, відповідно ПЛ. Для ТТГ характерний циркадний ритм секреції: у другій половині дня відмічається нижчий рівень, а вночі вищий. Відомо, що естроген, соматостатин, дофамін, кортизол, глюкокортикоїди пригнічують, як секрецію ТТГ, так і чутливість до нього клітин ЩЗ. ТТГ посилює захват і включення йоду до тиреоглобуліну (ТГ), активує всі стадії утворення тироксин (Т4) та трийодтиронін (Т3), в тому числі збільшує експресію гену тиреопероксидази.

ЩЗ складається з тиреоїдних фолікулів (тиреоцитів), які заповнені колоїдом, нервів, кровоносних судин та парафолікулярних клітин. Вона продукує гормони: Т4, Т3 і кальцитонін. ЩЗ дорослої людини у середньому виділяє за добу Т4 – 80 мкг і Т3 – 4 мкг. Кількість Т4 вільного в сироватці крові близько 0,8 мкг/дл, а Т3 віль. – 0,15 мкг/дл. Попередником тиреоїдних гормонів (Т4 і Т3) є амінокислота L-тирозин. Синтез і накопичення тиреоїдних гормонів включає 4 стадії: 1-а – синтез ТГ в ендоплазматичному ретикулумі, приєднання вуглеводів у комплексі Гольджи і вивільнення ТГ у просвіт фолікула на апікальній поверхні тиреоцита. ТГ є матриксом для утворення тиреоїдних гормонів і формою їх збереження в колоїдних фолікулах ЩЗ, відщеплення Т4 і Т3 від ТГ відбувається під дією протеолітичних ферментів, які активуються ТТГ. 2-а фаза – захоплення циркулюючого в крові йодиду фолікулярними клітинами ЩЗ за допомогою мембранного транспортного білка – Na/I-симпортеру (NIS), який розташований на базолатеральній мембрані фолікулярних клітин. Процес переносу йодиду через фолікулярний епітелій енергозалежний, пов'язаний зі зворотнім транспортуванням натрію мембранною натрій-калій-аденозинтрифосфатазою. Йод в сироватці крові відіграє важливу роль у регуляції функції ЩЗ: низький рівень йоду збільшує кількість NIS і, тим самим, посилює захват йоду ЩЗ. 3-я – окислення йодиду тиреоїдною пероксидазою, після чого він транспортується всередину фолікула аніонним транспортером, так званим пендрином. 4-а – йодування тирозинових залишків тиреоглобуліну в колоїді, який каталізується тиреоїдною пероксидазою. На межі апікальної мембрани і колоїду відбувається йодування тиреоглобуліну – приєднання йоду до фенольного кільця тирозину з утворенням моно- або дийодтирозину. Якщо до тирозину за допомогою ефірного зв'язку приєднується друге фенольне кільце, то утворюється тиронін. До кожного з фенольних кілець тироніну або до обох відразу можуть примкнути один чи два атоми йоду, утворивши Т4-3,5,3',5'-тетрайодтиронін або Т3-3,5,3'-трийодтиронін. При видаленні атому йоду з «внутрішнього» кільця Т4 перетворюється у 3,3',5'-трийодтиронін чи у реверсивний Т3 (рТ3). Концентрація незв'язаної фракції тиреоїдних гормонів у крові залежить від кількості

транспортних білків. Гормони секретуються у кров через базальну мембрану фолікулярного епітелію після того, як у лізосомах відбувається звільнення гормонів протеазами Т3 і Т4 від ТГ. Щоб підтримувати нормальну секрецію тиреоїдних гормонів ЩЗ, в організм повинно надходити з їжею щодня 200 мг йоду. Йод виводиться з організму переважно із сечею (80%). Великі дози йоду, при збільшеній концентрації ТТГ, пригнічують вивільнення тиреоїдних гормонів і зменшують їхню концентрацію у плазмі крові. У клітинах усіх тканин організму під впливом тиреоїдних гормонів синтезується велика кількість ферментів, структурних і транспортних білків, які стимулюють обмін білків, жирів і вуглеводів, ріст та розвиток організму, дозрівання центральної нервової системи, зменшують запаси глікогену у печінці і збільшують рівень цукру крові. Кальцитонін знижує рівень кальцію у крові і активує функцію остеобластів з одночасним пригніченням діяльності остеокластів. У ростучому організмі тиреоїдні гормони необхідні для нормального процесу ендохондріальної осифікації між діафізом і епіфізом. Більшість тиреоїдних гормонів циркулює в крові у зв'язаному стані з транспортними білками (альбумін, транстиретин, тироксинзв'язуючий глобулін (ТЗГ)), з них тільки невелика частина є незв'язаними і біологічно активними. Вміст Т4 в крові вищий, ніж Т3, але активність Т3 у 3-5 разів вища за активність Т4. Позаклітинне перетворення Т4 в Т3 каталізується селен-залежною моноіоддейодиназою, яка локалізується у клітинних мікросомах і потребує в якості кофактора відновлених сульфгідрильних груп. Основне перетворення Т4 у Т3 відбувається в тканинах печінки та нирок. Механізм вивільнення Т4 із ЩЗ в кров регулюється його концентрацією в крові. Надлишок Т4 подавляє його власне вивільнення шляхом гальмування секреції ТТ-РГ гіпоталамусом і ТТГ аденогіпофізом.

Патологічні стани. Патологічні стани, пов'язані зі зниженням або підвищенням вмісту тиреоїдних гормонів, називаються відповідно гіпо- і гіпертиреозом.

Гіпотиреоз. Гіпофункція ЩЗ в дорослих характеризується сповільненням усіх метаболічних процесів. Простежуються також симптоми психічних розладів, які виявляються у сповільненій реакції на подразники навколишнього середовища та у типовому «стомленому» вигляді таких хворих, частково зумовленому блідим кольором шкіри. Відсутність цих гормонів у ранньому дитячому віці призводить до сильної затримки фізичного і розумового розвитку (кретинізму). Такі діти маленькі на зріст, оскільки при відсутності тиреоїдних гормонів послаблюється стимулюючий ефект впливу гормону росту на епіфізарний ріст кісток. Апозиційний ріст порушується меншою мірою, тому діти виглядають важкими та

пухкими. При вираженому гіпотиреозі в немовлят необхідна термінова замісна гормонотерапія для запобігання незворотного ушкодження мозку. Недостатність тиреоїдних гормонів, залежно від її ступеня, може призвести до повного ідіотизму, тому в усіх цивілізованих країнах визначають вміст тиреоїдних гормонів у крові немовлят («скринінг на гіпотиреоз»).

Гіпертиреоз. У таких хворих підвищений основний обмін, швидкість синтезу та розщеплення білків і жирів, виглядають вони дуже збудженими. Гіпертиреоз може супроводжуватися зобоподібним потовщенням шиї, з дифузним збільшенням чи/ або автономними «гарячими» вузлами. У багатьох хворих розвивається екзофтальм. Гіпертиреоз може прискорити перебіг ХХН декількома шляхами: по-перше, за рахунок внутрішньоклубочкової гіпертензії і, як наслідок, гіперфільтрації, появою протеїнурії яка, як відомо, має пряму пошкодуючу дію на нирки; по-друге підвищене утворення енергії в мітохондріях, індуковане гіпертиреозом, а також зниження регуляції супероксиддисмутази сприяє підвищеному утворенню вільних радикалів і, відповідно, сприяє пошкодженню нирок. Окислювальний стрес також провокує розвиток гіпертензії при гіпертиреозі, що сприяє прогресуванню ХХН. Підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) прискорює процеси фіброзу в нирках. Крім того, гіпертиреоз сприяє розвитку анемії у хворих на ХХН, і вважають, що є однією з причин формування резистентності до еритропоез-стимулюючих засобів (ЕСЗ) [16].

Особливості тиреоїдної функції при ХХН. Серед пацієнтів з ХХН захворюваність на первинний субклінічний гіпотиреоз постійно зрос-

тає, до того ж частота випадків збільшується зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [15]. В одному з досліджень було показано поширеність гіпотиреозу залежно від ШКФ: з ШКФ \geq 90, 60-89, 45-59, 30-44 та <30 мл/хв/1,73 м² становила відповідно 5,4%, 10,9%, 20,4%, 23,0% та 23,1% [15]. Попередні дослідження серед хворих з ХНН V ст. вказують на те, що поширеність зобу коливається від 0 до 58%, тоді як рівень гіпотиреозу становить від 0 до 9,5%. Крім того, при ХХН змінені рівні сироваткових гормонів ЩЗ зустрічаються і при еутиреоїдному стані, і можуть бути пов'язані з нетиреоїдними розладами, включаючи недоїдання [29]. Ефект Вольфа-Чайкофа [3] називається причинно-наслідковим явищем, яке породжує цей розлад у хворих з діабетичною хворобою нирок. Останнім часом дослідження демонструють, що серед пацієнтів з гіпотиреозом спостерігаються нижчі рівні Hb, альбуміну, кальцію та вищі показники ПТГ у сироватці крові [28, 12]. Також на 226 пацієнтах, які лікувались гемодіалізом (ГД) показано, що поширеність гіпотиреозу складала 11%, корелювала з віком пацієнтів, а не діалізом ($r=0,16$, $p=0,03$), а показники ТТГ, Т4 віль., Т3 віль. не були пов'язані з частотою ГД та нічним ГД [28]. За даними інших авторів понад 70% пацієнтів з ХХН мають синдром низького Т3 і 20-25% субклінічний гіпотиреоз [30]. Незважаючи на багаточисельні гіпотези щодо факторів, які сприяють розвитку дисфункції ЩЗ: порушення метаболізму йоду, зниження периферійної чутливості до гормонів, достовірно основні механізми, які пов'язують патологію ЩЗ та ХХН невідомі [28].

Різні впливи ХХН на функцію ЩЗ зображені на рис. 1.

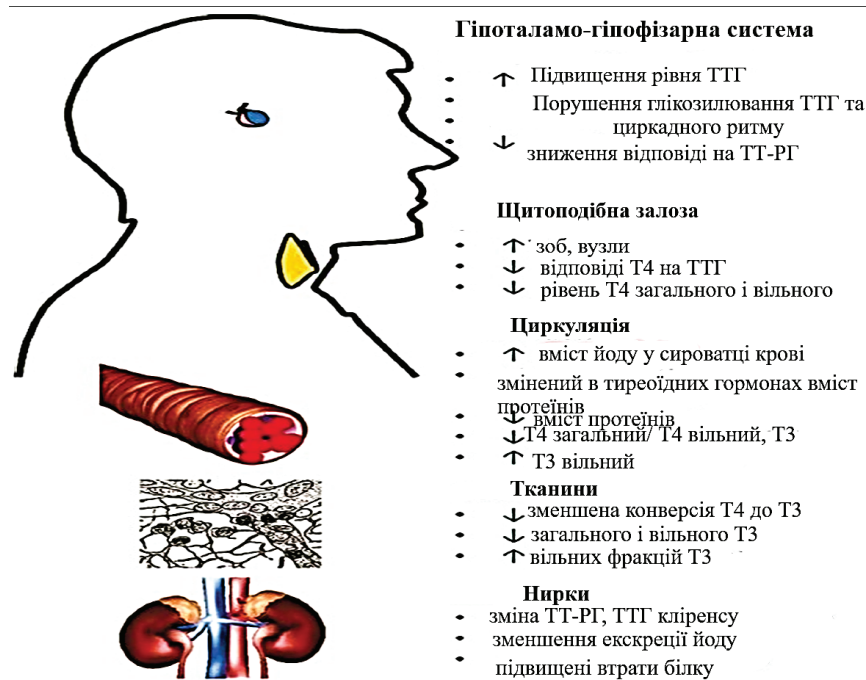


Рис. 1. Вплив ХХН на тиреоїдну функцію.

Підвищення рівня ТТГ супроводжується збільшенням розмірів ЩЗ. У свою чергу зменшення екскреції йодиду нирками веде до зростання вмісту неорганічного йоду у сироватці крові та у ЩЗ і сприяє подальшій її гіпертрофії. У хворих на ХХН у порівнянні з загальною популяцією поширений дифузний, вузловий зоб (особливо серед жінок) та карцинома ЩЗ [13].

Для ХХН характерним є синдром низького Т3, який зараз розглядається, як частина нетипової нетиреоїдної хвороби. Клінічне значення цього синдрому суперечливе. Хронічний метаболічний ацидоз та мальнутритивні порушення погіршують дейодування Т4 до Т3 в печінці, зв'язування з білками плазми Т3, зменшення периферичної конверсії Т4 до Т3 5'-дейодиназою типу 1. Крім того, запальні цитокіни, такі як тумор-некротизуючий фактор- α (ТНФ- α) та інтерлейкін-1 (ІЛ-1), маркери ендотеліальної дисфункції, судинно-клітинної адгезії 1 (VCAM-1) пригнічують експресію гена 5'-дейодинази в тканинах, яка відповідає за конверсію Т4 до Т3. Незважаючи на постійну втрату протеїну у пацієнтів на перитонеальному діалізі (ПД), рівень тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ) залишається нормальним, а втрати Т4 і Т3 невеликими (10% та 1%, відповідно), які легко компенсуються. Хоч у хворих на ХХN V ст., які лікуються ГД, загальний рівень Т4 низький, гепарин пригнічує зв'язування Т4 із ТЗГ, тим самим збільшує вільну фракцію Т4. У деяких дослідженнях у пацієнтів з ХХН низький рівень Т3 співвідноситься з більш високим рівнем маркерів запалення [високочутливий С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та ін.], дефіцитом харчування (низьким преальбуміном), ендотеліальною дисфункцією, серцево-судинними захворюванням (ССЗ), поганим виживанням, а також серцево-судинною смертністю (ССС). Нещодавні дослідження показали, що рівень вільного Т3 не пов'язаний зі смертністю хворих з ХХН та діалізі [6, 9]. Трансплантація нирки відновлює зміни спричинені ХХН-опосередкованим профілем ЩЗ. Низький рівень Т3 і Т4 поступово відновлюється протягом перших 3-4 місяців. Кілька місяців після трансплантації у пацієнтів відмічається зниження Т4 нижче дотрансплантаційного рівня, який потім поступово підвищується до норми. При нефротичному синдромі втрачаються гормони ЩЗ, зв'язані з різними білками такими, як альбумін, преальбумін і транстиретин. Це веде до зниження рівня загальної фракції гормонів ЩЗ. ЩЗ компенсує гормони за рахунок збільшення вільної фракції для підтримання стану еутиреозу, але у пацієнтів з низьким тиреоїдним резервом може виникнути гіпотиреоз. У ПД-пацієнтів відмічають порушення конверсії Т4 у Т3 [1], який корелює з рівнем СРБ, ІЛ-6, альбуміну, Hb та смертністю. Синдром низького Т3 на ПД, можливо, також пов'язаний із застосуванням йод-вмісних дезінфектантів, що пригнічують роботу ЩЗ, втратою білку з ПД-розчином, синдро-

мом хронічного запалення, наявними хронічними та гострими захворюваннями ЩЗ [1]. З одного боку було висловлено припущення, що синдром низького Т3 можна розглядати, як захисну адаптацію організму до втрат білка, але невеликі дослідження показують, що він пов'язаний з ССЗ, до того ж відомо, що застосування L-тироксину покращує роботу серця у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом [24, 19]. Лікування спрямоване на корекцію ацидозу, дефіциту селену покращує корекцію синдрому низького Т3 та зменшує показники запалення [19]. Внаслідок втрат білка через гломерулярний апарат та дефіцит білка виникає дефіцит ТЗГ, що веде до зниження рівня сироваткового Т4 та Т3. На думку Е. К. Картеїн потенційними інгібіторами зв'язування тиреоїдних гормонів можуть бути речовини, які є в уремичній сироватці: 3-карбоксі-3-метил-5-пропіл-2-фуранпропіонова кислота, індоксилсульфат, гіпурова кислота, ІЛ-1, ТНФ- α [10].

Дисфункція ЩЗ також деколи пов'язана з гломерулонефритом за принципом загальної аутоімунної етіології. Найчастіше зустрічається асоціація аутоімунного тиреоїдиту з мембранозною нефропатією, Іg-A нефропатією, мембрано-проліферативним гломерулонефритом і хворобою мінімальних змін. Частота позитивних антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) і антитіл до тиреопероксидази (АТПО) низька у хворих на ХХН. Стратегія управління аутоімунним захворюванням ЩЗ залишається незмінною при ХХН [13].

У загальній популяції гіпотиреоз асоційований з кардіоваскулярною захворюваністю та смертністю, можливо це є результатом впливу на судинний опір, провідну систему серця, ендотеліальну функцію і атеросклероз. Так як у пацієнтів з ХХН половина смертей спричинені кардіоваскулярними захворюваннями, то встановлення факторів, які на неї впливають має надзвичайне значення [2], рис. 2.

Гіпотиреоз безпосередньо змінює роботу серця через транскрипцію генів, які впливають на скорочення і релаксацію кардіоміоцитів, що може привести до зниження систолічної функції, затримки діастолічної релаксації та наповнення серця [8, 18]. Гіпотиреоз через вплив на іонні канали серця впливає на внутрішньоклітинний рівень кальцію та калію, відповідно, має негативний інотропний та хронотропний ефекти. При гіпотиреозі виникає зниження об'єму циркулюючої крові внаслідок зниження рівня еритропоетину (ЕПО), Hb, активності РААС та посилення реабсорбції натрію у нирках [18, 31]. Дефіцит гормонів ЩЗ зменшує споживання тканинами O_2 . Зменшення серцевого переднавантаження, сили серцевих скорочень, споживання O_2 та підвищення резистентності судин, знижує серцевий викид на 30-50%. Ці функціональні порушення виникають внаслідок структурних змін кардіо-

міоцитів пов'язаних з гіпотиреозом (фіброз міокарду через стимуляцію росту фібробластів) [8]. Деякі дослідження та мета-аналізи показали, що

субклінічний гіпотиреоз пов'язаний з вищим ризиком розвитку хронічної серцевої недостатності [18].

Гіпотиреодизм та кардіоваскулярні захворювання

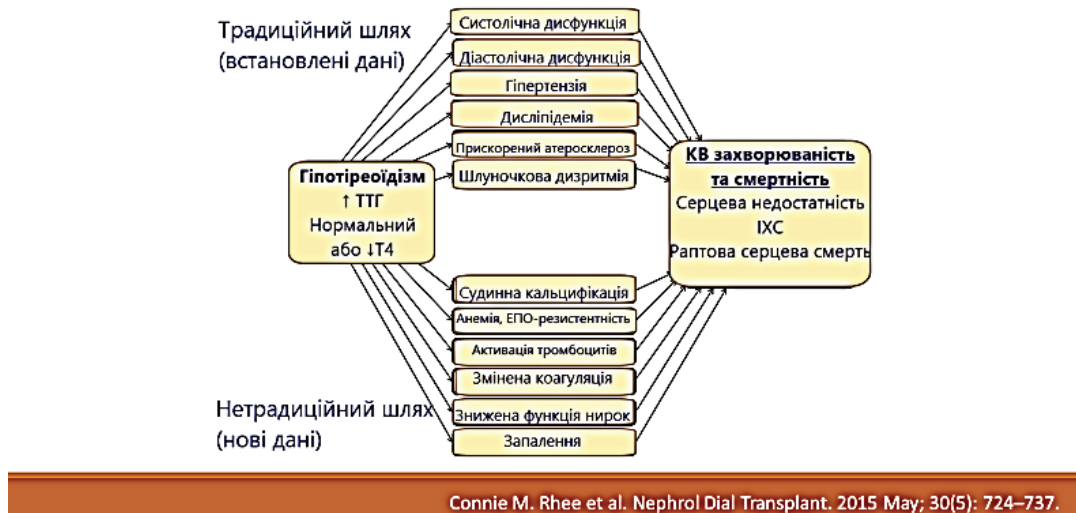


Рис. 2 Вплив гіпотиреозу на кардіоваскулярні захворювання.

Гіпотиреоз викликає дисліпідемію у 90% пацієнтів, найчастіше це проявляється підвищеним вмістом холестерину (ХС), підвищеним вмістом ліпопротеїнів та, у деяких дослідженнях, рівнями тригліцеридів [18]. Частково це пояснюється зменшенням фракційного кліренсу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) зі зниженням щільності і активності рецепторів печінки до ЛПНЩ, а також зменшенням катаболізму ХС у жовчі (ферментом 7-альфагідроксилази холестерину, регульованим Т3) [11]. Тому у пацієнтів з гіпотиреозом дисліпідемія у поєднанні з діастолічною гіпертензією може прискорити атеросклероз. Деякі епідеміологічні дослідження показали, що субклінічний гіпотиреоз також може бути пов'язаний з

ішемічною хворобою серця (ІХС). В об'єднаному аналізі 11 когортних досліджень, субклінічний гіпотиреоз з рівнем ТТГ ≥ 10 і ≥ 7 мкМО/мл підвищував ризик розвитку ІХС та рівень смертності від ІХС [25].

У пацієнтів, які лікуються ГД, первинний субклінічний гіпотиреоз визнаний у кількох дослідженнях маркером серцево-судинного ризику [4]. Навіть незначні відхилення рівня ТТГ у сироватці крові прискорюють розвиток атеросклерозу та мають негативний вплив на показники ССЗ та ССС [13]. В одному з досліджень продемонстровано достовірно вищий рівень смертності у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом, ніж з низько-нормальним рівнем ТТГ рис. 3. [28].

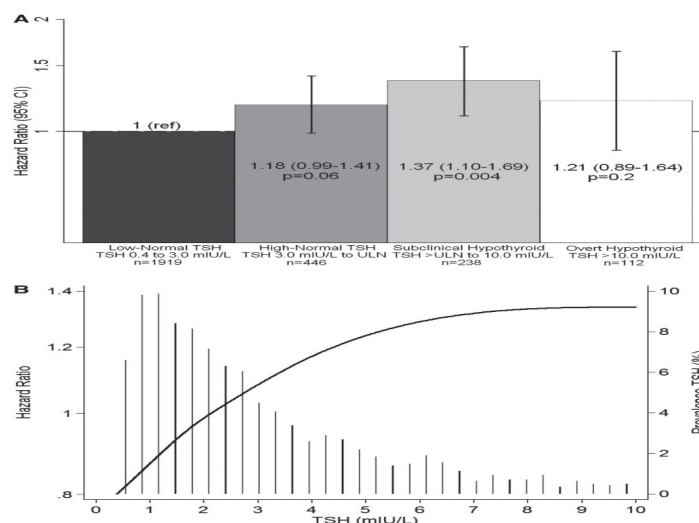


Рис. 3. Скореговані показники смертності (ДІ 95%) на основі функціонального стану ЩЗ та екзогенно індукованого стану ЩЗ. Аналіз проводився між оцінкою рівня ТТГ і початком оцінки ризику.

Пацієнти з гіпотиреозом мали більший ризик смерті, ніж пацієнти з медикаментозно індукованим еутиреозом через 3 міс. лікування (тобто, адекватно лікували гіпотиреоз) та еутиреодні пацієнти [28]. Також було ідентифіковано первинний субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів, які лікуються діалізом, як сильний предиктор смертності [23].

Виявлено, що дисліпідемія зустрічається при гіпофункції ЩЗ, але має набагато менший ступінь зв'язку з рівнями ТТГ у діапазоні від 5 до 10 мкМО/мл у порівнянні з ТТГ >10 мкМО/мл. У деяких дослідженнях показано, що загальний рівень ХС та тригліцеридів у досліджуваних групах значною мірою не відрізнявся у пацієнтів з гіпотиреозом та без гіпотиреозу.

Гіпотиреоз зменшує резорбцію кісткової тканини остеокластами та збільшенням остеобластів, сповільнюючи процес ремоделювання кістки, в основному за рахунок продовження фази мінералізації. Частота анемії при гіпотиреозі, у тому числі і субклінічному становить 23-60%, а рівень Hb нижчий незалежно від ШКФ. Гіпотиреоз викликає зменшення об'єму червоного кісткового мозку разом зі зменшенням попередників ядерних клітин крові. Зниження вироблення соляної кислоти в шлунку приводить до погіршення засвоєння заліза, дефіциту фолатів та вітаміну B₁₂. При гіпотиреозі часто збільшуються крововтрати через менорагії, що теж викликає залізодефіцитну анемію [7]. Доведено зв'язок між рівнем ТТГ та резистентністю до ЕСЗ [30].

Висновки. Поширеність тиреоїдних порушень у пацієнтів з ХХН потребує детального вивчення. Зважаючи на те, що вони впливають на якість життя, смертність, захворюваність, щільність кісток, анемію необхідна корекція цих змін.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Гаврилова Т. А.** Вторичный гипотиреоз. Современные подходы к диагностике и лечению / Т. А. Гаврилова, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев и др. // Медицинский Совет. – 2017. – №3. – P. 64-67.
2. **Ahmed S. B.** Sex hormones in women with kidney disease / S. B. Ahmed and S. Ramesh // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. – № 31 (11). – P. 1787-1795.
3. **Bando Y.** Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction / Y. Bando, Y. Ushioji, K. Okafuji [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2002. – № 110. – P. 408-415.
4. Baseline Levels and Trimestral Variation of Triiodothyronine and Thyroxine and Their Association with Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients / C. L. Meuwese, F.W. Dekker, B. Lindholm [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 7. – P. 1311-138.
5. **Brünger M.** Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans / M. Brünger, H. N. Hulter, R. Krapf. // Am. J. Physiol. – 1997. – № 272. – P. 648-653.
6. **Basu G.** Interactions between thyroid disorders and kidney disease / G. Basu, A. Mohapatra // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2012. – № 16 (2). – P. 204-213.
7. **Chandra A.** Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India / A. Chandra // Kidney Res. Clin. Pract. – 2016. – № 35 (3). – P. 165-168.
8. **Chen W. J.** Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro-alpha1(I) collagen gene expression by thyroid hormone receptor / W. J. Chen, K. H. Lin., Y. S. Lee // Mol. Cell. Endocrinol. – 2000. – № 162. – P. 45-55.
9. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease / J. J. Carrero, A. R. Qureshi, J. Axelsson // J. Intern. Med. – 2007. – № 262. – P. 690-701.
10. Clinical Practice guidelines for hypothyroidism in adults: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / American Thyroid Association (ATA). – 2012. – 18 (6).
11. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo / G. R. Thompson, A. K. Soutar, F. A. Spengel [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1981. – №78. – P. 2591-2595.
12. Does increase in TSH levels affect PTH levels? / O. Emer, A. O. Karacalioglu, S. Ince [et al.] // Nucl Med.- 2014. – № 55 (1). – P. 1922.
13. Hypothyroidism and hyperthyroidism. Thyroid dysfunction and risk of death in patients receiving peritoneal dialysis / A publication American Thyroid association // Clinical Thyroidology for the Public. (from recent articles in Clinical Thyroidology) – 2016. – № 9 (12). – P. 6-7.
14. Hypothyroidism and Mortality among Dialysis Patients / C. M. Rhee, E. K. Alexander, I. Bhan [et al.] // Clinical J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – № 8.- P. 593-601.
15. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease / J. C. Lo, G. M. Chertow, A. S Go [et al.] // Kidney Int. – 2005. – № 67 (3). – P. 1047-1052.
16. Interactions between thyroid disorders and kidney disease / G. Basu, A. Mohapatra // Indian J. Endocr. and Metabolism. – 2012. – № 16 (2). – P. 204-213.
17. **Kaptein E. M.** Clinical Relevance of Thyroid Hormone Alterations in Nonthyroidal Illness /

- E. M. Kaptein // *Thyroid Int.* – 1997. – Vol. 4. – P. 22-25.
18. *Klein I.* Thyroid Disease and the Heart / I. Klein, S. Danzi // *Circulation.* – 2007. № 116. – P. 1725-1735.
 19. *Klein I.* Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K. Ojamaa // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 344. – P. 501-509.
 20. *Meyer T. W.* Uremia / T. W. Meyer, T. H. Hostetter // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 357. – P.1316-1325.
 21. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease / M. Chonchol, G. Lippi, G. Salvagno [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 3 (5). – P. 1296-1300.
 22. Prolactin levels, endothelial dysfunction and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD / J. J. Carrero, J. Kyriazis, A. Sonmez [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – 7(2). – P. 207-215.
 23. *Rhee C. M.* Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort / Rhee C. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 101 (11). – P. 4054-4061.
 24. Subclinical hypothyroidism is linked to microinflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis / G. Enia, V. Panuccio, S. Cutrupi [et al.] // *Nephrol. Dialysis Transplantation.* – 2007. – № 22 (2). – P. 538-544.
 25. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W. P. Elzen, D. C. Bauer [et al.] // *JAMA.* – 2010. – № 304. – P. 1365-1374.
 26. Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities / G. Ramirez, W. O'Neill, W. Jubiz [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1976. – № 84. – P. 672-676.
 27. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism / H. Miki, K. Oshimo, H. Inoue [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1992. – Vol. 49. – P. 168171.
 28. Thyroid function in end stage renal disease and effects of frequent hemodialysis / J.C. Lo, G.J. Beck, G.A. Kaysen [et al.] // *Hemodialysis International.* – 2017. – № 21 (4). – P. 534-541. -19
 29. The thyroid in end-stage renal disease / E.M. Kaptein, H. Quion-Verde, C.J. Chooljian // *Medicine (Baltimore).* – 1988. – № 67. – P. 187-197. -18
 30. Touam M. Hypothyroidism and resistance to human recombinant erythropoietin / M. Touam, B. Guéry, C.Goupy [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* -2004. – № 19 (4). – P. 1020-1021. -16
 31. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders / F. Vargas, J. M. Moreno, I. Rodriguez-Gomez [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – № 154. – P. 197-212. -24.

РЕЗЮМЕ

ТИРЕОИДНІ НАРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ С ХРОНИЧЕСЬКОЮ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*Дударь І.А., Савчук В.Н., Лобода Е.Н.,
Абрагамович Х. Я., Красюк Э.К.*

г. Киев

Кількість пацієнтів, які лікуються замість-тально-почечною терапією щороку збільшується. Незважаючи на прогрес в лікуванні хронічної хвороби нирок (ХБП) багато метаболічних і ендокринних розладів залишаються нерешеними.

Відомі при хронічній хворобі нирок порушення по типу гіпо- і гіпертиреозу сприяють прогресуванню ХБП. Серед пацієнтів з ХБП захворюваність на первинний гіпотиреоз постійно росте, к тому ж частота випадків збільшується зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Крім того, при ХБП часто зустрічаються нетиреоїдні розлади. В дослідженнях показано, що серед пацієнтів з гіпотиреозом відзначаються більш низькі рівні гемоглобіна, альбуміна, кальція і високі показники паратгормона, серцево-судинних захворювань, смертності, дисліпідемії. Незважаючи на численні гіпотези відносно факторів, які сприяють розвитку дисфункції щитовидної залози, основні механізми, які зв'язують ХБП і патологію щитовидної залози невідомі.

Розповсюдженість тиреоїдних розладів у пацієнтів з хронічною хворобою нирок вимагає їх детальне вивчення.

Ключові слова: гіпотиреоз, гіпертиреоз, хронічна хвороба нирок, серцево-судинна захворюваність, смертність.

SUMMARY

Dudar I.O., Savchuk V.M., Loboda O.M., Abragamovych K.Y., Krasjuk E.K.

(Kyiv)

The number of patients who are being treated with renal replacement therapy increases annually. Despite the progress in the treatment of chronic kidney disease (CKD) many metabolic and endocrine disorders remain unresolved.

Known for chronic kidney disease, violations of the type of hypo- and hyperthyroidism contribute to the progression of CKD. Among patients with CKD, the incidence of primary hypothyroidism is steadily increasing, and the incidence of cases increases with a decrease in glomerular filtration rate. In addition, CKD often has non-thyroid disorders.

The studies show that among patients with hypothyroidism, lower of the level of hemoglobin, albumin, calcium levels and higher parathyroid hormone, cardiovascular disease, mortality, and dyslipidemia are observed. Despite numerous hypotheses regarding the factors that contribute to the development of thyroid gland dysfunction finally the basic mechanisms that bind CKD and thyroid pathology are unknown. The distribution of thyroid disorders in patients with chronic kidney disease requires their detailed study.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic kidney disease, cardiovascular morbidity, mortality.