

© ИВЛИЕВА Е.С., ДОГАДИН С.А., ИВЛИЕВ С.В.

УДК 616.133.211:616.61-036.12

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е.С. Ивлиева, С.А. Догадин, С.В. Ивлиев

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; Эндокринологический центр КГБУЗ "Краевая клиническая больница", гл. врач – Заслуженный врач РФ Б.П. Маштаков.

***Резюме.** Обзор литературы посвящен современным взглядам на проблему диагностики заболеваний щитовидной железы и синдрома эутиреоидной патологии у больных с ХПН. Приведены данные разнонаправленных исследований тиреоидного статуса пациентов с терминальным поражением почек, получающих заместительную почечную терапию. Акцентировано внимание на сопряженности выявления маркеров нутритивной недостаточности, хронического неспецифического воспаления и низкого уровня тиреоидных гормонов. Обсуждается возможность использования «низкого ТЗ» как интегративного предиктора неблагоприятного течения заболевания у больных с ХПН.*

***Ключевые слова:** щитовидная железа, хроническая почечная недостаточность.*

Ивлиева Евгения Сергеевна – врач-эндокринолог МУЗ «Городская поликлиника №14», филиал 1; e-mail: eivlieva@yandex.ru.

Догадин Сергей Анатольевич – д.м.н, проф., КГБУЗ «Краевая клиническая больница», эндокринологический центр, заведующий; e-mail dogadin@online.ru, тел. (8391)2201508.

Ивлиев Сергей Викторович – к.м.н. каф. терапии ИПО КрасГМУ; тел 8(391)2235686.

Диагностика первичной патологии щитовидной железы (ЩЖ) у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в клинике обычно отходит на второй план или затруднена из-за того, что большинство клинических симптомов относят на счет проявления тяжелой почечной патологии [16].

Однако, при обследовании больных, получающих диализное лечение, с той или иной частотой выявляются морфофункциональные изменения в ЩЖ, нуждающиеся в специальной коррекции. S.Takeda с соавт. в японской популяции при обследовании пациентов на заместительной почечной терапии у 3,2% из них впервые выявили йодиндуцированный гипотиреоз. У этих больных снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) наблюдалось только на фоне исключения из диеты пищи, богатой йодом [38]. В исследовании С.С. Lin и соавт. частота встречаемости узлового зоба у больных ХПН составила 54,8% (в группе контроля – 21,5%), у 5,4% пациентов диагностирован гипотиреоз (в группе контроля – 0,7%) [25]. У больных на гемодиализе в йоддефицитном регионе S. Kutlay и соавт. выявили зоб в 32,2% случаев (в группе контроля – 23,5%), а узловые изменения в 36,8% (в группе контроля – 17,1%) [19]. Y. Bando и соавт. продемонстрировали более высокую частоту первичного гипотиреоза у больных ХПН с сахарным диабетом (22%) в сравнении с больными ХПН без нарушений углеводного обмена (3,2%). Авторы объясняют более частое развитие неаутоиммунного гипотиреоза у больных с ХПН повышением серологического уровня йода и пролонгированным эффектом Wolff-Chaikoff [4].

Таким образом, по данным различных авторов, среди диализных больных частота выявления патологии ЩЖ выше, чем в популяции. При этом G.Avasthi

с соавт. обращают внимание на то, что к данной группе пациентов не могут быть применимы стандартные схемы оценки функции ЩЖ, так как их трактовка может дать результаты, не соответствующие их истинному тиреоидному статусу [3].

В сфере внимания исследователей не только заболевания ЩЖ у больных ХПН, но и развитие у данной группы пациентов так называемого «синдрома низкого Т3», иначе «синдрома эутиреоидной патологии» (СЭП) [7, 12, 15, 22].

СЭП объединяет состояния при которых имеют место нарушения тиреоидного статуса в отсутствие собственной патологии ЩЖ. Это понятие отражает однотипные реакции, развивающиеся при разнообразных воспалительных, инфекционных и неопластических процессах, травмах, длительных стрессах, а также при нарушении питания. Такие реакции опосредуются одинаковыми механизмами. Считается, что патологические сдвиги в тиреоидной системе определяются не природой СЭП, а тяжестью и длительностью патологического процесса, и являются неспецифичными [2,14].

Нарушение функции почек приводит к снижению уровня циркулирующих тиреоидных гормонов, изменению их периферического метаболизма и способности к связыванию с транспортными белками, редукции внутритканевого содержания трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), увеличению количества депонированного йода [15, 19, 44]. Переход от консервативного лечения к заместительной почечной терапии у больных с ХПН и СЭП обычно не изменяет уровень тиреоидных гормонов [15, 28]. Однако, имеются данные о том, что уровень свТ4 у пациентов на диализе ниже, чем у лиц без почечной патологии или находящихся на додиализной стадии лечения [31,45]. По данным R.Junik и соавт., после трансплантации почки уровень Т3 кратковременно снижался в сравнении с исходным, затем восстанавливался, не достигая показателей в группе лиц без нарушения функции почек [13].

Одна из причин формирования СЭП у больных с ХПН – нарушение активности дейодиназ, обеспечивающих конверсию тироксина. В эксперименте

V. Lim и соавт. наблюдали нарушение дейодирования экзогенного тироксина у пациентов с уремией [24].

Будучи секретированными, гормоны ЩЖ интенсивно связываются с белками плазмы. Приобретенный дефицит тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) при почечной патологии объясняется протеиновой недостаточностью и потерей белка через гломерулярный аппарат. Уменьшение концентрации ТСГ сопровождается снижением сывороточной концентрации Т3 и Т4 [5, 26,36,38].

Другой механизм нарушения связывания гормонов ЩЖ с белками-переносчиками – это наличие веществ, препятствующих этому процессу. По мнению E.M. Karstein, к потенциальным ингибиторам связывания тиреоидных гормонов могут быть отнесены многие вещества, присутствующие в уремической сыворотке, такие как 3-карбоксит-4-метил-5-пропил-2-фуран-пропионовая кислота, индоксил сульфат, гиппуровая кислота, а также интерлейкин-1 β и фактор некроза опухолей [14]. В исследовании S. Sakurai и соавт. активность ингибиторов связывания тиреоидных гормонов была высокой до процедуры гемодиализа, а затем снижалась [34]. Позже G.M. Santos и соавт. было показано, что вещества, содержащиеся в плазме больных с уремией, способны нарушать связывание тиреоидных рецепторов с ДНК в виде гетеродимера. После проведения сеанса гемодиализа данный эффект уремической плазмы снижался. При культивировании промоноцитов человека с ультрафильтратом, полученным до проведения гемодиализа, оказалось, что Т3-индуцированная транскрипционная активность в них подавлена. Обработка данной культуры клеток ультрафильтратом, забраным через 4 часа после сеанса гемодиализа, не оказывала ингибирующего влияния [35].

Отдельная роль в патогенезе СЭП отводится регуляции функции ЩЖ со стороны гипофиза. По данным одних исследований, у больных ХПН, несмотря на снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов, базальный уровень ТТГ снижен [15] или находится в пределах нормы [22, 31, 45], в других описывается его повышение [17,25]. Обнаружено, что у пациентов с ХПН нарушен ночной циркадный ритм тиреотропина [43]. В ходе сеанса

гемодиализа уровень ТТГ несколько возрастает, а затем возвращается к исходным значениям [29]. Сравнивая пациентов на консервативной терапии ХПН и на гемодиализе, Н.Д. Meht и соавт. обратили внимание на более низкий уровень ТТГ у больных на диализном лечении [28]. Возможно, низкий уровень ТТГ – это результат нарушенного ответа на стимулирующее влияние тиреотропинрилизинг-гормона (ТРГ). Как сообщали V.S. Lim и соавт., у пациентов на заместительной почечной терапии реакция на экзогенный ТРГ была замедлена и притуплена [22]. К. Yonemura и соавт. также сравнивали суточный ритм ТТГ и его ответ на ТРГ в группах больных с ХПН в додиализный период и после начала заместительной почечной терапии. Различий в ответе на ТРГ не было, но он был снижен в сравнении с пациентами без почечной патологии или СЭП, вызванном другими заболеваниями. Причины неадекватной продукции ТТГ у больных на гемодиализе обсуждаются. Предполагается, что локальное дейодирование Т4 в гипофизе не страдает и адекватный уровень Т3 ингибирует секрецию ТТГ [42].

Несмотря на снижение концентрации метаболически активного гормона Т3, пациенты с ХПН как и при других состояниях, обуславливающих развитие СЭП, остаются клинически эутиреоидны. Вероятно существуют механизмы адаптации к данному состоянию. Один из примеров такой адаптации – изменение транспорта йодтиронинов, описанное в эксперименте М.С. Rodrigues и соавт. [31]. Другой возможный адаптивный механизм – это увеличение числа рецепторов Т3. Тканевые эффекты Т3 опосредуются белками нуклеарных рецепторов Т3, которые кодируются с-erb-A α - и β -генами. В исследовании G.R. Williams и соавт. уровень с-erb-A α - и β -мРНК у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе были повышены в 9,5 и 12,5 раз в сравнении со здоровыми лицами [15].

С учетом того, что изменение уровня тиреоидных гормонов происходит не у всех пациентов с ХПН, остается открытым вопрос, какие именно факторы приводят к развитию СЭП у данной группы больных, а также какое это имеет клиническое значение.

На ранних этапах изучения состояния тиреоидной системы у больных с ХПН рассматривался протективный эффект «низкого Т3» в отношении белкового обмена [32] и обсуждался адаптивный характер снижения уровня тиреоидных гормонов, направленный на сохранение и поддержание баланса энергии и уменьшение белковых трат [22]. Более поздние исследования опровергли доброкачественность этой динамики, отметив сопряженность проявлений синдрома нутритивной недостаточности и низкого уровня йодтиронинов у пациентов с ХПН [9,43].

Описана связь низкого уровня Т3 и маркеров воспаления у больных с ХПН. В исследовании С. Zoccali и соавт. у пациентов на гемодиализе определялись более низкие цифры свТ3 в сравнении с обследованными без почечной патологии. Регрессионный анализ выявил четкую обратную связь между концентрацией интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ) и Т3, а также связь между Т3 и маркерами эндотелиальной активации - молекулами межклеточной адгезии типа 1 и молекулами адгезии сосудистого эндотелия типа 1. Особенно низкий уровень Т3 определялся у больных ХПН с воспалительными заболеваниями, вызванными интеркуррентной инфекцией [46]. Р.С. Fortes и соавт. выявили значимую отрицательную связь между уровнем фибриногена, СРБ и Т3 [10]. Н. Abozenah и соавт. описали обратную сопряженность интерлейкина-6, интерлейкина-10 и уровня Т3 [1]. G. Enia и соавт. проследили взаимосвязь маркеров воспаления и уровня Т3 у пациентов на перитонеальном диализе. У этих больных уровень свТ3 положительно коррелировал с концентрацией альбумина и был отрицательно сопряжен с уровнем интерлейкина-6 и СРБ [8]. В своем исследовании J. Malyszko и соавт., анализируя сопряженность маркеров эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления у пациентов на гемодиализе, выявили обратную корреляцию уровня Т4 и тромбин-антитромбинового комплекса, тканевого активатора плазминогена, Т3 и СРБ [27]. Была прослежена связь тиреоидных гормонов, адипонектина и лептина у больных с ХПН: у пациентов, находящихся на гемодиализе, выявлена корреляция свТ4, ТТГ и адипонектина,

а также свободного Т3 и лептина [26]. Обсуждается сопряженность снижения свТ3 и утрата периферических эффектов лептина. Многофакторный регрессионный анализ выявил независимую связь уровня адипонектина с Т4 и адекватностью диализа [6]. В свою очередь, имеется ряд современных исследований, где низкий уровень адипонектина – маркер отрицательного прогноза у пациентов с ХПН [30,39].

Сопряженность низкого уровня Т3 и других предикторов неблагоприятного течения у пациентов с ХПН позволяют рассматривать этот критерий изолированно, в качестве интегративного показателя, как это реализовано на других моделях. Например, при кардиальной патологии (дилатационная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда, ИБС, гипертоническая кардиомиопатия, перикардит и др.) выявление низкого Т3 рассматривается как предиктор неблагоприятного течения заболевания [11,37].

Обсуждается роль низкого Т3 при прогнозировании динамики у пациентов с терминальной ХПН [9,10]. В проспективном исследовании С. Zoccali и соавт. умершие пациенты с ХПН имели более низкий уровень свТ3, чем пациенты группы контроля. Анализ выживаемости методом Каплана-Мейера выявил высокую информативность уровня свТ3 для прогноза дальнейшего течения заболевания, даже в сравнении с таким показателем как уровень интерлейкина-6 [45]. При наблюдении за больными с пересаженной почкой U. Lebkowska и соавт. обнаружили обратную корреляцию уровня свТ3 и креатинина, что позволило им также предположить наличие взаимосвязи тиреоидной функции и функции почечного трансплантата [20,21].

Дискутируется вопрос необходимости заместительной гормональной терапии при СЭП различного генеза [14]. При назначении левотироксина пациентам с СЭП J.D. Klempereg и соавт. описали отрицательные последствия назначения трийодтиронина пациентам, у которых доказано его снижение при экстракорпоральном кровообращении [18]. Проведены исследования и в условиях развития СЭП на фоне ХПН. V.S. Lim и соавт. назначали клинически стабильным пациентам на хроническом программном гемодиализе и

перитонеальном диализе 0,8 мкг/кг/сутки L-трийодтиронина (в группу не включались пациенты с диабетической нефропатией и тяжелой сердечной недостаточностью). Группу контроля составили лица без нарушения функции почек. У пациентов с ХПН на фоне приема препарата трийодтиронина повышались потери лейцина, а азотистый баланс стал отрицательным, что не наблюдалось в группе контроля [23].

Имеются работы, в которых лечение проявлений ХПН влияет на изменение уровня гормонов ЩЖ [33]. Так F.Tomoda и соавт. обнаружили, что при эффективном назначении эритропоэтинов у больных ХПН с тяжелой анемией повышался исходно низкий уровень тиреоидных гормонов [40]. C.Utas и соавт. также показали, что при адекватном лечении гематологических сдвигов у «диализных» больных не только повышался уровень Т3 и Т4, но и становится адекватным ответ ТТГ на тиролиберин, нормализуется ночной ритм секреции ТТГ [41].

Таким образом, имеют место разноречивые представления о распространенности патологии ЩЖ у пациентов с ХПН. Во многом определяющими являются показатели обеспеченности йодом пациентов, общей распространенности тех или иных заболеваний ЩЖ в популяции, а также особенностей применения диагностических методик и формирования выборки. Выявлены ассоциативные связи между уровнем тиреоидных гормонов и маркерами хронического неспецифического воспаления и нутритивной недостаточности, характерных для ХПН, что делает значимым выявление СЭП с прогностической целью. Открытыми остаются вопросы специфичности этого маркера, региональных особенностей его клинического применения.

THYROID PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

E.S. Ivlieva, S.A. Dogadin, S.V. Ivliev

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
Endocrinology centre of Krasnoyarsk Region Clinical Hospital.

Abstract. The review is dedicated to diagnostics of thyroid pathology and euthyroid sick syndrome in patients with chronic renal insufficiency. The results of different studies of thyroid status in patients at the terminal stage of renal disease with various renal substituting therapies are presented. We focus on correlations among nutrition deficiency markers chronic non specific inflammation and low level of thyroid hormones. The possibility to use “low T3” as an integrative predictor of unfavorable course of the disease in patients with CRI is discussed.

Key words: thyroid gland, chronic renal insufficiency.

Литература

1. Abozenah H., Shoeb S., Sabry A., Ismail H. Relation between thyroid hormone concentration and serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients with nonthyroidal illness including chronic kidney disease // Iran. J. Kidney Dis. – 2008 – Vol.2, №1. – P.16-23/
2. Adler S.M., Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2007. – Vol.36. – P.657-672.
3. Avasthi G., Malhotra S., Narang A.P.S. et al. Study of thyroid function in patients of chronic renal failure // Indian Journal of Nephrology. – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 165-169.
4. Bando Y., Ushioji Y., Okafuji K. et al. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2002. – Vol. 110, № 8. – P. 408-415.

5. Bhatkar S.V., Rajan M.G., Velumani A. et al. Thyroid hormone binding protein abnormalities in patients referred for thyroid disorders // *Indian J. Med. Res.* – 2004. – V. 120, № 3. – P.160-165.
6. Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. et al, Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol.262, №6. – P.690-701.
7. De Groot L.G. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 1. – P. 151-164.
8. Enia G., Panuccio V., Cutrupi S. et al. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* –2007. – Vol.22, №2. – P. 538-544.
9. Fernández-Reyes M. J., Sánchez R., Heras M. et al. Can FT3 levels facilitate the detection of inflammation or catabolism and malnutrition in dialysis patients? // *Nefrol.* – 2009. – Vol.29, №4. – P. 304-310.
10. Fortes P.C., Carrero J.J., Hauser A. et al. Association Between Euthyroid Sick Syndrome and Metabolic Syndrome in Dialysis Patients // *Perit. Dial. Int.* – 2007. – Vol.27, №3. – P.20.
11. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. et al. Low-T3 Syndrome: A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 708-713.
12. Iglesias P., Díez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease // *Eur. J. Endocrinol.* – Vol. 160, №4. – P.503-515
13. Junik R, Włodarczyk Z, Masztalerz M, Odrowaz-Sypniewska G, Jendryczka E, Manitius J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation // *Transplant. Proc.* – 2003. – Vol. 35, № 6. – P. 2224-2226.

14. Kaptein E.M. Clinical Relevance of Thyroid Hormone Alterations in Nonthyroidal Illness // *Thyroid Int.* – 1997. – Vol. 4. – P.22–25.
15. Kaptein E.M. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure // *Endocr. Rev.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 45-63.
16. Kaptein E.M., Wilcox R.B., Nelson J.C. Assessing thyroid hormone status in a patient with thyroid disease and renal failure: from theory to practice. *Thyroid.* – 2004. – Vol.14, №5. – P. 397-400
17. Kayima J.K., Otieno L.S., Gitau W. et al. Thyroid hormone profiles in patients with chronic renal failure on conservative management and regular haemodialysis // *East Afr. Med. J.* – 1992. – Vol. 69, № 6. – P. 333-336.
18. Klemperer J.D., Klein I., Gomez M. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, № 23. – P. 1522–1527.
19. Kutlay S., Atli T., Koseogullari O. Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodine-deficient community // *Artif. Organs.* – 2005. – Vol. 29, № 4. – P. 329-332.
20. Lebkowska U., Malyszko J., Lebkowski W.J., Walecki J., Mysliwiec M. Is there any relation between thyroid gland function and kidney transplant function? // *Transplant. Proc.* – 2003. – Vol. 35, № 6. – P. 2222-2223.
21. Lebkowska U., Malyszko J., Mysliwiec M. Thyroid function and morphology in kidney transplant recipients, hemodialyzed, and peritoneal dialyzed patients // *Transplant. Proc.* – 2003. – Vol. 35, № 8. – P. 2945-2948.
22. Lim V.S. Thyroid function in patients with chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38, № 1. – P. 80-84.
23. Lim V.S., Tsalikian E., Flanigan M.J. Augmentation of protein degradation by L-triiodothyronine in uremia // *Metabolism.* – 1989. – Vol. 38, № 12. – P. 1210-1215.
24. Lim V.S., Zavala D.C., Flanigan M.J. et al. Blunted peripheral tissue responsiveness to thyroid hormone in uremic patients // *Kidney Int.* – 1987. – Vol. 31, № 3. – P. 808-814.

25. Lin C.C., Chen T.W., Ng Y.Y. et al. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* – 1998. – Vol. 18, № 5. – P. 516-521.
26. Malyszko J., Malyszko J., Wolczynski S., Mysliwiec M. Adiponectin, leptin and thyroid hormones in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy: are they related? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 145-152.
27. Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak K., Mysliwiec M. Possible relations between thyroid function, endothelium, and kidney and liver function in kidney allograft recipients // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol.38 №10. – P. 3509 -3513.
28. Mehta H.J., Joseph L.J., Desai K.B. Total and free thyroid hormone levels in chronic renal failure // *J. Postgrad. Med.* – 1991. – Vol. 37, № 2. – P. 79-83.
29. Nishikawa M., Ogawa Y., Yoshikawa N., Yoshimura M., Toyoda N., Shouzu A., Inada M. Plasma free thyroxine (FT4) concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure: effects of plasma non-esterified fatty acids on FT4 measurement // *Endocr. J.* – 1996. – Vol. 43, № 5. – P. 487-493.
30. Ohashi N., Kato A., Misaki T. Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients // *Intern Med.* – 2008. – Vol.47, №6. – P.485-491.
31. Okabayashi T., Takeda K., Kawada M. Free thyroxin concentrations in serum measured by equilibrium dialysis in chronic renal failure // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42, № 10. – P. 1616-1620.
32. Rodrigues M.C., Santos G.M., da Silva C.A. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis // *Ren. Fail.* – 2004. – Vol. 26, № 4. – P. 461-466.
33. Rosolowska-Huszcz D. Kozłowska L., Rydzewski A. Influence of low protein diet on nonthyroidal illness syndrome in chronic renal failure // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 283-288.

34. Sakurai S., Hara Y., Miura S. Thyroid functions before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure // *Endocrinol. Jpn.* – 1988. – V. 35, № 6. – P. 865-876.
35. Santos G.M., Pantoja C.J., Costa E., Silva A. Thyroid hormone receptor binding to DNA and T3-dependent transcriptional activation are inhibited by uremic toxins // *Nucl. Recept.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1.
36. Schussler G.C. The thyroxine-binding proteins // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10, № 2. – P. 141-149.
37. Cassetti G., Pinelli M. ; Bindi M. Low T3 syndrome and left ventricular diastolic function // *G. Ital. Cardiol.* – 2009. – Vol.10, №8. – P.553-557
38. Takeda S., Michigishi T., Takazakura E. Iodine-induced hypothyroidism in patients on regular dialysis treatment // *Nephron.* – 1993. – Vol. 65, № 1. – P. 51-55.
39. Takemoto F., Katori H., Sawa N. Plasma adiponectin: a predictor of coronary heart disease in hemodialysis patients - a Japanese prospective eight-year study // *Nephron. Clin. Pract.* – 2009. – Vol.111 №1. – P.12-20.
40. Tomoda F., Takata M., Izumino K. et al. Effects of erythropoietin treatment on thyroid dysfunction in hemodialysis patients with renal anemia // *Nephron.* – 1994. – Vol. 66, № 3. – P. 307-311.
41. Utas C., Taskapan H., Oymak O. et al. Improvement of thyroid hormone profile and thyrotrophin (TSH) surge alterations in hemodialysis patients on erythropoietin treatment // *Clin. Nephrol.* – 2001. – Vol. 55, № 6. – P. 471-476.
42. Xess A. Evaluation of thyroid hormones in chronic renal failure / A. Xess, A. Gupta, U. Kumar // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 1999. – Vol. 42, № 2. – P. 129-133.
43. Yonemura K., Nakajima T., Suzuki T. et al. Low free thyroxine concentrations and deficient nocturnal surge of thyroid-stimulating hormone in haemodialysed patients compared with undialysed patients // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 668-672.

44. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Cutrupi S., Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease // *Kidney int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 523–528.
45. Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, № 9. – P. 2789-2795.
46. Zoccali C., Benedetto F., Mallamaci F. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease // *J. Hypertens.* – 2006. – V. 24, № 10. – P. 2039-2046.