

3. Мельниченко Г.А. Современное лечение заболеваний щитовидной железы // Лекции для практикующих врачей. Диагностика и лечение в терапевтической клинике. – М.: Здоровье человека, 2006. – С.93-102.

4. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса // Рус. мед. журн. – 2005. – № 6. – С. 253-256.

МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

© Орлова М.М.^{*}, Родионова Т.И.[♦]

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов

Гипотиреоз – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, достигающее в популяции 2-8 % [1-2]. Недавние эпидемиологические исследования показали, что среди пациентов с нарушением функции почек манифестный гипотиреоз встречается у 18-20 % пациентов (без необходимости в заместительной почечной терапии) и распространенность гипотиреоза увеличивается по мере нарастания степени тяжести нарушения почечной функции [10-11, 14]. В настоящее время отсутствует единая позиция в отношении степени выраженности и обратимости изменений функции почек на фоне гипотиреоза [13]. Комплекс нарушений, характеризующих почечную дисфункцию при гипотиреозе, может быть представлен следующими изменениями: снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, снижение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, гипонатриемия, нарушение концентрационной функции дистальных канальцев, снижением экскреции мочевой кислоты, гиперурикемия, метаболический ацидоз, гипоальдостеронизм, снижение экскреции аммония и аммонийного коэффициента [5, 7-9]. Представляет интерес участие воспалительных клеток, их миграция и активация в формировании почечной дисфункции при гипотиреозе.

Хемокины представляют собой медиаторы межклеточного взаимодействия. В обычных условиях продукция цитокинов большинством клеток незначительна, но она может резко возрасть в ответ на действие агентов воспаления, микробных токсинов, продуктов активированных лимфоцитов и комплемента [3, 12]. В экспериментах установлено, что почечную

^{*} Аспирант кафедры Эндокринологии.

[♦] Заведующий кафедрой Эндокринологии, доктор медицинских наук, профессор.

экспрессию хемокинов стимулирует высокий уровень глюкозы крови. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) также стимулируют продукцию, в частности, MCP-1 в мезангиоцитах. Это привлекает в мезангий моноциты, которые захватывают большое количество липопротеинов и превращаются в пенистые клетки. Кроме того, MCP-1 способен стимулировать продукцию ICAM-1 и IL-6 клетками эпителия канальцев, индуцируя тем самым воспалительный ответ и потенциально способствуя развитию тубулоинтерстициального склероза. Моноциты и макрофаги также способны вырабатывать MCP-1 [6]. Изменения продукции хемокинов этими клетками в почках при гипотиреозе не изучены. Однако, хорошо известно, что при манифестном гипотиреозе наблюдаются нарушения липидного обмена: повышенный уровень общего холестерина и ЛПНП. Следовательно, при гипотиреозе создаются условия, способствующие повышению продукции цитокинов в почках, что позволяет предположить возможную роль воспаления в формировании почечной дисфункции при гипотиреозе. Таким образом, представляет интерес определение значимости исследования мочевой экскреции провоспалительных цитокинов MCP-1 и RANTES в качестве диагностических маркеров хронического низкоинтенсивного воспаления в почках при гипотиреозе [6].

Материал и методы

В соответствии с поставленными в работе задачами в исследование были включены 16 пациентов с впервые выявленным манифестным первичным гипотиреозом и с декомпенсированным первичным гипотиреозом на фоне назначенного лечения L-тироксин, имеющих минимум два повторно зафиксированных с интервалом в 3 месяца результата ТТГ выше 4 мМЕ/л и Т4 св ниже 11 пмоль/л. Критериями включения в исследование являлись: впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз (уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/мл при fT4 < 11 пмоль/л); возраст пациентов до 50 лет; добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие анамнеза острого или преходящего нарушения мозгового кровообращения; ИБС; артериальная гипертензия 2, 3 стадии; хронические заболевания почек; онкологические заболевания; хронические заболевания печени (уровень АЛТ, АСТ, креатинкиназы более трех норм); системные заболевания соединительной ткани; острое воспалительное и обострение хронического воспалительного заболевания; беременность; хронические заболевания с аллергическим компонентом генеза (бронхиальная астма и пр.); другие эндокринные заболевания. Контрольную группу составили 12 сопоставимых по основным признакам лиц без признаков тиреоидной патологии. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины гипотиреоза

и подтверждался на основании гормонального метода обследования. Основные характеристики обследованных пациентов приведены в табл. 1; группы значимо различались лишь по уровню ТТГ, fT3, fT4.

Исследование концентрации хемокинов в моче проводили методом ИФА, для определения MCP-1 использовали набор фирмы «Bender Med-Systems» (Австрия), RANTES – «Biosource» (Бельгия). Определение размеров, объема и структуры щитовидной железы проведено на основании ультразвукового исследования на аппарате Aloka-4000 с использованием линейного датчика с частотой 7 МГц. Уровень холестерина определяли на фотометре Stat-Fax-1904 (USA); уровень ЛПНП рассчитывали на формуле Фридвальда.

Статистический анализ данных проводили в пакете прикладных программ Statistika 6.0. Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Колмогорова-Смирнова, при сравнении двух зависимых групп – критерий Вилкоксона для парных сравнений. Для анализа связи 2 признаков применяли метод Спирмена. Уровень значимости различий (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0.05. Наличие связей и силу между исследуемыми величинами изучали с применением коэффициента корреляции Пирсона (r). Данные представлены в виде Me (SD) (медиана и среднее квадратическое отклонение) и $M \pm SD$ (среднее и среднее квадратическое отклонение) для нормально распределенных признаков.

Таблица 1

Основные характеристики обследованных пациентов

Признак	Группа Г, n = 16	Контрольная группа, n = 12	p
Возраст, лет	47,8 ± 7,4	45,9 ± 6,03	0,15
Систолическое АД, мм.рт.ст.	127 (15,3)	124 (10,2)	> 0,1
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	83 (11,4)	81 (11,8)	> 0,1
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 1,6	27,1 ± 1,9	0,28
ТТГ, мкМЕ/мл	5,8 (3,5)	1,6 (1,2)	< 0,001
fT4, нмоль/л	8,3 (3,3)	16,8 (0,2)	< 0,001
fT3, нмоль/л	2,03 (0,8)	5,14 (0,36)	< 0,001
ХС, ммоль/л	6,62 (1,3)	4,74 (0,6)	< 0,025
ЛПНП, ммоль/л	4,24 (1,09)	3,0 (0,46)	< 0,05

Результаты и обсуждение

В качестве диагностических маркеров хронического низкоинтенсивного воспаления в почках при гипотиреозе была исследована мочевая экскреция следующих провоспалительных цитокинов:

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, является моноцит-специфическим хемоаттрактантом, взаимодействует и с Т-лимфоци-

тами и NK клетками. В основном MCP-1 экспрессируется макрофагами в ответ на широкий спектр цитокинов, таких как IL-6, TNF-а и IL-1b. Из-за направленной клеточной специфичности MCP-1 играет патогенную роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток.

RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, состоит в группе цитокинов, которые ответственны за хемотаксис Т и В лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. RANTES – мощный химический агент, потенциально участвующий в развитии ряда воспалительных заболеваний, воздействуя на лейкоциты через специфические рецепторы, и способствуя созреванию и миграции лейкоцитов. Доказано, что хемокины класса C-C способствуют активации основных эффекторных клеток аллергического воспаления.

Данные мочевой экскреции цитокинов представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели уровня мочевой экскреции цитокинов
здоровых людей и у больных гипотиреозом**

Параметр, пг/мкмоль креатинина	Контингент		p
	здоровые n = 12	больные гипотиреозом n = 16	
MCP-1	4,9 (9,6)	14,2 (11,2)	< 0,05
RANTES	0 (0,04)	0,03 (0,07)	< 0,05

Оценивая уровень мочевой экскреции MCP-1 у больных гипотиреозом, выявлено его увеличение в среднем в 3,1 раза по сравнению с показателями у здоровых людей: 1326 (12,2) против 428 (10,6). Экскреция RANTES у пациентов с гипотиреозом варьировала от крайне низких значений, не превышающих порога чувствительности метода, до 184,3 пг/мл (медиана 96,4). Выявлены взаимосвязи между уровнем липидов и мочевой экскреции хемокинов. В частности, обнаружена прямая корреляционная зависимость между экскрецией MCP-1 и уровнем ЛПНП ($r = 0,35$, $p = 0,025$). Повышение уровня экскреции MCP-1 потенциально свидетельствует о повышенной его продукции мезангиоцитами.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить дополнительные факты и значение нарушений в системе цитокинов при гипотиреозе.

* * *

1. В группе пациентов с гипотиреозом по сравнению с группой контроля выявлены статистически значимо большие уровни мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (MCP-1 и RANTES). Вероятно также влияние гиперлипидемии на повышение мочевой экскреции MCP-1, по-

скольку в группе больных гипотиреозом выявлена прямая корреляционная зависимость между экскрецией МСР-1 и уровнем ЛПНП.

2. Повышение уровня хемокинов в условиях гиперлипидемии дает основания думать о потенциальном наличии хронического низкоинтенсивного воспаления в почках у больных гипотиреозом.

Список литературы:

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 528 с.
2. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
3. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Браверманна. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
4. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. III-IV. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
5. Захаренко Р.В. Функциональное состояние почек у больных гипотиреозом (клинико-лабораторные исследования): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1992. – 21 с.
6. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское Информационное агенство», 2009. – 482 с.
7. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism / C. Villabona, M. Sahun., M. Roca, J. Mora, N. Gomez, J.M. Gomez, R. Puchal, J. Soler // Am. J. Med. Sci. – 1999. – Vol. 318 (4). – P. 277-280.
8. Changes in renal function in primary hypothyroidism / J. Montenegro, O. Gonzalez, R. Saracho, R. Aguirre, I. Martinez // Am. J. Kidney. Dis. – 1996. – Vol. 27 (2). – P. 195-198.
9. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function / J.G. Den Hollander, R.W. Wulkan, M.J. Mantel, A. Berghout // Clin Endocrinol – 2005. – Vol. 62. – P. 423-427.
10. Decrease in renal function associated with hypothyroidism / Petkov Stoyanov, J.A. Martín Navarro, E. Mérida Herrero, M.J. Gutiérrez Sánchez // Nefrologia. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 378-380.
11. Duntas L., Mantzou E., Koutras D. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 1003-1007.
12. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho. Byori. – 1999. – Vol. 47. – P. 335-339.
13. Pathways of metabolism of thyroid hormones / I. J. Chopra, D.H. Solomon, U. Chopra et al. // Recent Prog. Horm. Res. – 1978. – Vol. 34. – P. 521-567.
14. Renal lesions in hypothyroidism: a study based on kidney biopsies / M.I. Salomon, V. DiScala et al. // Metabolism. – 1967. – № 16. – P. 846-852.