

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.М. Орлова, Т.И. Родионова

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России
E-mail: badakmm84@mail.ru

BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION AT HYPOTHYROIDISM (REVIEW)

M.M. Orlova, T.I. Rodionova

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky

В обзоре представлены современные сведения о влиянии гипотиреоза на функциональное состояние почек. Почечные дисфункции при манифестном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуются снижением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и уменьшением скорости клубочковой фильтрации и экскреции мочевой кислоты, повышением внутриклубочкового давления и увеличением концентрации β_2 -микроглобулина крови. Согласно данным проведенных исследований, установлено, что при гипотиреозе создаются условия, способствующие повышению продукции цитокинов, что позволяет предположить возможную роль воспаления в формировании почечной дисфункции при гипотиреозе.

Ключевые слова: гипотиреоз, функция почек, гиперлипидемия, хемокины.

This review presents the modern data concerning the influence of hypothyroidism on functional state of kidneys. The renal dysfunction in decompensation of hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by the decreased natrium reabsorption in proximal tubules and uric acid excretion, increased intraglomerular pressure and β_2 -microglobuline concentration. Some studies reveal that conditions for increase of cytokine production are created; it also helps to expect the possible role of inflammation in renal dysfunction formation at hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, renal function, hyperlipidemia, chemokines.

В последние годы наметилась явная тенденция к увеличению частоты заболеваний щитовидной железы, которые занимают одну из ведущих позиций в клинической эндокринологии. По данным проведенных эпидемиологических исследований, распространенность клинически выраженного гипотиреоза в общей популяции составляет порядка 2% [3, 8, 12], а среди пациентов с хроническим заболеванием почек (без необходимости в заместительной почечной терапии) этот показатель достигает 18–20%. Распространенность гипотиреоза увеличивается по мере нарастания степени тяжести нарушения почечной функции [2]. Дефицит тиреоидных гормонов вызывает значительные изменения почечной функции, которые проявляются снижением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, нарушением концентрации функции дистальных канальцев, уменьшением экскреции мочевой кислоты, снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [10, 13, 26, 28, 35]. В настоящее время сведения о характере и механизмах возникновения почечных дисфункций, их клинической значимости у больных гипотиреозом недостаточны и противоречивы. Кроме того, неизвестна роль иммунорегуляторных цитокинов в формировании и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с манифестным гипотиреозом. Цель обзора: дать современное представление о маркерах почечной дисфункции у больных с манифестным гипотиреозом.

Особенности почечной функции в условиях дефици-

та тиреоидных гормонов. По мнению ряда авторов, у больных с гипотиреозом существует так называемая гипотиреоидная тубулопатия, характеризующаяся нарушением осморегулирующей и кислотовыделительной функции почек [2, 4]. Сообщается о снижении почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, экскреции титруемых кислот и аммония, аммонийного коэффициента [5]. Однако обратимость данных нарушений на фоне заместительной терапии оказалась неполной. Так, в фазе клинического эутиреоза отмечена нормализация экскреции титруемых кислот и ацидификации мочи, в то время как сниженная экскреция аммония и аммонийного коэффициента сохранились [2, 4, 5].

По данным исследования А.В. Николаевой и соавт. (2000), у пациентов с манифестным гипотиреозом выявлено значительное сокращение функционального почечного резерва (ФПР) [5]. По мнению исследователей, снижение ФПР является клиническим маркером гиперфильтрации и позволяет предположить формирование гломерулопатии, связанной, вероятно, с физико-химическими процессами в эндотелии почечных клубочков [5]. Следует отметить, что при заболеваниях почек канальцевая реабсорбция уменьшается позже, чем клубочковая фильтрация, поэтому у пациентов с манифестным гипотиреозом (МГ) не наблюдается снижения канальцевой реабсорбции [28, 34]. Почечная функция на фоне гипотиреоза ухудшается вторично, вовлекая гетерогенные механизмы, среди которых доминируют гемодинамические на-

рушения: отрицательный инотропный эффект на сердце, уменьшение объема циркулирующей крови, повышение общего периферического сопротивления сосудов, сопровождающегося почечной вазоконстрикцией [15, 27, 36].

У больных гипотиреозом обнаружено изменение структуры биологических ритмов экскреторной функции почек. Сообщается о возникновении новых акрофаз суточного ритма диуреза, экскреции натрия, калия, креатинина с уменьшением их амплитуды, что свидетельствует о его инверсии [6]. Кроме того, наблюдается повышение секреции вазопрессина днем и, вероятно, компенсаторное уменьшение ночью, в то время как у здоровых лиц секреция вазопрессина выше ночью. Эти изменения сопровождаются соответствующими изменениями активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в функции клубочко-тубулярной системы и перераспределением кровотока в отдельных нефронах [2, 29]. В исследованиях C.W. Park, Y.S. Shin et al. (2001) было установлено, что лечение больных с первичным гипотиреозом тироксином вызывает повышенную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы из-за уменьшения эффективного объема плазмы [32]. При этом снижалась способность к задержке натрия в условиях его ограниченного поступления в организм, что сопровождалось ухудшением концентрационной функции почек и максимального разведения мочи [32, 35].

По данным некоторых исследователей, при оценке состояния канальцевого транспорта выявлено значительное повреждающее действие мочевой кислоты на почки [2, 4]. У 30% пациентов с декомпенсированным гипотиреозом обнаружена гиперурикемия, при этом средние значения концентрации мочевой кислоты достоверно превышали таковые у здоровых лиц и у пациентов с компенсацией заболевания. Процессы канальцевого транспорта мочевой кислоты восстанавливались при достижении состояния эутиреоза [4]. Показано, что снижение клиренса мочевой кислоты связано с дефицитом тиреоидных гормонов, а также со снижением активности гормонозависимых ферментов, приводящих к нарушению канальцевой секреции мочевой кислоты в среднем отделе проксимального канальца нефрона. Кроме того, у больных гипотиреозом с гиперурикемией наблюдаются более выраженные липидные и микроциркуляторные нарушения, снижение почечного транспорта мочевой кислоты, что подтверждает повреждающее влияние мочевой кислоты на почки [2, 4, 5].

Большинство исследователей отмечают повышение уровня креатинина сыворотки крови у пациентов с МГ [16, 29, 30]. Однако, согласно результатам D.L. Panciera, H.P. Lefebvre et al. (2009), изучавших влияние экспериментального гипотиреоза на уровень креатинина сыворотки крови у собак, существенного отличия между уровнем креатинина сыворотки крови у животных с гипотиреозом по сравнению с группой контроля обнаружено не было [31].

В литературе неоднократно описывались случаи нарушения функции почек вследствие гипотиреоза, которые на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами оказались практически полностью обратимы [13,

29]. Однако большинство данных, где описывается гипотиреоз в комбинации с нарушением почечной функции, касается пациентов с ухудшением уже имеющегося заболевания почек другой этиологии [2, 5].

Первичный гипотиреоз и нарушение клубочковой фильтрации. При первичном гипотиреозе отмечено нарушение клубочковой фильтрации, которое на фоне заместительной гормональной терапии является обратимым примерно в 55% случаев [34]. В исследовании B.O. Asvold, T. Bjoro et al. (2011), включавшем 29480 пациентов старше 40 лет, не имевших в анамнезе тиреоидной патологии, выявлено снижение функции щитовидной железы, значимо ассоциированное со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [10].

В литературе приводятся многочисленные описания клинических случаев, подтверждающих частую связь между манифестным гипотиреозом и снижением скорости клубочковой фильтрации как у лиц с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП), так и при сохраненной функции почек. ХБП может вызвать отклонения в суточном цикле секреции тиреотропного гормона (ТТГ), снижение периферической конверсии тироксина (T_4) и почечной секреции йода с пролонгацией эффекта Вольфа-Чайкова. В серии работ сообщается об обратимом снижении СКФ и повышении уровня креатинина сыворотки крови у взрослых пациентов с ХБП в сочетании с первичным гипотиреозом [13, 16, 28, 34] или перенесших тиреоидэктомию [17], которые имели тенденцию к восстановлению к 6–24-й неделе после гормональной коррекции гипотиреоза.

В исследовании R. Merla et al. (2010) оценивалась функция почек у 75 пациентов в возрасте старше 18 лет, страдавших гипотиреозом и сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка <40%) [27]. При этом у 45 пациентов установлена нормальная функция щитовидной железы (уровень ТТГ составил 0,35–5,5 мЕд/л), а у 30 человек выявлен гипотиреоз. Из этих последних 17 больным назначалась заместительная терапия L-тироксином, 13 пациентов лечение тиреоидными препаратами не получали. В обеих подгруппах – с управляемым гипотиреозом и у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы – СКФ значимо на различалась и составляла $66,89 \pm 24,18$ и $75,45 \pm 31,48$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,131$). У больных с неконтролируемым гипотиреозом СКФ была значительно ниже ($60,2 \pm 17,4$ мл/мин/1,73 м²), чем у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы ($p=0,015$).

Гистологические изменения в почках у пациентов с МГ характеризуются утолщением базальной мембраны клубочков и канальцев, расширением мезангиального матрикса, наличием включений эпителиальных и интерстициальных клеток [30]. Сообщается, что эти изменения могут быть как обратимыми на фоне лечения, так и необратимыми [33].

Некоторые исследователи указывают на взаимосвязь между раком щитовидной железы и опухолями почек, имея в виду высокую частоту сочетанной встречаемости онкологического процесса в этих органах [16]. Наконец, некоторые исследователи предполагают, что тиреоидные гормоны, особенно трийодтиронин, можно рассматри-

вать как маркер выживаемости больных с заболеваниями почек [2, 14].

Роль некоторых цитокинов в патогенезе манифестного гипотиреоза. В патогенезе хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) участвуют и клеточный, и гуморальный компоненты иммунного ответа. В литературе описаны значительные изменения концентрации некоторых цитокинов при ХАИТ [7, 22, 24, 25]. Важным классом провоспалительных цитокинов являются хемокины (хемотаксические цитокины). Хемокины представляют собой растворимые низкомолекулярные гормоноподобные иммуномодуляторы, контролирующие миграцию различных видов лейкоцитов из кровяного русла в ткани, очаги воспаления и аутоиммунного процесса. Источником этих небольших белков служат эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, нейтрофилы и моноциты. Хемокин CCL5 (второе название RANTES – Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted/Регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток) принадлежит к b-семейству CC-хемокинов, является хемоаттрактантом, регулирует активность и секрецию Т-лимфоцитов. RANTES – неотъемлемый модулятор иммунологических реакций при ХАИТ, участвует в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и эозинофильных гранулоцитов в тканях щитовидной железы [22]. Имеются публикации о повышении уровня RANTES в сыворотке крови и моче при хроническом аутоиммунном тиреоидите, когда в условиях оксидативного стресса и влияния других факторов происходит нарушение фильтрационной способности почек, возникает микроальбуминурия [21]. Одновременно с этим происходит повышение плотности рецепторов хемокинов, а затем и продукция самих хемокинов, в том числе и RANTES, в почечных канальцах и мезенхимальных элементах почек. В результате повышения продукции хемокинов в воспаленные участки почек мигрирует большое количество лейкоцитов, преимущественно моноцитов/макрофагов, которые секретируют ряд провоспалительных цитокинов, вызывающих деструкцию клеток канальцев и окружающих их соединительнотканых элементов, приводя к склерозу гломерул и фиброзу интерстициальной ткани [7, 20]. Исследование мочевой экскреции RANTES может иметь диагностическую значимость для оценки выраженности почечных изменений при манифестном гипотиреозе аутоиммунной этиологии.

Представляет интерес участие хемоаттрактивного белка-1 моноцитов (MCP-1) в формировании почечной дисфункции при гипотиреозе [18, 24, 25]. Как показали исследования А. Antonelli, М. Rotondi et al. (2005), содержание MCP-1 в сыворотке крови статистически значимо повышается у больных с ХАИТ [9]. В почках MCP-1 вырабатывается тубулоэпителиальными клетками не только в ответ на протеинурию, но и на провоспалительные цитокины, в частности, интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). MCP-1 активирует цистеин-цистеин-хемокиновые рецепторы подоцитов (CCR-2), стимулируя их подвижность, в результате чего повышается проницаемость гломерулярного барьера для альбумина [25]. Интерлейкин-8 (ИЛ-8) или хемокин CXCL8 – один из основных провоспалительных хемокинов, обра-

зуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. ИЛ-8 появляется в местах воспаления после ИЛ-1 β и ФНО- α , усиливая альбуминурию [9]. При этом у пациентов с МГ отмечается умеренное повышение уровня противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10), который подавляет продукцию ФНО- α Т-хелперами I типа, тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β и ИЛ-6 [11, 19, 23]. Как сообщается в некоторых исследованиях, для больных ХАИТ характерно развитие дисбаланса цитокинов с перераспределением в сторону Th2-хелперной активности, который проявляется увеличением содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [7, 9, 20].

Таким образом, при манифестном гипотиреозе функциональное состояние почек характеризуется целым рядом особенностей, включая снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и реабсорбции натрия в проксимальных канальцах; гипонатриемию; нарушение концентрационной способности дистальных канальцев; снижение экскреции мочевой кислоты и гиперурикемию; гипотиреозонизм; снижение экскреции аммония и аммонийного коэффициента; альбуминурию; увеличение концентрации β_2 -микроглобулина, а также повышение мочевой экскреции цитокинов RANTES и MCP-1. Столь тесная взаимосвязь функциональных состояний между этими органами позволяет, по нашему мнению, рекомендовать исследование функции щитовидной железы как одного из ранних этапов диагностического процесса у пациентов с нарушением деятельности почек неясной этиологии, рассматривая манифестный гипотиреоз как одну из возможных его причин.

Литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 528 с.
2. Данн М.Д. Почечная эндокринология. – М.: Медицина, 1987. – С. 107–110.
3. Дедов И.И., Герасимов Г.А. Классификация заболеваний щитовидной железы // Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – С. 265–269.
4. Захаренко Р.В. Функциональное состояние почек у больных гипотиреозом (клинико-лабораторные исследования): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1992. – 21 с.
5. Николаева А.В., Пименов Л.Т. Сравнительная характеристика клинко-функционального состояния почек у больных с декомпенсированным гипотиреозом и его сочетании с хроническим пиелонефритом // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 61–64.
6. Пишак В.П., Кривич Н.В. Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – № 6. – С. 684–687.
7. Цыбиков Н.Н., Зуева А.А., Жигжитова Е.Б. и др. Содержание провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и аутоантител к ним при аутоиммунном тиреоидите // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 17–19.
8. Шилина М.М., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. и др. Частота и структура заболеваний щитовидной железы среди населения разных геохимических районов Новосибирской обла-

- сти // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2008. – Т. 23, № 1, вып. 2. – С. 55–59.
9. Antonelli A., Rotondi M., Fallahi P. et al. Increase of interferon- γ -inducible α -chemokine CXCL10 but not β chemokine CCL2 serum level in chronic autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 171–177.
 10. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 101–105.
 11. Boelen A., Ptevoet-Ter Schiphorst M.C., Wiersinga W.M. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3-triiodothyronine in nonthyroidal illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 1695–1699.
 12. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G. et al. Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Inter. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.
 13. Connor A., Taylor J.E. Renal impairment resulting from hypothyroidism // *NDT Plus.* – 2008. – Vol. 1(6). – P. 440–441.
 14. Chopra I.J., Solomon D.H., Chopra U. et al. Pathways of metabolism of thyroid hormones // *Recent Prog. Horm. Res.* – 1978. – Vol. 34. – P. 521–567.
 15. Diekman M. J., Harms M.P., Endert E. et al. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 144. – P. 339–343.
 16. Hollander J.G., Den, Wulkan R.W., Mantel M.J. et al. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function // *Clin Endocrinol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 423–427.
 17. Iglesias P., Diez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160 (4). – P. 503–515.
 18. Garcia-Lopez M.A., Sancho D., Sanchez-Madrid F. et al. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3+ lymphocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5008–5016.
 19. Gauldie J., Richards C., Baumann H. IL-6 and the acute phase reaction // *Res. Immunol.* – 1992. – Vol. 143. – P. 755–759.
 20. Goulvestre C., Batteux F., Charreire J. Chemokines modulate experimental autoimmune thyroiditis through attraction of autoreactive of regulatory T cells // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32. – P. 3435–3442.
 21. Kao M.P.C., Ang D.S.C., Pall A. et al. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options // *J. Human Hyperten.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1–8.
 22. Kemp E.H., Metcalfe R.A., Smith K.A. et al. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease // *Clin. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 59 (2). – P. 207–213.
 23. Kishimoto T., Akira S., Narazaki M. et al. Interleukin-6 family of cytokines and gp130 // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 1243–1254.
 24. Kokkotou E., Marafelia P., Mantzos E.I. et al. Serum monocyte chemoattractant protein-1 is increased in chronic autoimmune thyroiditis // *Metabolism.* – 2002. – Vol. 51. – P. 1489–1493.
 25. Lee E.U., Chung C.H., Khoury C.C. et al. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF- β , increases podocyte motility and albumin permeability // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 297 (1). – P. 85–94.
 26. Marcos-Morales M., Purchio Brucoli H.C., Malnic G. et al. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification // *Mol. Cell. Biochem.* – 1996. – Vol. 154(1). – P. 17–21.
 27. Merla R., Martinez J.D., Martinez M.A. et al. Hypothyroidism and renal function in patients with systolic heart failure // *Tex. Heart Inst. J.* – 2010. – Vol. 37 (1). – P. 66–69.
 28. Montenegro J., Gonzalez O., Saracho R. et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1996. – Vol. 27 (2). – P. 195–198.
 29. Nakahama H., Sakaguchi K., Horita Y. et al. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients // *Nephron.* – 2001. – Vol. 88. – P. 264–267.
 30. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // *Thyroid International.* – 1996. – Vol. 3. – P. 13–15.
 31. Panciera D.L., Lefebvre H.P. Effect of experimental hypothyroidism on glomerular filtration rate and plasma cretonne concentration in dogs // *J. Vet. Int. Med.* – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 1045–1050.
 32. Park C.W., Shin Y.S., Ahn S.J. et al. Thyroxine treatment induced upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1799–1803.
 33. Salomon M.I., DiScala V., Grishman E. et al. Renal lesions in hypothyroidism: a study based on kidney biopsies // *Metabolism.* – 1967. – Vol. 16. – P. 846–852.
 34. Stoyanov P., Navarro J.A.M., Herrero E.M. et al. Decrease in renal function associated with hypothyroidism // *Nefrologia.* – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 378–380.
 35. Vaalmonde C.A., Sebastianelli M.J., Vaalmonde L.S. Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man // *J. Lab. Clin. Med.* – 1975. – Vol. 85. – P. 451–466.
 36. Villabona C., Sahun M., Roca M. et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 318 (4). – P. 277–280.

Поступила 09.06.2011