

УДК 616.61-008.64-036.12:616.441

ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ АНЕМИИ НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Иноземцева М. П., Панова Т. Н.

*ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.*

ООО «Центр Диализа Астрахань», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Кубанская, 1, E-mail: IMP85@yandex.ru

В ходе исследований было изучено влияние ренальной анемии на тиреоидный статус у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Обследовано 100 пациентов с ХПН, из которых 70 больных получали лечение программным гемодиализом (основная группа – ОГ) и 30 больных (группа сравнения – ГС), находящихся на додиализном этапе лечения. Проводилось исследование основных гематологических показателей и общих, свободных фракций Т3, Т4, ТТГ. У 29 % больных ОГ и у 46,7 % больных ГС были нормальные значения тиреоидного статуса, у остальных больных (71 % в ОГ, 53,3 % в ГС) имелись отклонения уровней тиреоидных гормонов, ТТГ. Выявлено наличие корреляционной связи между гематологическими показателями и тиреоидным статусом у больных с ХПН.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, ренальная анемия, тиреоидный статус, дефицит железа.

INFLUENCING OF A RENAL ANEMIA ON THE THYROID STATUS FOR PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Inozemtseva M. P., Panova T. N.

SBEI HPE Astrakhan state medical academy, Astrakhan, Russia (414000), t. Astrakhan, Bakinskaya St. 121.

agma@astranet.ru

SLL «CENTER DIALYSIS ASTRAKHAN» Russia, 414024, Kubanskaya str., 1, Astrakhan, E-mail: IMP85@yandex.ru

During studies it was necessary to learn influencing of a renal anemia on the thyroid status for patients with chronic renal failure (CRF). 100 patients with from which one 70 patients gained treatment by a program hemodialysis (basic group – BG) and 30 patients (comparison group – CG), being on underdialytic a stage of the treatment. Study of the basic hematological indexes and common, free fractions T3, T4, thyrotrophic hormone was carried out. 29 % of patients BG and for 46,7 % of patients CG had normal meanings of the thyroid status, for remaining sick (71 % in BG, 53,3 % in CG) were present deflections of levels of thyroid hormones, thyrotrophic hormone. Correlation retention between hematological indexes and the thyroid status for patients with CRF is determined.

Key words: chronic renal insufficiency, renal anemia, the thyroid status, iron deficiency.

Введение. Ежегодно растет количество больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), также увеличивается число больных, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД) [4, 5, 7]. Частота ХПН отличается в разных странах и составляет 100-600 человек на 1 млн взрослого населения [4].

Анемия – наиболее раннее и частое осложнение ХПН. Ренальная анемия выявляется уже у 25 % больных ХПН еще на доазотемической стадии. Доказано, что при уровне креатинина выше 450,0 мкмоль/л анемия диагностируется у всех больных ХПН [5].

В последнее время появились публикации об изменениях в эндокринной системе у больных с ХПН [2, 3, 4, 6]. Проведены исследования тиреоидного статуса у данной категории больных [6, 9, 10]. Есть сообщения о распространенности гипотиреоза среди

пациентов с ХПН [2, 6, 10]. Однако литературные данные о влиянии ренальной анемии на тиреоидный статус больных ХПН противоречивы.

Цель исследования: выявить влияние ренальной анемии на тиреоидный статус больных с ХПН.

Методика исследования. Проведено обследование 100 пациентов с ХПН. Из них: 70 пациентов с терминальной стадией ХПН (тХПН), получающих лечение ПГД в ООО «Центр Диализа Астрахань», составивших основную группу (ОГ) и 30 больных ХПН, находящихся на лечении в нефрологическом отделении ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы (ГБУЗ АО АМОКБ), не получающих ПГД (ГС).

Средний возраст больных в ОГ составил $43,5 \pm 10,0$ года, в ГС $-49,4 \pm 10,3$ года. Женщин в ОГ было 61,5 %, в ГС – 60 %, мужчин в ОГ – 38,5 %, в ГС – 40 %. Таким образом, пациенты ОГ и ГС сопоставимы по возрасту и полу.

Материалом исследования служила сыворотка крови. Всем больным ОГ и ГС проводился забор крови на общий и биохимический анализ. Взятие цельной венозной крови проводилось утром, натощак и у пациентов ОГ до получения процедуры гемодиализа. Пробирки с кровью транспортировались в лабораторию KDL TEST. У додиализных больных (ГС) забор проводился в лаборатории на базе ГБУЗ АО АМОКБ.

У пациентов с тХПН, находящихся на лечении ПГД, дополнительно определялись: сывороточное железо, ферритин, трансферрин.

Определение тиреоидных гормонов осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Взятие цельной венозной крови для ИФА проводилось утром, натощак (ГС) и до получения процедуры гемодиализа (ОГ). Для ИФА, в соответствии с методикой, кровь немедленно центрифугировали, плазму отделяли и хранили при температуре -20 C^0 .

За нормальные значения было принято: сывороточное железо – 12,5–32,2 мкмоль/л (для мужчин), 10,7–32,2 мкмоль/л (для женщин), ферритин – 20–250 мкг/л (для мужчин), 10–120 мкг/л (для женщин), трансферрин – 2,00–4,00 г/л, общий Т3 – 1,0–2,8 нмоль/л, свободный Т3 1,4–4,2 пг/мл, общий Т4 – 53–158 нмоль/л, свободный Т4 – 10,2–23,2 нмоль/л, ТТГ – 0,23–3,4 мкЕд/мл.

С целью коррекции нефрогенной анемии все пациенты с тХПН, находящиеся на ПГД, согласно списка гемодиализных больных, подлежащих лечению препаратами эритропоэтина, получали человеческий рекомбинантный эритропоэтин (рчЭПО) – рекормон (эпоэтин бета) в шприц-тюбике (0,3 мл) по 2000 Ед после гемодиализа, п/к, а также венофер – 5 мл – 100 мг после диализа в/в. Доза препаратов рассчитывалась индивидуально, в зависимости от уровня гемоглобина и сывороточного железа у пациента.

Статистическая обработка проводилась средствами прикладной программной системы «STATISTICA 7.0». Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25 и 75 процентиля). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции r проводили по методу Спирмена.

Результаты исследования. Учитывая распространенность ренальной анемии, нами были изучены основные гематологические параметры у больных ХПН (таб. 1–2).

Таблица 1

Гематологические показатели больных с ХПН

Группы больных	Гематологические показатели			
	Ег, $\times 10^{12}/л$	Нб, г/л	Lei, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
ОГ, n=69	3,3[2,9;3,8]	106,0[96,0;114,0]•	7,4[5,6;9,1]	23,5[18,0;30,0]•
ГС, n=30	3,4[3,1;3,8]	114,5[107,0;121,0]	6,8[5,1;9,7]	15,0[10,0;21,0]

• – различия статистически значимые ($p < 0,05$) между соответствующими показателями в ОГ и ГС.

Из представленной таблицы видно наличие анемии у всех больных ХПН. Причем, уровень гемоглобина был достоверно выше ($p=0,02$) у пациентов с ХПН на додиализном этапе (ГС), а уровень СОЭ достоверно выше ($p=0,006$) у больных с ХПН, получающих ПГД (ОГ).

Вследствие большой выраженности нефрогенной анемии у диализных больных, нами был изучен уровень эритроцитов и гемоглобина в зависимости от сроков лечения ПГД (таб. 2). Для этого все пациенты ОГ были поделены на 4 подгруппы: больные с тХПН, получающие лечение ПГД до 1 года ($n=20$), 1–2 года ($n=24$), 3–8 лет ($n=13$), более 9 лет ($n=12$).

Таблица 2

Уровень эритроцитов и гемоглобина у больных с тХПН, в зависимости от сроков ПГД

Гематологические показатели	Длительность ПГД			
	До 1 года n=20	1-2 года n=24	3-8 лет n=13	Более 9 лет n=12
Ег, $\times 10^{12}/л$	3,0 [2,9;3,6]	3,4 [2,8;3,8]	3,6 [3,3;3,8]	3,4 [3,2;4,0]
Нб, г/л	107,0 [99,5;110,5]	110,0 [90,5;120,5]	105,0 [93,0;110,0]	105,0 [101,0;111,0]

Представленная таблица показывает, что с увеличением сроков ПГД не происходит ухудшения гемических показателей. В сроки ПГД до 3–8 лет наблюдается прирост числа эритроцитов, вследствие лечения рчЭПО. Однако достоверности различий не найдено.

Нам представилось целесообразным изучить показатели уровня сывороточного железа, ферритина и повышение трансферрина в зависимости от сроков диализной терапии (таб. 3).

Уровень сывороточного железа, трансферрина и ферритина у больных с тХПН, в зависимости от сроков ПГД

Гематологические показатели		Длительность ПГД			
		До 1 года n=20	1-2 года n=24	3-8 лет n=13	Более 9 лет n=12
Сывороточное железо, мкмоль/л	муж	13,6 [11,1;16,6]	13,2 [12,0;14,8]	13,7 [5,9;15,1]	11,1 [8,5;32,5]
	жен	13,5 [11,7;18,0]	20,2 [11,7;24,7]	15,9 [12,3;21,7]	12,0 [11,5;14,9]
Ферритин, мкг/л	муж	428,0* [70,0;887,0]	112,0 [25,0;195,5]	413,0 [123,0;863,0]	224,0 [70,0;775,0]
	жен	132,0** [25,0;259,0]	397,0 [229,5;733,5]	359,5 [25,0;866,0]	49,0 [41,0;477,0]
Трансферрин, г/л		1,8 [1,4;2,4]	1,6 [1,3;2,1]	1,6 [1,3;1,9]	1,7 [1,3;2,1]

* – достоверность различий ($p < 0,05$) по уровню ферритина между женщинами и мужчинами с ХПН, получающими ПГД до 1 года;

** – достоверность различий ($p < 0,05$) по уровню ферритина между женщинами с ХПН, получающими ПГД до 1 года и 1–2 года.

Таблица 3 показывает, что увеличение сроков ПГД приводит к снижению уровня сывороточного железа. Независимо от сроков ПГД уровень трансферрина был пониженным, а ферритина варьировал от низких значений до высоких. Уровень ферритина был достоверно ниже ($p = 0,008$) у женщин, получающих ПГД до 1 года, чем 1–2 года. Женщины с ХПН, получающие ПГД до 1 года, имели уровень ферритина достоверно ниже ($p = 0,05$), чем мужчины с ХПН, находящиеся на тех же сроках диализного лечения.

Нами был изучен тиреоидный статус у больных с ХПН. Уровень ТТГ у 95,7 % больных в ОГ и у 100 % больных в ГС был в норме.

Уровень общего и свободного Т3 в ОГ и ГС представлен на рисунке 1.

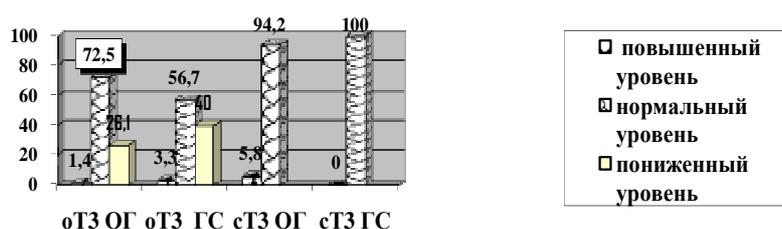


Рис. 1. Уровень общего и свободного трийодтиронина у больных с ХПН

Исходя из рисунка 1, видно, что уровень общего Т3 в ОГ и ГС был представлен в 3-х вариантах: повышенном, нормальном и пониженном. Нормальные показатели определялись у 72,5 % пациентов ОГ и у 56,7 % пациентов ГС. Повышенные значения в ОГ составили 1,4 % случаев (1 больной), в ГС – 3,3 % (1 больной). Остальная часть больных имела пониженный уровень общего Т3: 26,1 % (18 больных) в ОГ, 40 % в ГС (12 больных). Обращает на себя внимание, что большая часть больных в ОГ и ГС имели нормальный

уровень свободного Т3 (94,2 % и 100 % соответственно). И лишь 4 больных (5,8 %) в ОГ имели повышенное значение свободного Т3.

Уровень общего и свободного Т4 в ОГ и ГС представлен на рисунке 2.

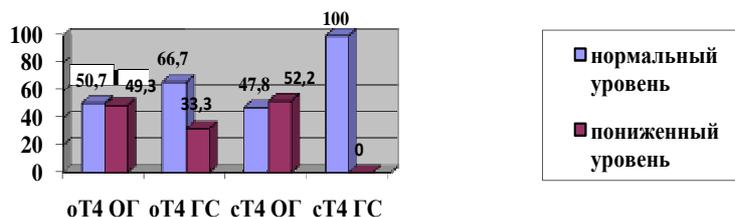


Рис. 2. Уровень общего и свободного тетраiodтиронина у больных с ХПН

При анализе данных рисунка 2, обращает на себя внимание, что в ОГ равная часть больных имела нормальный (50,7 % – 35 больных) и пониженный (49,3 % – 34 больных) уровень общего Т4. В ГС 2/3 больных имели нормальные значения общего Т4 – 66,7 % (20 больных), у 1/3 выявлен пониженный уровень – 33,3 % (10 больных).

Нормальный уровень свободного Т4 в ОГ имели 47,8 % (33 больных), пониженный – 52,2 % (36 больных). В ГС нормальный уровень свободного Т4 имели 100 % больных.

Таким образом, все больные ХПН, находящиеся на додиализном этапе (ГС), имели нормальный уровень свободного Т3, Т4, ТТГ.

Далее мы попытались выявить наличие взаимосвязей между тиреоидными гормонами, ТТГ и гематологическими показателями (таб. 4–5).

Таблица 4

Корреляционная связь между тиреоидным статусом и количеством эритроцитов, гемоглобина

Гематологические показатели	Тиреоидные гормоны, ТТГ				
	оТ3, нмоль/л	сТ3, пг/мл	оТ4, нмоль/л	сТ4, нмоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл
Основная группа					
Ег, $\times 10^{12}/л$	0,10	0,15	0,20	0,07	0,03
Нв, г/л	-0,00	-0,19	-0,08	-0,03	0,07
Группа сравнения					
Ег, $\times 10^{12}/л$	0,64	0,36	0,39	0,27	0,67
Нв, г/л	0,17	-0,23	0,27	0,16	0,46

По данным таблицы 4, в ГС нами была выявлена положительная корреляция: средней силы между эритроцитами и общим Т3 ($r=0,64$), эритроцитами и ТТГ ($r=0,67$); умеренной силы – между гемоглобином и ТТГ ($r=0,46$).

Таблица 5

Корреляционная связь между тиреоидным статусом и сывороточным железом, ферритином, трансферрином в зависимости от сроков ПГД

Гематологические	Тиреоидные гормоны, ТТГ
------------------	-------------------------

показатели	оТ3, нмоль/л	сТ3, пг/мл	оТ4, нмоль/л	сТ4, нмоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл
	ПГД до 1 года				
Сывороточное железо, мкмоль/л	-0,20	-0,46	-0,16	0,08	-0,47
Ферритин, мкг/л	-0,21	-0,33	0,69	0,68	0,23
Трансферрин, г/л	0,26	0,34	-0,42	-0,49	-0,06
ПГД 1-2 года					
Сывороточное железо, мкмоль/л	0,02	0,10	0,27	0,29	0,27
Ферритин, мкг/л	-0,46	-0,24	0,01	0,23	0,26
Трансферрин, г/л	0,36	-0,15	0,16	0,03	0,02
ПГД 3-8 лет					
Сывороточное железо, мкмоль/л	-0,57	0,10	0,35	0,33	0,03
Ферритин, мкг/л	0,19	0,24	0,29	-0,21	0,15
Трансферрин, г/л	0,13	0,02	0,18	0,60	0,00
ПГД более 9 лет					
Сывороточное железо, мкмоль/л	0,50	0,01	0,06	-0,18	0,30
Ферритин, мкг/л	0,31	-0,06	0,39	0,30	0,45
Трансферрин, г/л	-0,31	0,06	-0,56	-0,40	-0,74

Из представленной таблицы видно, что с увеличением сроков ПГД происходит усиление корреляционной связи: положительной – между сывороточным железом, ферритином, трансферрином и общим Т3, общим, свободным Т4, отрицательной – между трансферрином и ТТГ.

Обсуждение. В ходе нашего исследования ренальная анемия диагностирована у всех больных с ХПН. Развитию анемии при ХПН способствуют несколько причин: дефицит эндогенного эритропоэтина, укорочение сроков жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (гемолиз), изменения синтеза гемоглобина, дефицит железа [5,7].

Все диализные пациенты (ОГ) получали лечение человеческим рекомбинантным эритропоэтином (рчЭПО). Однако по нашим данным, несмотря на проводимое лечение ренальной анемии, уровень гемоглобина был достоверно ниже в группе диализных больных, чем у больных на додиализном этапе. В данном случае причинами наибольшей выраженности ренальной анемии у больных тХПН являются, во-первых, усугубление основных механизмов развития почечной анемии, вследствие декомпенсации ХПН, во-вторых, у ряда больных возможно развитие резистентности к препаратам рчЭПО из-за дефицита железа. Как показало наше исследование, с увеличением сроков ПГД уровень сывороточного железа снижается. Известно, что на фоне лечения рчЭПО потребность в железе повышается, что приводит к истощению запасов железа в организме и его мобилизации из-за повышения скорости эритропоэза. Этот феномен получил название "функционального дефицита железа" и является наиболее частой причиной резистентности к препаратам рчЭПО [4, 5, 7].

Установлено, что ренальная анемия вызывает дисфункцию щитовидной железы [10]. Исследования Гесс С. Ю. с соавторами показали, что дефицит железа снижает активность тиреопероксидазы (ТПО), участвующей в биосинтезе тиреоидных гормонов [8]. Как известно, ТПО катализирует 2 ферментные реакции: йодирование остатков тирозина в тиреоглобулине и окислительное связывание моно- и дийодтирозинов с образованием Т4 и Т3, связанных с тиреоглобулином [2, 3]. Таким образом, дефицит железа, вследствие нефрогенной анемии, приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов у больных с ХПН.

Еще одним следствием нефрогенной анемии, ввиду уменьшения кислородной емкости крови, является гемическая гипоксия, приводящая к недостатку АТФ в клетке [1]. В свою очередь, АТФ энергетически осуществляет транспорт Т3 и Т4 в клетку. Дефицит АТФ приводит к понижению клеточного захвата тиреоидных гормонов и, следовательно, увеличению их концентрации в крови [2,3].

Kokot F. с соавторами показал, что длительная терапия рчЭПО приводит к увеличению уровня тиреоидных гормонов, так как они, в свою очередь, повышают эритропоэз [9].

Нами была проведена оценка взаимосвязей между гематологическими показателями и уровнем тиреоидных гормонов, ТТГ. Выявлено наличие в ГС положительной корреляции между эритроцитами и уровнем общего Т3, что подтверждает факт влияния рчЭПО (повышающего эритроциты и гемоглобин) на увеличение уровня тиреоидных гормонов.

Несмотря на единство механизмов воздействия рчЭПО на уровень тиреоидных гормонов и ТТГ, в ОГ были выявлены слабые взаимосвязи с эритроцитами и гемоглобином. Поэтому мы прицельно изучили взаимосвязь между сывороточным железом, ферритином, трансферрином и тиреоидным статусом больных ХПН, в зависимости от сроков диализной терапии. Корреляционный анализ показал, что с увеличением сроков ПГД происходит усиление связи: положительной – между ферритином, трансферрином и общим Т3, общим, свободным Т4, отрицательной – между трансферрином и ТТГ, что подтверждает взаимосвязь, полученную нами ранее в ГС.

Следует обратить внимание на переход из отрицательной в положительную взаимосвязь между сывороточным железом и общим, свободным Т3, общим Т4, что подтверждает воздействие сывороточного железа на уровень тиреоидных гормонов. Как показано в таблице 2, увеличение сроков ПГД не приводит к снижению уровня эритроцитов, следовательно, с увеличением сроков ПГД роль гемической гипоксии, влияющей на рост уровня тиреоидных гормонов (отрицательная корреляция), отходит на второй план, уступая

место снижению активности ТПО, приводящей к уменьшению уровня тиреоидных гормонов (положительная корреляция).

Таким образом, у всех больных с ХПН как на додиализном этапе, так и получающих ПГД, была диагностирована ренальная анемия, а увеличение стажа заболевания ХПН и сроков ПГД приводило к усугублению дефицита железа. У 50 % больных ХПН, находящихся на додиализном этапе, диагностировано снижение общего ТЗ и Т4 или одного из этих показателей. 16 % больных с тХПН, получающих ПГД, имели сниженный общий ТЗ и/или Т4, кроме того у 20,3 % больных на ПГД были снижены как общий, так и свободный Т4, а у 13 % больных был снижен только свободный Т4. Между изменениями тиреоидного статуса и ренальной анемией существует корреляционная связь, которая наиболее тесно выражена у диализных больных.

Список литературы

1. Адо А. Д. [и др.]. Патологическая физиология: Учебник. – М.: Триада-Х, 2000. – 574 с.
2. Велданова М. В. Уроки тиреоидологии: Пособие для врачей. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. – 542 с.
3. Гриффин Дж., Охеда С. Физиология эндокринной системы: перевод с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 496 с.
4. Даугирдас Д. [и др.]. Руководство по диализу. – 3 изд.: пер. с англ. под ред. А. Ю. Денисова и В. Ю. Шило. – Тверь: Триада, 2005. – №2. – С. 579.
5. Мухин Н. А. Нефрология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
6. Трошина Е. А. [и др.]. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей. – М., 2003.
7. Шилов Е. М. Нефрология: Учебное пособия для послевузовского образования. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
8. Hess S. Y., Zimmermann M. B., Arnold M., Langhans W., Hurrell R. F. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats // Nutr. 2002. – Vol. 132. – P. 1951-1955.
9. Kokot F., Wiecek A., Schmidt-Gayk H., Marcinkowski W., Gilge U., Heidland A., Rudka R., Trembecki J. Function of endocrine organs in hemodialyzed patients of long-term erythropoietin therapy // International journal of artificial organs. – 1995. – Vol. 19, № 5. – P. 428-35.
10. Palmer B. F., Henrich W. L. Thyroid function in chronic kidney disease. Electronic / Web Publications. UpToDate. – Sept. 2008.

Рецензенты:

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханской государственной медицинской академии» Минздрава России, г. Астрахань.

Панов Анатолий Анатолиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики и внутренних болезней с курсом ревматологии ГБОУ ВПО «Астраханской государственной медицинской академии» Минздрава России, г. Астрахань.