УДК 616.12-008.64:616.379-008.61

Мухин И. В., Паламарчук Ю. С., Зубрицкий К. С.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ДИНАМИКА ЦИРКУЛЯТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНТРОПИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА

РЕФЕРАТ. Целью исследования явилась оценка влияния 4-х режимов комбинированной гипогликемической терапии на показатели системного кровообращения и функциональное состояние почек при синтропическом течении сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) с гипотиреозом.

Материалы и методы. В исследование включено 98 пациентов СД 2-го типа средней степени тяжести и манифестным гипотиреозом, из них 41 (41,8 %) мужчина и 57 (58,2 %) женщин. Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина, клинические и/или лабораторные проявления гипотиреоза. Методом случайной выборки все пациенты были распределены в 4 однотипные между собой по возрасту и полу группы наблюдения. В группу 1 вошли 24 (24,5 %) пациента, которые получали метформин и гликлазид; в группу 2 включено 23 (23,5 %) пациента, которые получали метформин и производный глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1); в группу 3 вошли 25 (25,5 %) пациентов, которые получали метформин и ингибитор дипептидилпептидазы-4; в группу 4 включены 26 (26,5 %) человек, которые получали метформин и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). Контрольную группу составили 11 здоровых мужчин и 14 женщин аналогичного возраста.

Результаты. Исходные значения ОЦК у больных имели тенденцию к снижению относительно здоровых, но на фоне 4-х режимов терапии достоверные изменения были получены только для 2-ой группы. При этом на 2-м этапе исследования величина ОЦК также не имела статистически достоверных различий с аналогичным показателем у здоровых. В остальных группах имела место лишь тенденция увеличения ОЦК. Напротив, исходные величины ОЦП у больных статистически достоверно были меньше, чем референсные значения. Если в группе 1 различия между этапами исследования равнялись 1,6, то в группах 2, 3 и 4 – 4,5; 1,8; 2,5 мл/кг соответственно. На фоне 4-х режимов терапии отмечена позитивная динамика СКФ в виде увеличения клубочковой фильтрации, однако в разных группах это происходило с разной интенсивностью. Исходные данные осмолярности плазмы крови были достоверно ниже контрольных. В группах 1 и 3 отмечен достоверный прирост показателя ($p < 0,05$). В группах 2 и 4 величина осмолярности на 2-м этапе исследования не имела отличий от аналогичной величины у здоровых. К наиболее частым факторам, влияющим на процессы ухудшения фильтрационной способности почек, являются возраст старше 55 лет и частота пульса менее 60 в минуту, а также величины Т3 менее 11,0 пмоль/л и тиреотропного гормона более 2,51 мкМЕ/мл.

Выводы. Установлено наличие синдромов гиповолемии, гипоосмолярности и почечной недостаточности. Сравнительная оценка 4-х режимов противодиабетического лечения продемонстрировала более эффективную способность комбинации метформина с ингибиторами ГПП-1 и метформина с ингибиторами НГЛТ-2 наиболее эффективно, чем другие сочетания, уменьшать проявления недостаточности кровообращения, восстанавливать функцию почек и оптимизировать состояние водно-электролитного баланса. Наименьшая частота негативных факторов, оказывающих влияние на почечные фильтрационные процессы относится к группе комбинированного лечения, где использовалась комбинация метформина с ингибиторами ГГП-1, что является отображением оптимальности терапии, обладающей ренопротективными свойства при диабетическо-гипотироидной синтропии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, комбинированная гипогликемическая терапия, циркуляторные показатели, функциональное состояние почек.

Симптомы сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) часто маскируют признаки патологии щитовидной железы, особенно в дебютный период, что и обусловливает несвоевременную и неверную диагностику гипотиреоза [1–2, 13, 14].

Распространенность гипотиреоза, особенно субклинического, достаточно велика и достигает 10–20 %, в особенности среди больных старшей возрастной категории [11, 17, 21]. В настоящее время большинство диабетологов считают, что развитие гипотиреоза при СД 2-го типа вовсе не является случайным одновременным совпадением двух заболеваний, а обусловлено экспрессией генов HLA-I и HLA-II с формированием общности взаимосвязанных и взаимозависимых патогенетических механизмов формирования диабетически-тироидной синтропии [5, 8, 10].

Целью исследования явилась оценка влияния разных режимов комбинированной гипогликемической терапии на показатели системного кровообращения и функциональное состояние почек при синтропическом течении СД 2-го типа с гипотиреозом.

Материал и методы

В исследование включено 98 пациентов СД 2-го типа средней степени тяжести и манифестным гипотиреозом, из них 41 (41,8 %) мужчина и 57 (58,2 %) женщин. Средний возраст мужчин равнялся 50,70 ± 0,13, а у женщин – 45,90 ± 0,24 лет ($p < 0,05$). Средняя продолжительность диабетических симптомов у мужчин достоверно превосходила женщин и равнялась 5,80 ± 0,09, против 4,50 ± 0,12 лет ($p < 0,05$). Продолжительность тироидного синдрома, напротив, у женщин была достоверно больше ($p < 0,05$), чему мужчин и составила 10,70 ± 0,04 против 6,30 ± 0,02 лет.

Каждый пациент предварительно подписал информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина, клинические и лабораторные проявления гипотиреоза.

Критериями исключения являлись: инфаркт миокарда, инсульт, хирургическое вмешательство на сердце и магистральных сосудах, коронарная реваскуляризация за 6 месяцев до начала исследования; данные о наличии активной онкопатологии щитовидной железы; активность печеночных трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы референтного диапазона значений; наличие в анамнезе или лабораторное подтверждение наличия вируса иммунодефицита человека, гепатита В или гепатита С в сыворотке крови (по данным медицинских справок, истории болезни, выписных эпикризов).

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 4 однотипные между собой по возрасту и полу группы наблюдения. В группу 1 включено 24 (24,5 %) пациента СД 2-го типа с гипотиреозом, которые получали метформин и гликлазид в стандартных общепринятых дозировках; в группу 2 включено 23 (23,5 %) пациента, которые получали метформин и производный глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1); в группу 3 вошли 25 (25,5 %) пациентов, которые получали метформин и ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4); в группу 4 включены 26 (26,5 %) человек, которые получали метформин и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2).

Медикаментозная коррекция синдрома гипотиреоза предполагала индивидуальное дозирование левотироксина, исходя из исходных клинических и лабораторных тироидных показателей. Лечение начинали с дозы 12,5–25 мкг в зависимости от степени тяжести и клинических проявлений с постепенным наращиванием до нормализации уровня ТТГ в отдаленный период времени. Основной целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является постепенное достижение и поддержание уровня ТТГ в интервале от 0,5 до 1,5–2,0 мЕд/л.

Контрольную группу составили 11 здоровых мужчин и 14 женщин аналогичного возраста. Средний возраст здоровых мужчин составил 50,10 ± 0,90 против 45,50 ± 0,56 лет у женщин ($p < 0,05$). Не установлено возрастных различий

($p > 0,05$) между представителями аналогичного пола у больных и здоровых.

Верификацию СД 2-го типа проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению диабета (2015 г.).

Исследование уровня тиреотропного гормона (ГГТ) проводили при помощи набора для иммуноферментного анализа. При помощи наборов «ИФА-ТТ4-1», «ИФА-Св.Т4-1», «ИФА-ТТ3-1» ЗАО «НВО Иммунотех» (РФ) измеряли концентрации тиреоидных гормонов (общего и сводного Т3 и Т4).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта для мужчин:

$$СКФ = \frac{(140 - возраст_{лет}) \times масса\ тела_{кг}}{(креатинин\ плазмы\ крови \times 72)}$$

У женщин полученное значение умножали на 0,85.

Инсулинрезистентность устанавливали с помощью гомеостатической модели HOMA (HOMA-IR, ед.) по формуле:

$$HOMA\text{-}IR = инсулин\ крови\ натощак_{мЕД/мл} \times глюкоза\ натощак_{ммоль/л} / 22,5.$$

При величине индекса HOMA > 2,77 пациентов считали инсулинрезистентными.

Содержание инсулина в сыворотке крови определяли при помощи набора Insulin Elisa KIT № 104-2935 производства компании DRG (США).

Объемы циркулирующей плазмы и крови (ОЦП и ОЦК) изучены методом разведения синего красителя Эванса Т-1824. Исследования проводились при первом поступлении в клинику, утром натощак после предыдущего пребывания больного в горизонтальном положении не менее 2:00. При этом за 4–5 дней отменяли (если позволял состояние больного) антигипертензивные и мочегонные препараты. 5 мл 0,5 % раствора красителя вводили внутривенно, предварительно взяв 10 мл крови в сухую пробирку (контрольная проба). Пациент в течение 10 минут находился в горизонтальном положении, после чего из вены другой руки брали 10 мл крови (опытная проба). Обе пробирки крови центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 20 минут. Надосадочная жидкость перемещалась в сухие пробирки и повторно центрифугировалась при тех же условиях. До 3,6 мл контрольной пробы добавляли 0,4 мл стандартного раствора (синий Эванс Т-1824 в разведении 1:50). Плазма переносилась для фотометрии в кюветы с длиной оптического пути 3 мм и емкостью 1,4 мл. Фотометрия контрольной пробы и опытной плазмы проводилась с помощью аппарата «КФК-2МП» с красным светофильтром при длине волны 670 нм.

На основании полученных данных вычисляли ОЦП по формуле:

$$ОЦП = 0,5 \times X \times A / B,$$

где X – количество введенного красителя синего Эванса Т-1824 (5 мл),

A – оптическая плотность контрольной пробы;

B – оптическая плотность опытной пробы.

На основании полученного ОЦП и венозного гематокрита определяли объем циркулирующих эритроцитов, ОЦК равен сумме ОЦП и объема циркулирующих эритроцитов. Полученные показатели стандартизировались на 1 кг без отечной массы тела.

Натрий плазмы крови определяли при помощи анализатора АЭК-01 (ООО «КвертиМед», РФ).

Осмолярность плазмы измеряли при помощи мембранной осмометрии (осмометр «Osmometer» 7000, Германия). Осмотическое давление рассчитывали по формуле:

$$\pi_{осм} \approx P_{гидр.} = \rho \times g \times \Delta h,$$

где: $\pi_{осм}$ – осмотическое давление, Па;

$P_{гидр.}$ – гидростатическое давление, Па;

ρ – плотность жидкости, кг/м^3;

g – ускорение свободного падения, Н/кг;

Δh – высота столба жидкости, м.

Весь период исследования был поделен на этап I, во время которого параметры исследовали до начала лечения и этап II – через 6 месяцев после начала те-

рапии и отработки индивидуальных режимов терапии, требующих времени.

Для статистической обработки применялся пакет программ Statistica 6,0. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Значимость различий между группами, а также между показателями в динамике в каждой из групп оценивали при помощи критерия Стьюдента для зависимых/не зависимых выборок. Уровень значимости соответствовал $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные значения ОЦК у больных имели тенденцию к снижению относительно здоровых ($p > 0,05$), но на фоне 4-х режимов терапии достоверные ($p < 0,05$) изменения были получены только для 2-ой группы (табл. 1). При этом на 2-м этапе исследования величина ОЦК также не имела статистически достоверных различий с аналогичным показателем у здоровых. В остальных группах имела место лишь тенденция ($p > 0,05$) увеличения ОЦК.

Напротив, исходные величины ОЦП у больных статистически достоверно были меньше, чем референсные значения ($p < 0,05$), что указывает на снижение объема плазмы за счет частичной диффузии в ткани и висцеральные органы, в первую очередь, возможно, и в перикард. На фоне лечения величина ОЦП достоверно увеличилась во всех группах больных. Но, если в группе 1 различия между этапами исследования равнялись 1,6, то в группах 2, 3 и 4 – 4,5; 1,8; 2,5 мл/кг соответственно. Исходя из этого, можно считать, что наиболее интенсивное восстановление ОЦП происходило на фоне терапевтического режима 2, что и подтверждает фармакологическое эффекты данного класса противодиабетические средств. На 2-м месте по приросту ОЦП стоит группа 4 и на 3-м месте – группы 1 и 2.

Исходные величины СКФ у больных высоко достоверно ($p < 0,01$) отличались от здоровых, что указывает на формирование почечной недостаточности. На фоне 4-х режимов терапии отмечена позитивная динамика в виде увеличения клубочковой фильтрации, однако в разных группах это происходило с разной интенсивностью. Так, если максимальный прирост СКФ наблюдался в группе 4, то умеренно выраженное увеличение данного показателя имело место в группе 2 и 3. Минимальный прирост СКФ имел место в группе 1. Следует отметить, что функция почек не зависимо от лечебной программы так и не восстановилась до нормы. Возможно, это связано с недостаточным промежутком времени лечения. Ни в одной из групп на 2-м этапе лечения, величина СКФ не соответствовала группе контроля.

Исходные значения натрия сыворотки крови имели статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия от контрольной группы в сторону уменьшения показателей. При этом на фоне лечения во всех группах больных происходил рост натриемии, однако, если в группах 1, 2, 4 увеличение было статистически значимым ($p < 0,05$), то в группе 3, лишь тенденционным ($p > 0,05$). Максимальный прирост натрия до референтных значений происходил на фоне 2-го и 4-го режимов противодиабетического лечения. В группах 1 и 3 достижения целевого уровня натрия не произошло.

Исходные данные осмолярности плазмы крови были достоверно ниже ($p < 0,05$) контрольных. В группах 1 и 3 отмечен достоверный прирост показателя ($p < 0,05$), но не достигший уровня здоровых людей. В группах 2 и 4 величина осмолярности на 2-м этапе исследования не имела отличий от аналогичной величины у здоровых.

Как следует из табл. 2, к наиболее частым факторам, влияющим на процессы ухудшения фильтрационной способности почек, являются возраст старше 55 лет и частота пульса менее 60 в минуту, а также величины Т3 менее 11,0 пмоль/л и ТТГ более 2,51 мкМЕ/мл. Следует отметить, что через 6 месяцев от начала исследования наибольшая частота факторов, ассоциированных со снижением СКФ относилась к группе 1, а наименьшая – к группе 2.

Таблица 1. Динамика некоторых показателей у больных СД 2-го типа с гипотиреозом на фоне использования вариантов комбинированной противодиабетической терапии, а также у здоровых (M ± m)

Показатели, ед. изм.	Этапы обследования	Варианты комбинированной терапии				Здоровые
		1 (n = 24)	2 (n = 23)	3 (n = 25)	4 (n = 26)	
ОЦК, мл/кг	I	67,50 ± 1,20	67,90 ± 1,90	67,30 ± 1,30	67,20 ± 1,10	68,70 ± 1,50
	II	68,20 ± 1,70	69,40 ± 1,00*	68,00 ± 1,40	68,70 ± 1,80	
ОЦП, мл/кг	I	40,40 ± 1,10#	40,20 ± 1,20#	40,50 ± 1,70#	40,60 ± 1,80#	43,30 ± 1,60
	II	42,00 ± 1,20*#	44,70 ± 1,00*#1	42,30 ± 1,80*#2	43,10 ± 1,90*#	
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	I	87,30 ± 2,00#	87,40 ± 2,20#	87,50 ± 2,00#	87,30 ± 1,70#	110,80 ± 2,60
	II	89,00 ± 1,50*#	96,70 ± 1,70*#1	92,00 ± 1,30*#12	99,20 ± 1,80*#23	
Натрий, ммоль/л	I	134,90 ± 1,20#	134,30 ± 1,10#	134,70 ± 1,19#	134,20 ± 1,35#	138,90 ± 1,03
	II	136,00 ± 1,07*#	138,00 ± 1,46*1	137,90 ± 1,88*	138,20 ± 1,40*1	
Осмолярность сыворотки крови, мосмоль/л	I	284,90 ± 1,18#	284,00 ± 1,50#	284,70 ± 1,30#	284,40 ± 1,90#	289,40 ± 1,15
	II	286,00 ± 1,46*#	290,80 ± 1,89*1	287,90 ± 1,11*#2	290,30 ± 1,01*13	

Примечания:
1. Этапы обследования: I – до лечения, II – через 6 месяцев;
2. * – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах статистически достоверны;
   # – различия показателей у больных и здоровых статистически достоверны;
   1 – различия с аналогичными показателями в группе 1 статистически достоверны;
   2 – различия с аналогичными показателями в группе 2 статистически достоверны;
   3 – различия с аналогичными показателями в группе 3.

Таблица 2. Частота негативных факторов, ассоциированных со снижением СКФ у больных СД 2-го типа с гипотиреозом в зависимости от режима противодиабетической терапии (абс. (%))

Факторы	Варианты комбинированной терапии			
	1 (n = 24)	2 (n = 23)	3 (n = 25)	4 (n = 26)
Возраст старше 55 лет	13 (54,2 %)	6 (26,1 %)[1]	8 (32,0 %)[1]	7 (26,9 %)[1]
ЧСС менее 60 уд./мин	8 (33,3 %)	3 (13,0 %)[1]	3 (12,0 %)[1]	4 (15,4 %)[1]
Свободный T_3 < 11,0 пмоль/л	5 (20,8 %)	2 (8,7 %)[1]	2 (8,0 %)[1]	2 (7,7 %)[1]
ТТГ > 2,51 мкМЕ/мл	6 (25,0 %)	3 (13,0 %)[1]	4 (16,0 %)[1]	4 (15,4 %)[1]

Примечания:
1. Анализ проведен после 6-ти месячного лечения;
2. [1] – различия с аналогичными показателями в группе 1 статистически достоверны.

В таблице 3 компактно представлены базовые патогенетические цепочки у больных СД 2-го типа с гипотиреозом, которые нашли более подробную трактовку в данной статье. Гипотиреоз ассоциирован со сниженной чувствительностью к бета-адренергическим стимулам, уменьшением экспрессии гена ренина и его секреции, а также снижению интенсивности системы ренин – ангиотензин – альдостерон [15].

Гемодинамические нарушения при гипотиреозе включают уменьшение уровня предсердного натрийуретического пептида, снижению продукции эритропоэтина, что, в свою очередь, уменьшает ОЦК [16].

Экспериментальные модели на животных показали, что в условиях гипотиреоза снижена активность Na^+/K^+-АТФазы и Na^+-H^+-транспортера [17]. Происходит нарушение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах, что и приводит к увеличению объема фильтрата и перегрузке объемом канальцевого аппарата. Это в свою очередь ведет к стимуляции macula densa и адаптивной вазоконстрикции приносящей артериолы, что приводит к замедлению клубочковой фильтрации [18]. Снижение осмотического давления в мозговом веществе почки уменьшает способность почки к концентрации мочи, т.е развивается гипостенурия [12].

Увеличивается чувствительность собирательных трубочек к воздействию антидиуретического гормона, что ведет к росту реабсорбции воды [3]. Типичным проявлением почечных нарушений при гипотиреозе является гипонатриемия и нарушение экскреции свободной воды [9]. Это сопровождается торможением СКФ, снижением реабсорбции натрия, относительным повышением секреции вазопрессина и чувствительности почки к воздействию антидиуретического гормона [6]. Увеличение потери с мочой натрия и бикарбоната приводит к ацидификации (закислению) мочи.

Инсулин стимулирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, толстой восходящей части петли Генле и дистальных собирательных трубочках [7]. Он увеличивает активность реабсорбции натрия, повышая количество основных почечных транспортных белков для натрия почти в каждом типе клеток, которые реабсорбируют поваренную соль, от проксимальных извитых канальцев до собирательных трубочек [8]. Следовательно, гиперинсулинемия, которая почти всегда имеет место при СД 2-го типа, как элемент инсулинрезистентности, может рассматриваться в качестве дополнительного механизма, потенцирующего процессы реабсорбции натрия.

Почки интенсивно иннервированы симпатическими нейронами, которые способны напрямую стимулировать канальцевую реабсорбцию натрия. Локальная симпатическая гиперактивация также может повышать секрецию ренина, что дополнительно способствует реабсорбции натрия. Активация дофаминовых рецепторов, обнаруживаемых по ходу почечных трубочек и почечных сосудов, приводит к натрийурезу, аквaурезу и дилатации почечных артериол [9].

Таблица 3. Последовательность патогенетических цепочек у больных СД 2-го типа с гипотиреозом

1 компонент ➔	2 компонент ➔	3 компонент
Снижение синтеза предсердного натрийуретического пептида в результате сердечной декомпенсации	Снижение образования эритропоэтина	Снижение ОЦК
Снижение активности Na^+/K^+-АТФазы и Na^+-H^+-транспортера	Торможение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах	Увеличение объема фильтрата и перегрузка объемом канальцевого аппарата, повышение экскреции натрия
Стимуляции macula densa	Вазоконстрикция приносящей артериолы	Снижение СКФ
Увеличение чувствительности собирательных трубочек к воздействию антидиуретического гормона	Увеличение реабсорбции воды	Торможение СКФ и натрия, повышение чувствительности почки к вазопрессину
Инсулин	Стимуляция реабсорбции натрия	
Почечная гиперсимпатикотония	Стимуляция реабсорбции натрия	Стимуляция образования ренина, натрийуреза и аквауреза
Гипергликемия	Повышение осмоляльности крови	Транспорт воды во внеклеточное пространство
Снижение насосной функции левого желудочка	Нарушение синтеза факторов сосудистой вазодилатации	Увеличение резистентности сосудов, вазоспазм, повышение диастолического давления, уменьшение ОЦК, почечного плазматока и СКФ
Неадекватная продукция вазопрессина	Тканевая натрийемия, отек, набухание	Гипоосмолярность
Низкие значения тиреоидных гормонов	Торможение продукции ангиотензиногена печенью, снижение синтеза ренина	
Вторичный гиперальдостеронизм	Дополнительное поступление жидкости в интерстиций	

Гипергликемия транзиторно повышает осмоляльность крови, приводя к осмотическому сдвигу воды во внеклеточное пространство [12]. Этот физиологический компенсаторный механизм восстанавливает показатели осмоляльности крови до физиологических значений, но за счет развития гипонатриемии разбавления.

Гипотиреоз ассоциирован с довольно выраженными нарушениями сократительной способности сердца и снижением сердечного выброса, нарушением диастолического расслабления миокарда, снижением насыщения миокарда кислородом, сосудистой резистентностью. Показано, что при гипотиреозе нарушен синтез эндотелиальных факторов вазодилатации, что ведет к повышению жесткости сосудистой стенки, повышению системной сосудистой резистентности и преимущественно диастолической гипертензии [19]. В связи со снижением сердечного выброса, ОЦК и ОЦП, объем почечного кровотока и СКФ понижаются. Для гипотиреоза характерна задержка в организме натрия из-за связывания его с внеклеточными мукополисахаридами. Уровень сывороточного натрия снижается из-за синдрома неадекватной продукции антидиуретического гормона, что ведет к гипоосмолярности и, как следствие, увеличению («набуханию») объема эритроцитов.

Концентрация гормонов щитовидной железы в сыворотке крови прямо пропорциональна количеству Na/K-АТФазы базальной мембраны клеток всех отделов нефрона. Подобная взаимосвязь обеспечивает регуляцию обратного всасывания ионов натрия и экскреции калия мочой [20]. Т3 и Т4 угнетают сосудистый тонус посредством ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одним из эффектов гипотиреоза при этом является торможение продукции ангиотензиногена печенью. Сниженная продукция тироидных гормонов тормозит продукцию ренина юкстагломерулярным аппаратом почки посредством ингибирования транскрипции гена, ответственного за функционирование данного механизма [1].

Показано, что тиреоидные гормоны принимают участие в активации L-аргинин-NO-синтазы, фермента, участвующего в секреции монооксида азота сосудистым эндотелием. При гипотиреозе снижается чувствительность к NO-зависимой вазодилатации и ухудшается и восприимчивость артерий к вазоконстрикции [22].

В артериальном отделе капилляров гемодинамическое давление (35–45 мм рт.ст.), «выдавливающее» плазму через стенку капилляров, выше онкотического (22–24 мм рт.ст.), удерживающего жидкость в просвете артериолы. Этот механизм лежит в основе фильтрационного механизма в почечном клубочке. В венозном отделе капилляра онкотическое давление крови несколько повышается из-за фильтрации части жидкости (24–26 мм рт.ст.), а гемодинамическое, напротив, снижается до 10–15 мм рт.ст.). Избыточное онкотическое давление обеспечивает поступление жидкости в просвет венулы [12].

На фоне гипотиреоидного состояния регистрируется снижение активности фермента Na/K-АТФазы, в результате чего происходит нарушение электролитного баланса: повышается экскреция Na^+ и снижается экскреция K^+ с мочой, что и индуцирует развитие гипонатриемии [18]. Еще одной причиной формирования гипонатриемии является снижение клубочковой фильтрации и сокращение объема первичной мочи [27].

Гипофункция щитовидной железы сопровождается избыточной задержкой воды и формированием специфического слизевого отека, преобладанием муцина, богатого гидрофильными компонентами – гиалуроновой и хондроитин-серной кислотами [26]. Избыток муцина в коже и висцеральных органах предопределяет связывание значительного количества воды, что придает ей отечность, пастозность.

Снижение капиллярного онкотического давления приводит к тому, что большее, чем в норме, количество жидкости покинет сосудистое русло и, уменьшает ее возврат [25]. Отток жидкости из сосудистого русла вызывает снижение ОЦК, снижение величины сердечного наполнения и выброса, уменьшение почечного перфузионного давления. Физиологической реакцией в ответ на эти изменения является стимуляция синтеза антидиуретического гормона и альдостерона. Регуляторное воздействие на почки вазопрессина усиливает реабсорбцию осмотически свободной воды, что и восстанавливает ОЦК. Количество натрия в крови возрастает, так как параллельно секреции вазопрессина секретируется альдостерон вследствие того, что в ответ на снижение почечного перфузионного давления секретируется ренин, увеличивающий уровень ангиотензина II, который, в свою очередь, и приводит к увеличению уровня альдостерона. Натрийсберегающий эффект альдостерона усиливается низким значением разности гидростатического и околоканальцевого онкотического давления. Совокупность произошедших изменений восстанавливает состояние, предшествующее первичному оттоку жидкости в ткани, и приводит к повторному дополнительному ее поступлению в интерстиций. Процесс многократного оттока жидкости из сосудистого русла в итоге повышает количество межуточной жидкости до равновесного уровня, при котором увеличению объема будет препятствовать резистентность ткани.

Вариабельность реабсорбции разных отделов нефрона напрямую обусловлена

различным количеством Na/K-АТФазы в базальной мембране клеток. Обычная клетка насчитывает несколько сотен или тысяч единиц Na/K-АТФазы, в то время как в клетках нефрона может быть зарегистрировано до 50 млн. подобных единиц. Данный трансмембранный транспортер переносит ионы натрий за пределы клетки в обмен на поступление внутрь ионов калия, находящегося вне ее. В результате возникающего градиента концентрации натрий поступает из ультрафильтрата внутрь клетки [12]. Контроль процесса реабсорбции в проксимальных канальцах нефрона осуществляется посредством ангиотензина-II. Содержание его в этой части нефрона в 100–1000 раз выше, чем в системной циркуляции. В петле Генле к ведущим регуляторам относятся простагландины и вазопрессины. В дистальных отделах канальца таковым является альдостерон; в собирательных трубочках – вазопрессин [23–24].

Задержка натрия возникает вследствие нарушений его физиологической регуляции, в частности, за счет увеличения образования альдостерона [22].

Сигналом для запуска снижения ОЦК является патофизиологический порочный круг [4]: активация альдостерона ➔ задержка натрия ➔ гиперосмия крови ➔ гиперсекреция вазопрессина ➔ избыточная задержка воды ➔ транспорт воды в ткани ➔ гиповолемия ➔ активация альдостерона и так далее.

Осмотическое давление крови зависит от растворенных в ней низкомолекулярных соединений, главным образом солей. Около 95 % от общего осмотического давления приходится на долю неорганических электролитов, из них 60 % – на долю натрия хлорида. Осмотическое давление в крови, лимфе, тканевой жидкости, тканях приблизительно одинаково и отличается постоянством. При избыточном поступлении в кровь вода быстро выводится почками и переходит в ткани и клетки, что восстанавливает исходную величину осмотического давления [12]. Если в крови повышается концентрация солей, то в сосудистое русло переходит вода из тканевой жидкости, а почки начинают усиленно выводить соли.

Выводы

У больных сахарным диабетом 2-го типа с гипотиреозом установлено наличие синдромов гиповолемии и гипоосмолярности, что и объясняет процессы диффузии жидкости в ткани с формированием отечного синдрома.

При синтропной диабетическо-тиреоидной патологии выявлены признаки вторичного снижения фильтрационной способности почек, обусловленные системными и взаимно усугубляющими процессами нарушения системного кровообращения, гипонатриемии, гиповолемии и гипоосмолярности, индуцированные угнетением тироидной функции.

Сравнительная оценка 4-х режимов противодиабетического лечения продемонстрировала более эффективную способность комбинации метформина с ингибиторами ГПП-1 и метформина с ингибиторами НГЛТ-2 наиболее эффективно, чем другие сочетания, уменьшать проявления недостаточности кровообращения, восстанавливать функцию почек и оптимизировать состояние водно-электролитного баланса.

Наименьшая частота негативных факторов, оказывающих влияние на почечные фильтрационные процессы относится к группе комбинированного лечения, где применялась комбинация метформина с ингибиторами ГГП-1, что и является отображением оптимальности терапии, обладающей ренопротективными свойствами при диабетическо-гипотироидной синтропии.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск – М., 2021. – 221 с.

2. Взаимосвязь сахарного диабета и тиреоидной патологии (Обзор литературы) / С. И. Исмаилов [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №3 (67). – С. 76–84.

3. Функциональное состояние почек у больных с диффузным токсическим зобом / М. А. Грязнова [и др.] // Терапевт. – 2014. – № 1. – С. 19–24.

4. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения / А. Р. Волкова [и др.] // Нефрология. – 2018. – №4. – С. 40–49.

5. Занозина, О. В. Сахарный диабет и патология щитовидной железы / О. В. Занозина, Г. П. Рунов // Ремедиум Приволжье. – 2015. – №6 (136). – С. 15–17.

6. Орлова, М. М Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор) / М.М. Орлова, Т.И. Родионова // Медицинский альманах. – 2013. – №3. – С. 112–114.

7. Родионова, Т. И. Функциональное состояние почек у больных манифестным гипотиреозом / Т. И. Родионова, М. М. Орлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т.8, № 2. – С. 333-338.

8. Сазонова, Е. Г. Тиреоидная функция при сахарном диабете, осложненном хронической болезнью почек / Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – Т. 50. – С. 62-67.

9. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М. В. Шестакова, И. И. Дедов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 500 с.

10. Шпаков, А. О. Тиреоидная система в норме и при сахарном диабете 1-го и 2-го типов / А. О. Шпаков. – С-Петербург: Издательство Политехнического университета, 2016. – 222 с.

11. Шпаков, А. О. Взаимосвязь между тиреоидной патологией и сахарным диабетом 2-го типа / А.О. Шпаков // Трансляционная медицина. – 2017. – Т.4. №2. – С. 29–39.

12. Хайтц, У. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: краткое руководство / У. Хайтц; пер. с англ. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2005. – 752 с.

13. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. – 2020. – Vol.43. – P. 487–493.

14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2021 // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, (Suppl. 1.) – S1–S232.

15. 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. – Vol. 35. – P. 165–168.

16. Diabetes mellitus and thyroid diseases / M. Nishi [et al.] // Diabetol. Int. – 2018. – Vol. 9 (2). – P. 108–112.

17. Díez, J. J. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes / J. J. Díez, P. Sánchez, P. Iglesias // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2011. – Vol. 119. – P. 201–207.

18. Gronich, N. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes mellitus: a cohort study / N. Gronich, S. N. Deftereos, I. Lavi // Diabetes Care. – 2015. – Vol.38. – P. 1657–1664.

19. Garber, J. R. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib // Endocr. Pract. – 2012. –№18. – P. 988–1028.

20. Nada, A. M. Effect of treatment of overt hypothyroidism on insulin resistance / A. M. Nada // World J. Diabetes. – 2013. – P. 157–161.

21. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway / H. F. Fleiner [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101 (2). – P. 669–677.

22. Polak, M. Thyroid disorders / M. Polak, G. Szinnai. – Philadelphia: Academic Press, 2013. – P. 1–24.

23. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients / H. S. Chen [et al.] // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24. – P. 1336–1344.

24. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / C. M. Rhee [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2015. – Vol. 30. – P. 282–287.

25. Kalra, S. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal // Diabetes Ther. – 2019. – Vol. 10 (6). – P. 2035–2044.

26. Thyroid status and renal function in older persons in the general population / C. L. Meuwese [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99. – P. 2689–2696.

27. Hypothyroidism and Hyponatremia: Rather Coincidence Than Causality / P. Wolf [et al.] // Thyroid. – 2017. – Vol. 27 (5). – P. 611–615.

Mukhin I. V., Palamarchuk Yu. S., Zubritsky K. S.

STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

DYNAMICS OF CIRCULATION INDICATORS AND FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF COMBINED HYPOGLYCEMIC THERAPY ON PATIENTS WITH SYNTROPIC COURSE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROISIS

SUMMARY. **The aim of the study** was to evaluate the effect of 4 regimens of combined hypoglycemic therapy on systemic circulation parameters and the functional state of the kidneys in the syntropic course of type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) with hypothyroidism.

Materials and methods. The study included 98 patients with type 2 diabetes of moderate severity and overt hypothyroidism, of which 41 (41.8 %) were men and 57 (58.2 %) were women. Inclusion criteria were: type 2 DM of moderate severity in the stage of sub-/compensation without insulin, clinical and/or laboratory manifestations of hypothyroidism. By random sampling, all patients were divided into 4 observation groups of the same type according to age and sex. Group 1 included 24 (24.5 %) type 2 DM patients with hypothyroidism who received metformin and gliclazide; group 2 included 23 (23.5 %) patients who received metformin and a derivative of glucagon-like peptide-1 (GLP-1); group 3 included 25 (25.5 %) patients who received metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; group 4 included 26 (26.5 %) people who received metformin and an inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2). The control group consisted of 11 healthy men and 14 women of the same age.

Results. The initial values of VCB in patients tended to decrease relative to healthy ones, but against the background of 4 regimens of therapy, significant changes were obtained only for the 2nd group. At the same time, at the 2^{nd} stage of the study, the VCB value also did not have statistically significant differences with the same indicator in healthy people. In other groups, there was only a tendency to increase BCC. On the contrary, the initial values of VCP in patients were statistically significantly less than the reference values. If in group 1 the differences between the stages of the study were 1.6, then in groups 2, 3 and 4 – 4.5; 1.8; 2.5 ml/kg, respectively. The initial GFR values in patients differed highly significantly ($p < 0.01$) from healthy ones. Against the background of 4 treatment regimens, positive dynamics was noted in the form of an increase in glomerular filtration rate, however, this occurred with different intensity in different groups. If the maximum increase in GFR was observed in group 4, then a moderately pronounced increase in this indicator took place in groups 2 and 3. The minimum increase in GFR took place in group 1. The initial values of blood serum sodium had statistically significant differences from the control group in the direction of decreasing indicators. At the same time, during treatment in all groups of patients there was an increase in natrium, however, if in groups 1, 2, 4 the increase was statistically significant, then in group 3, only a trend. At the same time, the maximum increase in sodium to the reference values occurred against the background of the 2nd and 4th antidiabetic treatment regimens. Groups 1 and 3 did not reach the target sodium level.

The initial data of blood plasma osmolarity were significantly lower than the control ones. In groups 1 and 3, there was a significant increase in the indicator ($p < 0.05$), but it did not reach the level of healthy people. In groups 2 and 4, the osmolarity value at the 2^{nd} stage of the study did not differ from that in healthy people. The most common factors influencing the processes of deterioration in the filtration capacity of the kidneys are age over 55 years and a pulse rate of less than 60 per minute, as well as T_3 values of less than 11.0 pmol/l and thyroid-stimulating hormone more than 2.51 μIU/ml.

Conclusions. The presence of syndromes of hypovolemia, hypoosmolarity and renal failure was established. A comparative evaluation of 4 antidiabetic treatment regimens demonstrated a more effective ability of the combination of metformin with GLP-1 inhibitors and metformin with SGLT-2 inhibitors to be more effective than other combinations in reducing the manifestations of circulatory failure, restoring kidney function and optimizing the state of water and electrolyte balance. The lowest frequency of negative factors influencing renal filtration processes refers to the group of combined treatment, where a combination of metformin with GGP-1 inhibitors was used, which reflects the optimality of therapy, which has renoprotective properties in diabetic-hypothyroid syntropia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, combined hypoglycemic therapy, circulatory parameters, functional state of the kidneys.