

УДК: 616.1:616.44

# Синдром гипотиреоза как фактор риска возникновения нарушений парасимпатической иннервации

Алиева Гюнай Ильхам кызы

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

**Цель исследования:** изучение синдрома гипотиреоза как фактора риска развития автономной нейропатии (АН).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 77 женщин, из которых у 31 диагностирован синдром гипотиреоза, а у 46 – эутиреоидная патология щитовидной железы (ЩЖ). Возраст больных с синдромом гипотиреоза находился в диапазоне от 24 до 57 лет и в среднем был равен  $42,4 \pm 9,20$  года; средний возраст больных группы эутиреоидной патологии ЩЖ был равен  $40,0 \pm 12,22$  года (возрастной интервал 20–63 года). Больным проводили ультразвуковое обследование ЩЖ, определяли уровни гликемии натощак, уровень А1с, ТТГ, Т4с, Т3с, содержание креатинина в крови, а также вычисление СКФ по уравнениям СКД-EPI on line. Помимо этого проводили определение уровня антитироглобулина и антитиропероксидазы. Для диагностики АН применяли пробу Вальсальвы и тест «глубокое дыхание». Статистический анализ проводили с помощью стандартной компьютерной программы Microsoft Excel.

**Результаты.** Состояние автономной иннервации было нормальным у 71,0% обследованных группы гипотиреоза и у 97,8% группы эутиреоза. АН отсутствовала как при синдроме гипотиреоза (0,0%), так и при эутиреоидной патологии ЩЖ (0,0%). При этом «пограничное состояние» автономной иннервации фиксировали у 29,0% обследованных группы синдрома гипотиреоза и лишь у 2,2% обследованных группы эутиреоидной патологии ЩЖ ( $p=0,0019$ ). Шанс выявить парасимпатические нарушения в группе гипотиреоза составил 0,409, а в группе эутиреоидной патологии ЩЖ равнялся 0,022.

**Заключение.** Таким образом, при наличии гипотиреоза шансы выявить автономные нарушения в 18,409 раза превышали таковые при эутиреоидной патологии ЩЖ, что требует соответствующей коррекции при планировании тактики комплексного лечения.

**Ключевые слова:** автономная нейропатия, синдром гипотиреоза, эутиреоидная патология щитовидной железы.

## Hypothyroidism syndrome as a risk factor for parasympathetic innervation disorders

Aliyeva Gunay Ilham

**The objective:** to study the significance of the presence of hypothyroidism syndrome as a risk factor for the development of autonomic neuropathy (AN).

**Materials and methods.** The study involved 77 women, of whom 31 had hypothyroidism syndrome, and 46 had euthyroid thyroid pathology. The age of patients with hypothyroidism syndrome ranged from 24 to 57 years and averaged  $42.4 \pm 9.20$  years, mean age patients of the euthyroid pathology group of the thyroid gland was equal to  $40.0 \pm 12.22$  years (age interval 20–63 years). Patients underwent an ultrasound examination of the thyroid gland, fasting glycemia levels, A1c, TSH, T4s, T3s, blood creatinine levels, and GFR were calculated using CKD-EPI on line equations. In addition, antithyroglobulin and antithyroperoxidase levels were determined. To diagnose autonomic neuropathy, a Valsalva test and a deep breathing test were used. Statistical analysis was performed using the standard computer program Microsoft Excel.

**Results.** The state of autonomous innervation was normal in 71.0% of the examined hypothyroidism group and in 97.8% of the euthyroidism group. AN was absent both in hypothyroidism syndrome (0.0%) and in euthyroid thyroid pathology (0.0%). Moreover, the “borderline state” of autonomic innervation was observed in 29.0% of the examined groups of hypothyroidism syndrome and only 2.2% of the examined groups of thyroid euthyroid pathology ( $p=0.0019$ ). The chance of finding parasympathetic disorders in the hypothyroidism group was 0.409, and in the group of euthyroid thyroid pathology was 0.022.

**Conclusions.** Thus, in the presence of hypothyroidism, the chances of finding autonomic disorders were 18.409 times higher than those for euthyroid thyroid pathology, which requires appropriate correction when planning comprehensive treatment tactics.

**Key words:** autonomic neuropathy, hypothyroidism syndrome, euthyroid pathology of the thyroid gland.

## Синдром гіпотиреозу як фактор ризику виникнення порушень парасимпатичної іннервації

Алієва Гюнай Ільхам кизи

**Мета дослідження:** вивчення синдрому гіпотиреозу як фактора ризику розвитку автономної нейропатії (АН).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 77 жінок, з яких у 31 діагностований синдром гіпотиреозу, а у 46 – еутиреїдна патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Вік хворих із синдромом гіпотиреозу коливався у діапазоні від 24 до 57 років і в середньому становив  $42,4 \pm 9,20$  року; середній вік хворих групи еутиреїдної патології ЩЗ дорівнював  $40,0 \pm 12,22$  року (віковий інтервал 20–63 року). Хворим проводили ультразвукове обстеження ЩЗ, визначали рівні глікемії натще, рівень А1с, ТТГ, Т4с, Т3с, вміст креатиніну в крові, а також обчислення СКФ за рівняннями СКД-EPI on line. Крім цього, проводили визначення рівнів антитироглобуліну і антитиропероксидази. Для діагностики АН застосовували пробу Вальсальви і тест «глибоке дихання». Статистичний аналіз проводили за допомогою стандартної комп'ютерної програми Microsoft Excel.

**Результати.** Стан автономної іннервації був нормальним у 71,0% обстежених групи гіпотиреозу й у 97,8% групи еутиреозу. АН була відсутня як при синдромі гіпотиреозу (0,0%), так і при еутиреїдній патології ЩЗ (0,0%). При цьому «прикордонний стан» автономної іннервації фіксували у 29,0% обстежених групи синдрому гіпотиреозу і лише у 2,2% обстежених групи еутиреїдної патології ЩЗ ( $p=0,0019$ ). Шанс виявити парасимпатичні порушення в групі гіпотиреозу становив 0,409, а в групі еутиреїдної патології ЩЗ – 0,022.

**Заключення.** Отже, за наявності гіпотиреозу шанси виявити автономні порушення в 18,409 разу перевищували такі при еутиреїдній патології ЩЗ, що вимагає відповідної корекції під час планування тактики комплексного лікування.

**Ключові слова:** автономна нейропатія, синдром гіпотиреозу, еутиреїдна патологія щитоподібної залози.

Автономная нейропатия (АН), характеризующаяся поражением иннервации внутренних органов, может развиваться при множестве заболеваний, включая аутоиммунную и генетическую патологию [1], однако главной причиной ее развития является сахарный диабет (СД) [2]. АН описана при заболеваниях, характеризующихся функциональной патологией со стороны щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Однако если автономной диабетической нейропатии во всем мире посвящены сотни и даже тысячи исследований, то изучению нарушений автономной иннервации при патологии ЩЖ посвящены лишь несколько десятков работ.

**Цель исследования:** изучение синдрома гипотиреоза как фактора риска развития АН.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 77 женщин, из которых у 31 диагностирован синдром гипотиреоза и у 46 выявлена эутиреоидная патология ЩЖ.

Возраст больных с синдромом гипотиреоза находился в диапазоне от 24 до 57 лет и в среднем был равен 42,4±9,20 года. Минимальный возраст больных группы эутиреоидной патологии ЩЖ был равен 20 годам, а максимальный – 63 годам. При этом средний возраст больных этой группы соответствовал 40,0±12,22 года и статистически значимо не отличался ( $p>0,05$ ) от возраста больных группы гипотиреоза.

Критериями включения в исследование были:

- женский пол;
- возраст 18–65 лет;
- наличие манифестного или субклинического синдрома гипотиреоза (нелеченного или неадекватно леченного) или наличие заболеваний ЩЖ в состоянии эутиреоза.

Критериями исключения из исследования были:

- возраст старше 65 лет;
- наличие характерных для СД или предиабета показателей ( $A1c \geq 5,7\%$ , гликемия натощак 100 мг/дл и выше) [6,7];
- наличие серьезной патологии со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной системы, ограничивающей возможность проведения проб на функциональное состояние автономной нервной системы;
- прием  $\beta$ -блокаторов;
- уровень СКФ менее 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- отсутствие данных, позволяющих идентифицировать соответствие критериям включения в исследование и критериям исключения из него: гликогемоглобина (A1c); гликемии натощак; тиреотропного гормона (ТТГ); свободного тироксина (Т4с); свободного трийодтиронина (Т3с); антитироглобулина (анти-ТГ) и антитиропероксидазы (анти-ТПО); ультразвукового исследования ЩЖ.

Ультразвуковое обследование ЩЖ проводили на аппарате «SonoScape» производства SonoScape Ltd (Китай) и Sonomed (Италия). Уровни гликемии натощак определяли с помощью аппарата для лабораторного исследования гликемии Precision PCx Medi Sense (Abbot, США) и соответствующих тест-полосок. Уровень A1c определяли на экспресс-анализаторе «SDA1c Care» (SD biosensor, Korea) с помощью соответствующих «test kit». Величины уровня креатинина в крови определяли на экспресс-анализаторе «Reflotron Plus»

(Roche Diagnostics Corporation, Швейцария) с помощью соответствующих «test strip». Проводили также вычисление СКФ по уравнениям СКД-EPI on line [13]. Уровни ТТГ, Т4с, Т3с определяли на экспресс-анализаторе «SelexOn» производства «Inforia Co. Ltd», Корея. Уровни анти-ТГ и анти-ТПО определяли на аппарате BioScreen MS-500 с помощью реактивов компании «Human» (Германия).

В связи с тем, что «VM Центр Эндокринологии, Диабета и Метаболизма» – это частное медицинское учреждение, основным лимитирующим фактором являлось наличие у больного финансовой возможности полностью пройти соответствующее обследование.

Для диагностики АН применяли пробу Вальсальвы и тест «глубокое дыхание». Результаты пробы Вальсальвы оценивали по индексу Вальсальвы; результаты теста «глубокое дыхание» оценивали по двум показателям: индексу «Expiratio/Inspiratio» (E/I) и индексу «Inspiratio–Expiratio» (I–E) [2, 5–7]. Для интерпретации величин каждого из трех означенных индексов применяли соответствующие критерии, предложенные D.J. Ewing et al. [5] и В.А. Мирзазаде [6]. При оценке величин индексов было возможно наличие трех типов ответов: «норма»; «пограничное состояние»; «АДН».

Ниже представлены данные о балльной оценке получаемых результатов, которые легли в основу проводившегося исследования:

- 1) «Норма» – 0 баллов;
- 2) «Пограничное состояние» – 1 диагностический балл;
- 3) «АН» – 2 диагностических балла.

В связи с тем, что по результатам пробы Вальсальвы каждый больной мог получить лишь две оценки, а по результатам теста «глубокое дыхание» каждый больной мог получить четыре оценки, для уравнивания «веса» каждого теста количество баллов, набранных по результатам пробы Вальсальвы, умножали на 2. Предположим, что больной в сумме набрал 2 балла по результатам пробы Вальсальвы и 4 балла по результатам теста «глубокое дыхание». Общая суммарная оценка результатов этого больного будет:  $2 \times 2 + 4 = 8$  (диагностических баллов).

Статистический анализ проводили с помощью стандартной компьютерной программы Microsoft Excel [8]. Данные по группам представлены в виде средней величины (M) ± стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий между долями определяли с помощью метода  $\chi^2$  on line [8]. Применена методика определения шансов и отношения шансов (odds ratio) [9,10]. Вычисление расчета шансов с 95% доверительным интервалом проводили on line. [12]

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 31 больного с синдромом гипотиреоза у 5 (16,1%) больных диагностирован постоперационный гипотиреоз, у 24 (77,4%) – гипотиреоз, развившийся в результате аутоиммунного тиреоидита, у 2 (6,5%) больных – ятрогенный гипотиреоз, обусловленный избыточной терапией по поводу токсического зоба.

В группе эутиреоидной патологии ЩЖ (n=46) у 1 (2,2%) больной выявлен диффузный токсический зоб в состоянии

#### Данные по шансу выявить парасимпатические нарушения в группе гипотиреоза и в группе эутиреоидной патологии ЩЖ

Показатель	Величина
Шанс выявить парасимпатические нарушения в группе гипотиреоза	0,409
Шанс выявить парасимпатические нарушения в группе эутиреоидной патологии ЩЖ	0,022
Отношение шансов (OR)	18,409
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,086
Нижняя граница 95% доверительного интервала (CI)	2,192
Верхняя граница 95% доверительного интервала (CI)	154,602

эутиреоза, у 7 (15,2%) больных – адекватно контролируемый гипотиреоз, у 38 (82,6%) больных – аутоиммунный тиреоидит в состоянии эутиреоза.

Состояние автономной иннервации было нормальным у 71,0% обследованных группы гипотиреоза и у 97,8% – группы эутиреоза. АН отсутствовала как при синдроме гипотиреоза (0,0%), так и при эутиреоидной патологии ЩЖ (0,0%). При этом «пограничное состояние» автономной иннервации фиксировали у 29,0% обследованных группы синдрома гипотиреоза и лишь у 2,2% обследованных группы эутиреоидной патологии ЩЖ ( $p=0,0019$ ).

Как видно из таблицы, шанс выявить парасимпатические нарушения в группе гипотиреоза составил 0,409. Шанс выявить парасимпатические нарушения в группе эутиреоидной патологии ЩЖ равнялся 0,022.

Таким образом, при наличии гипотиреоза шансы выявить автономные нарушения в 18,409 раза превышали таковые при эутиреоидной патологии ЩЖ. Полученные данные были статистически значимы ( $p<0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

1. Нарушения автономной иннервации выявлены в 29,0% случаев в группе гипотиреоза и лишь в 2,2% случаев в группе эутиреоидной патологии ЩЖ.

2. Как в группе гипотиреоза, так и в группе эутиреоза не было выявлено грубых нарушений автономной иннервации.

3. При наличии гипотиреоза шансы выявить автономные нарушения в 18,409 раза превышали таковые при эутиреоидной патологии ЩЖ. Полученные данные были статистически значимы ( $p<0,05$ ).

### Сведения об авторе

**Алиева Гюнай Ильхам кызы** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-36-95

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Əliyeva G.İ. Avtonom neyropatiya. Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, 2018, c.15, №1, s.46-47.
- Əliyeva G.İ., Qurbanov Y.Z., Mirzəzadə V.A., Novruzova M.S. Avtonom diabetik neyropatiyanın diaqnostikası. Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2017, №4, s.17-23.
- Azərbaycan Respublikası Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtnik Təlimat assosiasiyası./ Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları./Bakı, 2017, "Azərdiab" nəşriyyatı, 134 s.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019.// Diabetes Care, 2019, v.42, Suppl. 1, p.S1-S193.
- Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care, 1985, v.8, p.491–498.
- Мирзазаде В.А. Автономная диабетическая нейропатия (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дисс. ... д.м.н. – Баку, 1991. – 341 с.
- Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Circulation, 2007, v.115, p.387-397
- Excel 2016 – get it now with an Office 365 subscription. <https://products.office.com/en-us/excel>
- MEDCALC easy-to-use statistical software. [https://www.medcalc.org/calc/comparison\\_of\\_proportions.php](https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php)
- Boston University School of Public Health. B. Confidence Intervals for the Risk Ratio (Relative Risk). Boston University School of Public. Date last modified: October 27, 2017. [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlit/MPH-Modules/BS/BS704\\_Confidence\\_Intervals/BS704\\_Confidence\\_Intervals8.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlit/MPH-Modules/BS/BS704_Confidence_Intervals/BS704_Confidence_Intervals8.html)
- Красько О. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях. Учебно-методическое пособие. – Минск, 2014. – 126 с
- Медицинская статистика. <http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>
- MDCALC. CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate (GFR). <https://www.mdcalc.com/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>

Статья поступила в редакцию 27.12.2019