

Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу

Є. В. Новіков

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз, тест Ширмера.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 628–633

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141728

E-mail: doctornovikov@ukr.net

Велика поширеність, невинні темпи зростання, а також накопичені дані щодо модифікуючого впливу субклінічного гіпотиреозу (СГ) на перебіг серцево-судинних захворювань диктують необхідність удосконалення способів клінічної діагностики гіпотиреозу на ранніх стадіях. Доведено вплив гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) на виділення слізної рідини та розвиток синдрому «сухого ока». Однак бракує даних щодо використання параметрів сльозопродукції для діагностики гіпотиреозу на доклінічних стадіях у хворих на серцево-судинну патологію.

Мета роботи – удосконалити діагностику субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом дослідження параметрів сльозопродукції за допомогою тесту Ширмера.

Матеріали та методи. Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 102 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії. Залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ) пацієнтів поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) і помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл при нормальному рівні тиреоїдних гормонів). Група хворих на гіпертонічну хворобу без СГ – 71 пацієнт (59 жінок – 83,1 %, 12 чоловіків – 16,9 %); група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім СГ – 31 пацієнт (28 жінок – 90,32 %, 3 чоловіки – 9,68 %). Групи зіставні за віком (55,11 ± 8,67 року проти 58,09 ± 10,04 року; $p = 0,131$), статтю ($p = 0,363$), зростом ($p = 0,821$), вагою ($p = 0,832$), площею поверхні тіла ($p = 0,780$), індексом маси тіла ($p = 0,885$). Крім лабораторного обстеження ЩЗ (ТТГ, Т4 вільний) усім хворим виконали тест Ширмера за стандартною методикою. Виконали ROC-аналіз, уніваріантний логістичний регресійний аналіз, аналіз Blend–Altman, використали U-критерій Манна–Уїтні та χ^2 .

Результати. Середні значення рівнів ТТГ у групах хворих на ГХ з еутиреозом та СГ становили $1,98 \pm 0,82$ мкОД/мл та $7,12 \pm 2,96$ мкОД/мл ($p = 0,0001$), середні значення тесту Ширмера – $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм ($p = 0,0001$) відповідно. За даними ROC-аналізу, критичним значенням для показника тесту Ширмера є 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703–0,945; $p = 0,0001$). Під час уніваріантного логістичного регресійного аналізу встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів субклінічного гіпотиреозу у 21,44 раза (95 % ДІ 6,57–69,99; $p = 0,0001$). Результати аналізу Blend–Altman демонструють високу узгодженість даних, що отримані різними методами діагностики СГ.

Висновки. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом виявляється зниження показників сльозопродукції за даними тесту Ширмера. Критерієм діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу слід вважати значення тесту Ширмера менше ніж 13 мм за 5 хвилин. Результати порівняння двох методів діагностики за методом Бленда–Алтмана дають змогу використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) хворих на гіпотиреоз як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, субклинический гипотиреоз, тест Ширмера.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 628–633

Влияние субклинического гипотиреоза на параметры слезопродукции у больных гипертонической болезнью

Е. В. Новиков

Большая распространенность, непрерывные темпы роста, а также накопленные данные по модифицирующему влиянию субклинического гипотиреоза (СГ) на течение сердечно-сосудистых заболеваний диктуют необходимость совершенствования способов клинической диагностики гипотиреоза на ранних стадиях. Доказано влияние гипофункции щитовидной железы (ЩЗ) на выделение слезной жидкости и развитие синдрома «сухого глаза». Однако не хватает данных по использованию параметров слезопродукции для диагностики гипотиреоза на доклинических стадиях у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Цель работы – усовершенствовать диагностику СГ у больных гипертонической болезнью (ГБ) путем исследования параметров слезопродукции с помощью теста Ширмера.

Материалы и методы. После подписания информированного согласия в исследование включены 102 больных ГБ II стадии. В зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) пациенты разделены на 2 группы: с нормальным (0,4–4,0 мкЕД/мл) и умеренно повышенным уровнем ТТГ (4,0–15,6 мкЕД/мл при нормальном уровне тиреоидных гормонов). Группа больных ГБ без СГ – 71 пациент (59 женщин – 83,1 %, 12 мужчин – 16,9 %); группа больных ГБ с сопутствующим СГ – 31 пациент (28 женщин – 90,32 %, 3 мужчины – 9,68 %). Группы сопоставимы по возрасту (55,11 ± 8,67 года против 58,09 ± 10,04 года, $p = 0,131$), полу ($p = 0,363$), росту ($p = 0,821$), весу ($p = 0,832$), площади поверхности тела ($p = 0,780$), индексу массы тела ($p = 0,885$). Кроме лабораторного обследования ЩЗ (ТТГ, Т4 свободный) всем больным выполнен тест Ширмера по стандартной методике. Проведен ROC-анализ, уніваріантний логістический регресійний аналіз, аналіз Blend–Altman, использованы U-критерий Манна–Уитни и χ^2 .

Результаты. Средние значения уровней ТТГ в группах больных ГБ с эутиреозом и СГ составили $1,98 \pm 0,82$ мкЕД/мл и $7,12 \pm 2,96$ мкЕД/мл ($p = 0,0001$), средние значения теста Ширмера – $20,02 \pm 8,8$ мм и $8,45 \pm 7,66$ мм ($p = 0,0001$) соответственно. По данным ROC-анализа, критическое значение для показателя теста Ширмера – 13 мм (чувствительность 93,7 %, специфичность 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДИ 0,703–0,945; $p = 0,0001$). Уніваріантним логістическим регресійним

ним аналізом встановлено, що у больових гіпертонічної болєзнью результати теста Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів СГ в 21,44 рази (95 % ДІ 6,57–69,99; $p = 0,0001$). Результати аналізу Bland–Altman демонструють високу згодованість даних, отриманих різними методами діагностики СГ.

Висновки. У больових гіпертонічної болєзнью з супутнім СГ отмечено зниження показателів слезопродукції по даним теста Ширмера. Критерієм діагностики СГ у больових ГБ слід вважати значення теста Ширмера менше 13 мм за 5 минут. Дані порівняння двох методів діагностики по методу Бленда–Алтмана дозволяють використовувати тест Ширмера для скринінга (до визначення рівня ТТГ) больових гіпотиреозом в якості додаткового фактора серцево-судинного ризику у больових артеріальної гіпертензії.

Influence of subclinical hypothyroidism on parameters of tear production in patients with hypertension

Ye. V. Novikov

A high incidence, continuous growth rates as well as collected data on modifying influence of subclinical hypothyroidism (SH) on cardiovascular disease, necessitate the improvement of clinical diagnostic methods of hypothyroidism at the early stages. Thyroid hypofunction has been proved to be influential in the tear fluid secretion and dry eye syndrome development. However, there is insufficient evidence of tear production parameters use for hypothyroidism diagnosis at the preclinical stages in patients with cardiovascular disease.

The aim of the work – to improve the diagnostics of SH in hypertensive patients by examining tear production parameters using the Schirmer test.

Materials and methods. 102 patients with essential hypertension stage II were enrolled in the study after signing an informed consent. Depending on the thyroid stimulating hormone (TSH) level patients were divided into 2 groups – with normal (0.4–4.0 mU/ml) and moderately increased level of TSH (4.0–15.6 mU/ml with normal levels of thyroid hormones). The group of hypertensive patients without SH included 71 patients (83.1 % of women (59) and 16.9 % of men (12)), the group of hypertensive patients with concomitant SH consisted of 31 patients (90.32 % of women (28) and 9.68 % of male, (3)). Patient groups were matched for age (55.11 \pm 8.67 years versus 58.09 \pm 10.04 years; $P = 0.131$), gender ($P = 0.363$), height ($P = 0.821$), weight ($P = 0.832$), body surface area ($P = 0.780$), body mass index ($P = 0.885$). Apart from laboratory thyroid screening (TSH, Free T4), all patients underwent the Schirmer test according to the standard procedure. There were conducted ROC-analysis, univariate logistic regression analysis, Bland–Altman analysis; the Mann–Whitney U-test and χ^2 were used.

Results. The average levels of TSH in hypertensive patient groups with euthyroidism and SH were 1.98 \pm 0.82 mU/ml and 7.12 \pm 2.96 mU/ml ($P = 0.0001$), the Schirmer test mean values – 20.02 \pm 8.8 mm and 8.45 \pm 7.66 mm ($P = 0.0001$), respectively. According to the ROC-analysis the critical value of Schirmer test was indicator of 13 mm (sensitivity 93.7%, specificity 69.6 %, AUC 0.853; 95 % CI 0.703–0.945; $P = 0.0001$). Univariate logistic regression analysis has shown that in patients with hypertensive disease the Schirmer test values ≤ 13 mm increased odds ratio for SH by 21.44 times (95 % CI 3.76–312.72, $P = 0.0017$). Results of Bland–Altman analysis have demonstrated high consistency of the data obtained by different methods of SH diagnosis.

Conclusions. In hypertensive patients with concomitant SH a decrease in tear production according to the Schirmer test has been detected. The Schirmer test value of less than 13 mm per 5 minutes should be considered as a criterion for SH diagnosis in hypertensive patients. Application of Bland–Altman method in comparing two methods of diagnosis allows using the Schirmer test for screening (prior to TSH levels determination) in patients with hypothyroidism as an additional factor of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension.

Key words:

hypertension, subclinical hypothyroidism, Schirmer test.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (5), 628–633

Захворювання серцево-судинної системи – найбільш часта причина смерті у світі [1], при цьому 12,8 % загальносвітової смертності асоціюється з підвищеним артеріальним тиском. За прогнозами ВООЗ, до 2030 року від серцево-судинної патології помруть майже 23,3 млн осіб, причини смерті, які домінуватимуть, – хвороби серця та інсульти [2,3].

В Україні хвороби системи кровообігу також посідають провідне місце, їхня питома вага у структурі загальної смертності становить 66,5 % та є однією з найвищих у світі [4]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є не тільки окремою нозологією, але й провідним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту міокарда, патології судин, хронічної хвороби нирок, передчасної смерті [5]. Розвиток АГ пов'язаний із низкою факторів ризику [6]. Найчастіше складовими структури смертності від серцево-судинних хвороб поряд з АГ (35,5 %) є гіперхолестеринемія (23,0 %), куріння (17,1 %), недостатнє споживання овочів і фруктів (12,9 %), надмірна вага (12,5 %), зловживання алкоголем (11,9 %) і гіподинамія (9,0 %) [7]. Відомі понад 200 факторів, що підвищують серцево-судинний ризик, і їх

кількість щорічно збільшується. Одним із таких чинників є порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), а саме її зниження. Особливу увагу привертають латентні порушення, як-от субклінічний гіпотиреоз (СГ), якому властиві висока поширеність і невинні темпи зростання [8]. Станом на 01.01.2014 року в Україні зареєстровані понад 103 тис. хворих на гіпотиреоз, а поширеність гіпотиреозу в загальній популяції сягає 3,7 % [9] залежно від віку, статі, рівня споживання йоду. Частота маніфестного гіпотиреозу становить 0,2–2,0 %, субклінічного – до 10 % у жінок і до 3 % у чоловіків. Максимальної частоти гіпотиреоз досягає в жінок старшої вікової групи, де показник поширеності збільшується до 12 % [10]. Отже, СГ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, зростання кількості зареєстрованих випадків якого насамперед пов'язані з появою нових високочутливих методів дослідження, таких як радіоімунний та імуноферментний аналізи [11]. Значення зниження гормонпродукувальної здатності ЩЗ зумовлена суттєвим впливом на функціонування усіх органів і систем, зокрема серцево-судинної, нервової, репродуктивної, видільної, на обмін речовин. Доведено вплив СГ на перебіг кардіальної патології:

розвиток атерогенної дисліпідемії, вплив на показники добового моніторингу артеріального тиску та функціональний стан судин тощо [12–16]. Протягом одного року в 5–15 % пацієнтів СГ переходить у маніфестний стан, у 70 % випадків із появою симптоматики з боку серцево-судинної системи [17]. Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» визначив наявність різних проявів тиропатій майже в 50 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [18]. Отримані дані підкреслюють доцільність здійснення скринінгового обстеження ЩЗ у всіх хворих із серцево-судинною патологією для виявлення її дисфункції як можливої причини недостатньої ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії та удосконалення підходів до оптимізації лікування. Сьогодні існують дослідження щодо впливу гіпофункції ЩЗ на виділення слізної рідини та розвиток синдрому «сухого ока» [19–32]. Однак бракує даних щодо використання параметрів слъзопродукції для діагностики гіпотиреозу на доклінічних стадіях у хворих на серцево-судинну патологію.

Отже, велика поширеність, невпинні темпи зростання, а також накопичені дані щодо модифікуючого впливу СГ на перебіг серцево-судинних захворювань диктують необхідність удосконалення способів клінічної діагностики гіпотиреозу на ранніх стадіях.

Мета роботи

Удосконалити діагностику субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом дослідження параметрів слъзопродукції за допомогою тесту Ширмера.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 102 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу II стадії. Залежно від рівня ТТГ пацієнтів поділили на 2 групи: з нормальним (0,4–4,0 мкОД/мл) та помірно підвищеним рівнем ТТГ (4,0–15,6 мкОД/мл при нормальному рівні тиреоїдних гормонів). Група хворих на гіпертонічну хворобу без СГ – 71 пацієнт (59 жінок – 83,1 %, 12 чоловіків – 16,9 %); група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом – 31 пацієнт (28 жінок – 90,32 %, 3 чоловіки – 9,68 %). Групи зіставні за віком (55,11 ± 8,67 року проти 58,09 ± 10,04 року; $p = 0,131$), статтю ($p = 0,363$), зростом ($p = 0,821$), вагою ($p = 0,832$), площею поверхні тіла ($p = 0,780$), індексом маси тіла ($p = 0,885$).

З дослідження виключали пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом і високим рівнем ТТГ, що супроводжувався зниженням концентрації гормонів ЩЗ у сироватці; пацієнтів, які користуються контактними лінзами, мають офтальмопатії з синдромом Шегрена та інші причини (тривала робота за комп'ютером) розвитку синдрому «сухого ока». Крім лабораторного обстеження ЩЗ усім хворим виконали тест Ширмера за стандартною методикою. Тест-смужку встановлювали у праве око на 5 хвилин, після чого оцінювали зволоження смужки у міліметрах (рис. 1, 2).

Статистичне опрацювання матеріалу здійснили з застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США, №AXXR712D833214FAN5) та Analyse-it



Рис. 1. Тест-смужка встановлена за нижню повіку (в латеральний кут).

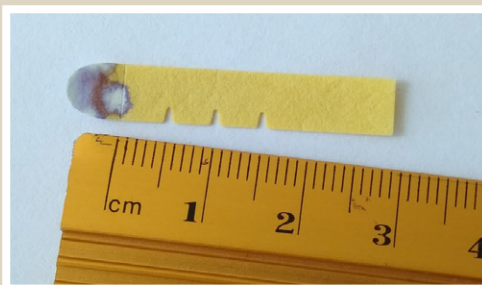


Рис. 2. Оцінювання результатів за допомогою лінійки (вимірювання починається від місця згину, насічки на смужці відповідають 5 мм, 10 мм і 15 мм, синім кольором забарвлена частина смужки, зволожена слъзозою).

for Microsoft Excel 4.80.1 (Analyse-it Software, Ltd.). Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Результати описової статистики наведені у вигляді середнього та стандартного відхилення ($M \pm SD$) або медіани з міжквартильним розмахом – $Me (Q25–Q75)$. Якісні ознаки наведені у вигляді абсолютних частот і відсотків. Кількісні показники у групах порівнювали із застосуванням U-критерію Манна–Уїтні, якісні – за допомогою χ^2 . Для визначення критичних значень (cut-off value) кількісних показників застосовували ROC-аналіз. Відношення шансів для одного показника розраховували за допомогою уніваріантного логістичного регресійного аналізу. Порівняння узгодженості двох методів діагностики виконали за методом Blend–Altman plot. Вірогідними вважали відмінності на рівні $p < 0,05$.

Результати

Середні значення рівнів ТТГ у групах хворих на ГХ з еутиреозом і СГ становили $1,98 \pm 0,82$ мкОД/мл та $7,12 \pm 2,96$ мкОД/мл ($p = 0,0001$), середні значення тесту Ширмера – $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм ($p = 0,0001$) відповідно, а різниця показників мала високу вірогідність (табл. 1, рис. 3).

ROC-аналіз визначив точку розподілу для показника тесту Ширмера. Критичним значенням виявилось 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703–0,945; $p = 0,0001$) (рис. 4).

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу довели: у хворих на гіпертонічну хворобу результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів субклінічного гіпотиреозу у 21,44 раза (95 % ДІ 6,57–69,99; $p = 0,0001$).

Проте будь-який регресійний аналіз передбачає, що одна зі змінних є залежною, а інша незалежною. Важко уникнути хибних висновків через визначення категорії досліджуваних змінних. Тому для порівняння двох методів діагностики субклінічного гіпотиреозу використали статистику Bland–Altman. Результати порівняння методів діагностики субклінічного гіпотиреозу (за рівнем ТТГ і за результатами тесту Ширмера) наведені на рис. 5.

Результати аналізу показують високу узгодженість даних, котрі одержали різними методами. На рис. 5 наведені різниці часток для кожного усередненого значення показників. Середня різниця між вимірюваннями дорівнює $-13,0$, що свідчить про відсутність систематичної розбіжності, а стандартне відхилення різниць становило від $-10,1$ до $+36,1$, що значно менше самих значень. До того ж відсутня залежність різниці вимірювань від величини показників.

Отже, вимірювання, що отримані обома способами, добре узгоджуються один з одним, а запропонований метод діагностики субклінічного гіпотиреозу за допомогою тест-смужки Ширмера може бути використаний як скринінговий тест на гіпофункцію щитоподібної залози.

Обговорення

Даних фахової літератури щодо діагностики гіпотиреозу за параметрами тесту Ширмера ми не знайшли, хоча зв'язок гіпотиреозу з синдромом «сухого ока» досліджували багато авторів, зокрема вивчали вплив гіпофункції ЩЗ на виділення слізної рідини та розвиток синдрому «сухого ока» [19–32]. У наведених джерелах описано випадки синдрому «сухого ока», зроблено спроби пояснення механізмів функціональних порушень у рогівці, кон'юнктиві та слізозових залозах при гіпотиреозі. Велике значення приділяється вивченню впливу тиреоїдних гормонів на морфологію тканин поверхні ока й експресію рецепторів до цих гормонів у тканинах слізозової залози. Дослідники визначили необхідність контролю рівнів гормонів ЩЗ у хворих із порушенням слізопродукції та важливість офтальмологічного обстеження при тиропатіях. Результати досліджень останніх 20 років, що присвячені СГ, а також щоденна клінічна практика, свідчать: здебільшого гіпотиреоз (передусім субклінічний) є не клінічним синдромом, а лабораторним феноменом, який виявляють у пацієнта при підозрі на патологію ЩЗ. Хоча є роботи щодо наявності симптомів маніфестного гіпотиреозу при СГ [32–34], все ж їхні прояви мінімальні [35]. Ми не отримали суттєвої різниці клінічних проявів під час обстеження пацієнтів із СГ порівняно з особами з еутиреоїдним станом. Суб'єктивні відчуття, що є проявами «сухого ока», наявні тільки у 13,6 % хворих, які скаржилися на сухість, відчуття «піску» в очах тощо. На рис. 1 наведені фото пацієнтки С. (вік – 61 рік), яка хвора на АГ і має поєднаний перебіг ГХ і СГ (рівень ТТГ – 15,6 мкОД/мл, Т4 вільного – 11,8 пМоль/л). Хвора тривалий час скаржилася на сухість, слізотечу та відчуття «піску» в очах. Захворювань очей не мала,

Таблиця 1. Середні значення рівнів ТТГ і показників тесту Ширмера у хворих досліджуваних груп, (M \pm SD)

| Показник, одиниці вимірювань | ГХ+СГ-, n = 71 | ГХ+СГ+, n = 31 | p Whitney U Test |
|------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Ширмер, мм | 20,02 \pm 8,80 | 8,45 \pm 7,66 | 0,0001 |
| ТТГ, мкОД/мл | 1,98 \pm 0,82 | 7,12 \pm 2,96 | 0,0001 |

ГХ+СГ-: група хворих на гіпертонічну хворобу без субклінічного гіпотиреозу; **ГХ+СГ+**: група хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

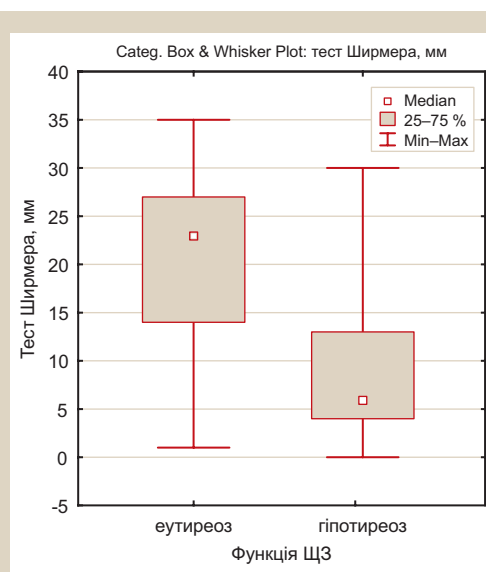


Рис. 3. Медіана, квартильні (25 % і 75 %), мінімальні й максимальні значення тесту Ширмера у хворих на ГХ без і з СГ. Код еутиреоз – група хворих на ГХ без СГ, код гіпотиреоз – група хворих на ГХ із супутнім СГ.

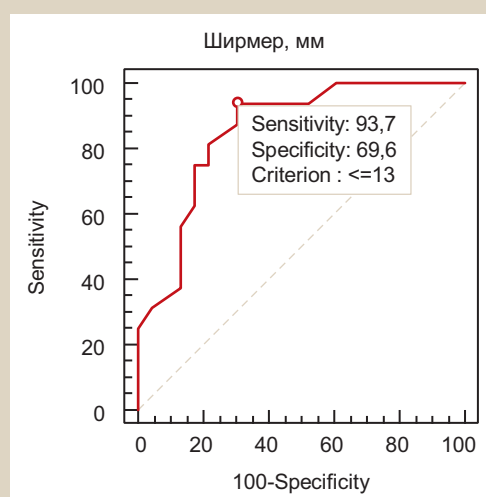


Рис. 4. Точка розподілу показника тесту Ширмера за даними ROC-аналізу.

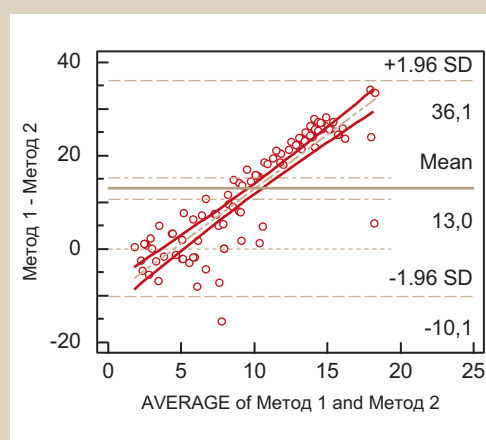


Рис. 5. Діаграма розсіювання, або графік Тюї різниці–середнє (Plot differences).

По осі X – середнє значення для двох методів в одному дослідженні, по Y – різниця значень в одному дослідженні; **додаткові дві лінії** на графіку відповідають середній різниці плюс/мінус 1,96* стандартного відхилення, що вказує на очікуваний розкид різниці значень двох вимірювань.

користується окулярами для читання за віком. На рис. 2 зафіксовано початок шостої хвилини тесту, паперова смужка не змінила кольору, помітно, що навіть частина смужки, що знаходилася за повікою, частково залишилася сухою (незабарвленою). Це один із прикладів розвитку синдрому «сухого ока» при тиропатіях. Можна припустити, при тяжкому гіпотиреозі слід очікувати більш виражені зміни слюзопродукції з появою маніфестної очної симптоматики. Це припущення підтверджується результатами досліджень Г. Я. Павловської та співавт. (2014), котрі обстежили 26 хворих із рівнем ТТГ понад 10 мкОДмл і сухим кератокон'юнктивітом I та II ступеня важкості. Усі хворі мали скарги різної інтенсивності, а середнє значення тесту Ширмера дорівнювало $16,0 \pm 0,1$ мм/5 хв при I стадії, $8,0 \pm 0,5$ мм/5 хв у хворих із II стадією. Важливо, що прояви захворювання були приблизно однаковими на обох очах [20].

Слід відзначити, що одним із критеріїв діагностики синдрому «сухого ока» під час офтальмологічного обстеження є значення тесту Ширмера менше ніж 10 мм [19]. У нашому дослідженні отримали граничне значення тесту Ширмера менше ніж 13 мм, але воно стосується хворих (переважно жінок) на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом виявили зниження показників слюзопродукції за даними тесту Ширмера.

2. Критерієм діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу слід вважати значення тесту Ширмера менше ніж 13 мм за 5 хвилин.

3. Дані порівняння двох методів діагностики за методом Бленда–Алтмана дають змогу використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) хворих на гіпотиреоз як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні та впровадженні методів скринінгового виявлення гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліппротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)» № держреєстрації 0117U006959 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Новиков Є. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Новиков Е. В., аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Novikov Ye. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 21.08.2018

Список літератури

- [1] Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медико-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3. – С. 5–14.
- [2] Mathers C.D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Medo – 2006. – Vol. 3(11). – e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
- [3] Global status report on noncommunicable diseases / World Health Organization. – 2014.
- [4] Квіташвілі О. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України / О. Квіташвілі. – К., 2015. – С. 460.
- [5] Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань [Електронний ресурс] / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – №2(2). – Режим доступу: <http://www.mif.ua.com/archive/article/6228>
- [6] Ford E.S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care / E.S. Ford, S. Capewell // Annu Rev Public Health. – 2011. – №32. – С. 5–22.
- [7] Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure / T.M. Frisoli, R.E. Schmieder, T. Grodzicki, F.H. Messerli // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – Issue 24. – P. 3081–3087.
- [8] Городинська О.Ю. Прогностична характеристика поширення гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту / О.Ю. Городинська, Л.Є. Бобирьова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №2. – С. 44–49.
- [9] Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002) / Y. Aoki, R.M. Belin, R. Clickner et al. // Thyroid. – 2007. – Vol. 17. – P. 1211–1223.
- [10] Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. – Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
- [11] Заремба Є.Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? / Є.Х. Заремба, І.С. Шатинська-Мицик // Мистецтво лікування. – 2010. – №2. – С. 52–55.
- [12] Кононенко А.Г. Зміни показників обміну речовин при експериментальному гіпотиреозі / А.Г. Кононенко, В.Г. Кравченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №2. – С. 174.
- [13] Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы / В.Г. Каджарян, А.В. Мельник, П.П. Бидзляя, О.О. Соловйок // Запорізький медичний журнал. – 2014. – №1. – С. 20–22.
- [14] Подзолков А.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высококоронарный уровень ТТГ / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5. – №2. – С. 4–16.
- [15] Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? / J. Malyszko, J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec // J. RenNutr. – 2007. – Vol. 17(1). – P. 30–37.
- [16] Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой нефзактивностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Е.П. Морозова та ін. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – №2. – С. 55–62.
- [17] Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / A. Svare, T. I. Nilsen, T. Bjoro, et al. // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 74(6). – P. 769–775.
- [18] Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози [Електронний ресурс] / А.О. Логвиненко, О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, та ін. // Eurolab. – 2009. – Режим доступу: <https://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44670/>.
- [19] Коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с патологией щитовидной железы / Л.В. Дравица, Ф.И. Бирюков, Н.М. Самохвалова та ін. // Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (м. Одеса, 21–23 травня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 10.
- [20] Сухий кератокон'юнктивіт у хворих з гіпотиреозом / Г.Я. Павловська, О.Б. Павлів, М.І. Павловський, С.Я. Патер // Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (м. Одеса, 21–23 травня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 31.
- [21] Shashikala P. Prevalence of dry eye in hypothyroidism / P. Shashikala, Rupakala, Sindhu // International Journal of Clinical Cases and Investigations. – 2013. – Vol. 5(1). – P. 46–51.
- [22] Isabela M.B. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management / M.B. Isabela, D.O. Rodrigo, A.L. Paulo. // Clin Interv Aging. – 2012. – №7. – С. 97–111.

- [23] Influence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor β -1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology / A.C. Dias, C.M. Modulo, A.G. Jorge, et al. // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48. – P. 3038–4108.
- [24] Дрожжина Г.І. Кон'юнктивіт / Г.І. Дрожжина. – Одеса : Астропринт, 2011. – 86 с.
- [25] Петруня А.М. Вплив тіолових препаратів (ацетилцистеїна та вітаїодурола) на систему глутатіона в роївці при кератиті в поєднанні з кон'юнктивітом / А.М. Петруня, Е.А. Мухам // *Український медичний альманах*. – 2012. – №15. – С. 133–137.
- [26] Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism / Z. Gatziofufas, G.D. Panos, E. Brugnolli, F. Hafezi // *J Refract Surg.* – 2014. – №30. – P. 78–79.
- [27] Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats / A. Micali, A. Pisani, D. Puzzolo, et al. // *Ophthalmic Res.* – 2011. – Vol. 45. – Issue 2. – P. 102–112.
- [28] Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism / S. Mohanty, W. Amruthlal, G.C. Reddy, et al. // *Indian J Clin Biochem.* – 2008. – Vol. 23. – P. 279.
- [29] Ozturk B.T. Ocular changes in primary hyperthyroidism / B.T. Ozturk, H. Kerimoglu, O. Dikbas // *BMC Reseach Notes*. – 2010. – №3. – P. 266–271.
- [30] Petruela M. Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. Antioxidant Enzymes / M. Petruela, A. Muresan, I. Dimcea // *licensee InTech*. – 2012. – Chapter 8. – P. 197–236.
- [31] Plummer C.E. Ocular manifestations of endocrine disease / C.E. Plummer, A. Specht, K. Gelatt // *Compend Contin Educ.* – 2007. – Vol. 29. – Issue 12. – P. 733–743.
- [32] Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression / N. Castro, V. Scafidi, R. Lo Baido et al. // *J. Endocrinol. Investig.* – 1994. – Vol. 17. – C. 641–646.
- [33] Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism / G.J. Kahaly // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10. – Issue 8. – P. 665–679.
- [34] Risk factors for cardio vascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer, L. Lavie // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – Issue 5. P. 421–425.
- [35] Cushing G.W. Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making / G.W. Cushing // *Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making*. – 1993. – Vol. 94. – Issue 1. – P. 95–97, 100–102, 106–107.
- [1] Kovalenko, V. M., & Dorohoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medyko-sotsialne znachennia ta stratehii rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social importance and strategiya of Cardiology in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 5–14. [in Ukrainian].
- [2] Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*, 3(11), e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [3] World Health Organization. (2014). Global status report on noncommunicable diseases.
- [4] Kvitashvili, O. (2015). *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2014 rik [Annual report on the state of health, sanitary and epidemiological situation and the results of the health system in Ukraine. 2014]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Horbas, I. M. (2008). Epidemiolohiia osnovnykh faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Epidemiology of the main risk factors for cardiovascular disease]. *Arterialna gipertenziya*, 2(2). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/6228> [in Ukrainian].
- [6] Ford, E. S., & Capewell, S. (2011). Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Ann. Rev. Public Health*, 32, 5–22. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101211.
- [7] Frisoli, T. M., Schmieder, R. E., Grodzicki, T., & Messerli, F. H. (2011). Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *European Heart Journal*, 32(24), 3081–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehr379.
- [8] Gorodinskaya, O., & Bobyrova, L. (2016). Prognostychna kharakterystyka poshyrennia hipotireozu v Poltavskii oblasti ta v Ukraini v tsislomu za umov yodnoho defitsytu [Prognostic characteristics of the prevalence of hypothyroidism in the Poltava region and in Ukraine under conditions of iodine deficiency]. *Mizhnarodnyi endykrinologichnyi zhurnal*, 2, 44–49. [in Ukrainian].
- [9] Aoki, Y., Belin, R. M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., & Mahafey, K. R. (2007). Serum TSH and Total T4 in the United States Population and Their Association With Participant Characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*, 17(12), 1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- [10] Pankiv, V. I. (2011). *Praktychna tyreidolohiia. [Practice tireoidology]*. Donetsk, Vydavets Zaslavskyyi. [in Ukrainian].
- [11] Zaremba, Ye. Kh., & Shatynska-Mytskyk, I. S. (2010). Subklinichnyi hipotireoz: laboratornyi fenomen chy krema nozolohiia? [Subclinical hypothyroidism: a laboratory phenomenon or a specific nosology?]. *Mystetstvo likuvannia*, 2, 52–55. [in Ukrainian].
- [12] Kononenko, A. H., & Kravchenko, V. H. (2016). Zminy pokaznykiv obminu rehovyn pry eksperymentalnomu hipotireozii [Changes in metabolic rate in experimental hypothyroidism]. *Mizhnarodnyi endykrinologichnyi zhurnal*, 2, 174. [in Ukrainian].
- [13] Kadzharyan, V. G., Melnik, A. I., Bidzilya, P. P., & Solovyuk, S. A. (2014). Otsinka stanu lipidnoho obminu pid chas dysfunktsii shchytovidnoho zalozu [Assessment of the state of lipid exchange in thyroid dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, 1, 20–22. [in Ukrainian].
- [14] Podzolkov, A. V., & Fadeyev, V. V. (2009). Gipotireoz, subklinicheskij gipotireoz, vysokonormal'nyi uroven' TTG [Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level]. *Klinicheskaya i e'ksperimental'naya tireoidologiya*, 5(2), 4–16. [in Russian].
- [15] Malyszko, J., Malyszko, J., Pawlak, K., & Mysliwiec, M. (2007). Thyroid Function, Endothelium, and Inflammation in Hemodialyzed Patients: Possible Relations? *Journal Of Renal Nutrition*, 17(1), 30–37. doi: 10.1053/j.jrn.2006.07.003.
- [16] Nekrasova, T. A., Strongin, L. G., Morozova, E. P., Durigina, E. M., & Kasakova, L. V. (2015). Modificiruyushchee vliyaniye subklinicheskogo gipotireoza na techeniye arterial'noj gipertenzii vzaimosvyazi so skrytoj neeffektivnost'yu lecheniya sutochnym profilem arterial'nogo davleniya i sostoyaniem organov-mishenej. [Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status]. *Klinicheskaya i e'ksperimental'naya tireoidologiya*, 11(2), 55–62. [in Russian]. doi: 10.14341/ket2015255-62.
- [17] Svare, A., Nilsen, T. I., Bjørø, T., Asvold, B. O., & Langhammer, A. (2011). Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. *Clin. Endocrinol.*, 74(6), 769–775. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04009.x.
- [18] Lohvynenko, A. O., Mitchenko, O. I., Romanov, V. Yu., Iliushyna, H. Ya., Beliaeva, T. V., & Chulaievska, I. V. (2009). Osoblyvosti lipidnoho ta vuhlevodnoho obminu u khvorykh z metabolicchnym syndromom ta dysfunktsiieiu shchytovidnoho zalozu [Features of lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and dysfunction of the thyroid gland]. *EuroLab*. Retrieved from <https://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44670/> [in Ukrainian].
- [19] Dravica, L. V., Biryukov, F. I., Samokhvalova, N. M., et al. (2014). Korrekciya sindroma suchkogo glaza u pacientov s patolohiieiu shchytovidnoy zhelezy [Correction of the «dry eye» syndrome in patients with thyroid gland pathology]. Proceedings of the 13th Congress of Ophthalmologists of Ukraine. (P. 10). Odessa. [in Russian].
- [20] Pavlovska, H. Ya., Pavliv, O. B., Pavlovskyy, M. I., & Pater, S. Ya. (2014). Sukhyy keratokoniunktivyt u khvorykh z hipotireozom [Dry keratoconjunctivitis in patients with hypothyroidism]. Proceedings of the 13th Congress of Ophthalmologists of Ukraine. (P. 34). Odessa. [in Ukrainian].
- [21] Shashikala, P. (2013). Prevalence of dry eye in hypothyroidism. *Int. J. Clin. Cases Investigations*, 5(1), 46–51.
- [22] Bensenor, I. M., Olmos, R. D., & Lotufo, P. A. (2012). Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 97–111. doi: 10.2147/CIA.S23966.
- [23] Dias, A. C., Modulo, C. M., Jorge, A. G., Braz, A. M., Jordao, A. A. Jr., & Filho, R. B., et al. (2007). Influence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor β -1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(7), 3038–4108. doi: 10.1167/iovs.06-1309.
- [24] Drozhzhyna, H. I. (2011). *Koniunktivity [Conjunctivitis]*. Odesa: Astroprint. [in Ukrainian].
- [25] Petrunia, A. M., Mukham, E. A. (2012). Vplyv tiolovykh preparativ (atsetylsysteina ta vitaiodurola) na systemu hliutatiuna v rohvitsi pry keratiti v poiednanni z koniunktivitom [Influence of thiol agents (acetylcysteine and vitadione) on the glutathione system in the cornea with keratitis in conjunction with conjunctivitis]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15, 133–137. [in Ukrainian].
- [26] Gatziofufas, Z., Panos, G., Brugnolli, E., & Hafezi, F. (2014). Corneal Topographical and Biomechanical Variations Associated With Hypothyroidism. *Journal of Refractive Surgery*, 30(2), 78–79. doi: 10.3928/1081597x-20140120-01.
- [27] Micali, A., Pisani, A., Puzzolo, D., Spinella, R., Roszkowska, A., & Aragona, P. (2011). Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats. *Ophthalmic Res.*, 45(2), 102–112. doi: 10.1159/000317065.
- [28] Mohanty, S., Amruthlal, W., Reddy, G., Kusumanjali, G., Kanagasabapathy, A., & Rao, P. (2008). Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism. *Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, 23(3), 279–282. doi: 10.1007/s12291-008-0062-y.
- [29] Ozturk, B., Kerimoglu, H., Dikbas, O., Pekel, H., & Gonen, M. (2009). Ocular changes in primary hypothyroidism. *BMC Research Notes*, 2(1), 266. doi: 10.1186/1756-0500-2-266.
- [30] Petruela, M., Muresan, A., & Dimcea, I. (2012). Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. Antioxidant Enzymes. *licensee InTech*, 8, 197–236. <http://dx.doi.org/10.5772/51018>.
- [31] Plummer, C. E., Specht, A., & Gelatt, K. (2007). Ocular manifestations of endocrine disease. *Compend Contin Educ.*, 29(12), 733–743.
- [32] Castro, N., Scafidi, V., Lo Baido, R., Nastro, L., Abbate, G., Cuffaro, M. P., et al. (1994). Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression. *J. Endocrinol. Investig.*, 17, 641–646. doi: 10.1007/BF03349679.
- [33] Kahaly, G. (2000). Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 10(8), 665–679. doi: 10.1089/10507250050137743.
- [34] Luboshitzky, R., Aviv, A., Herer, P., & Lavie, L. (2002). Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 12(5), 421–425. doi: 10.1089/105072502760043512.
- [35] Cushing, G. W. (1993). Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making. *Postgrad Med.*, 94(1), 95–97, 100–102, 106–107. doi: 10.1080/00325481.1993.11945681.