

42. Suissa S., Baltean M., Kremer R., Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 83-88.
43. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenham L., et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. // *J Bone Miner Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 993-1000.
44. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48(11). — P. 3224-3229.
45. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. // *Osteoporos Int.* — 2002. — Vol. 13. — P. 777-787.
46. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of inhaled

corticosteroids and risk of fractures. // *J Bone Miner Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 581-588.

47. Van Staa T.P., Bishop N., Leufkens H.G., Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? // *Osteoporos Int.* — 2004. — Vol. 21 [Epub ahead of print].

48. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L., Begaud B., et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. // *Q J Med.* — 2000. — Vol. 93. — P. 105-111.

49. Wine E.P., Hudis C., Burstein H.J. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004 // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23 (3). — P. 619-629.

Информация об авторах: 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел. (3952) 777323, 514460, e-mail: Donskaya.Natalya@mail.ru

Дворниченко Виктория Владимировна — заведующая кафедрой, д.м.н.,
Хышиктеев Леонид Владимирович — ассистент, Донская Наталья Николаевна — аспирант.

© КАЛИШЕВСКАЯ М.А., ХАМНУЕВА Л.Ю., ОРЛОВА Г.М. — 2011
УДК 616.441.61

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мария Александровна Калишевская, Лариса Юрьевна Хамнуева, Галина Михайловна Орлова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н. Л.Ю. Хамнуева,
кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. В обзоре представлен анализ современных данных о функциональном состоянии почек при различной патологии щитовидной железы. Обсуждается зависимость изменения состояния электролитного обмена, скорости клубочковой фильтрации и других параметров функции почек от уровня тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: почки, тиреоидные гормоны, электролитный обмен, скорость клубочковой фильтрации, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

KIDNEY DYSFUNCTION CAUSED BY PATHOLOGY OF THYROID GLAND

M.A. Kalishevskaya, L.Yu. Khamnyeva, G.M. Orlova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the review the analysis of modern data on functional state of kidneys in various pathology of thyroid gland is presented. The correlation between changing of water-salt metabolism, the rate of glomerular filtration and other parameters of kidney function and the level of thyroid hormones are discussed.

Key words: kidney, thyroid hormones, water-salt metabolism, the rate of glomerular filtration, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Вырабатываемые щитовидной железой тиреоидные гормоны выполняют жизненно-важные функции, участвуя в метаболических процессах всего организма [9]. Спектр физиологических эффектов тиреоидных гормонов широк, их рецепторы имеются во всех клетках; часть эффектов опосредована через регуляцию транскрипции генов. Некоторые зависят от влияния гормонов на судьбу долгоживущих РНК и трансляцию, а отдельные осуществляются на посттрансляционном уровне. Различным путем тиреоидные гормоны активируют более 100 клеточных ферментов [3, 7, 9, 10]. В том числе, они регулируют активацию Na/K-АТФазы в различных тканях организма, включая сердце, печень, почки, жировую ткань и скелетные мышцы, поддерживая в эутиреоидном состоянии соответствующий уровень функционирования натриевого насоса и стимулируя, в случае необходимости, его активность [34].

Щитовидная железа легко подвергается воздействию неблагоприятных факторов внешней среды вследствие поверхностной локализации и особенностей метаболических процессов, протекающих в ней (кумуляция йода и других микроэлементов, интенсивное перекисное окисление) [8], в результате чего может изменяться ее функциональная активность. В свою очередь, нарушение гормонального статуса может повлечь за собой функциональные и структурные изменения в других органах и тканях организма.

Влияние тиреоидных гормонов на функцию почек в норме

Начальный этап мочеобразования представляет собой фильтрацию из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через мембрану клубочка, практически непроницаемую для белка. Далее ультрафильтрат поступает в просвет проксимального канальца, где начинается обратное всасывание в кровь всех ценных для организма веществ, включая натрий [5]. В проксимальном отделе канальца реабсорбируется до 60-70% натрия, в петле Генле — около 20-30%; в дистальном отделе — до 10-15% и в собирательных трубочках всасывается обратно всего около 5% [5, 6]. Во всех отделах нефрона способность клеток к реабсорбции прямо коррелирует с количеством Na/K-АТФазы в базальной мембране (до 50 млн. единиц на клетку, тогда как в обычной клетке их всего несколько сотен или тысяч). Na/K-АТФаза осуществляет перенос внутриклеточного натрия за пределы клетки в обмен на поступление внеклеточного калия внутрь клетки [5]. За счет интенсивной работы Na/K-АТФазы возникает градиент концентрации и натрий переносится из первичной мочи через апикальную поверхность внутрь клетки [5]. Таким образом, Na/K-АТФаза служит преобладающей движущей силой для перемещения ионов и воды в нефроне, с различными механизмами транспорта и регуляции в разных его отделах [6]. Так, в проксималь-

ных канальцах процесс реабсорбции контролируется посредством ангиотензина-II (концентрация ангиотензина в области проксимальных канальцев в 100-1000 раз выше, чем в системной циркуляции), эндотелина, симпатической иннервации и т.д.; в петле Генле — простагландинов, вазопрессина и пр., в дистальных отделах ведущим регулятором является альдостерон, в собирательных трубках — вазопрессин и отчасти натрийуретический фактор [5,6].

Тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на процесс реабсорбции в почках, регулируя количество работающих субъединиц Na/K-АТФазы [37] посредством воздействия на транскрипцию генов, контролирующего количество АТФ-азных субъединиц [1]. Таким образом, уровень тиреоидных гормонов прямо коррелирует с количеством Na/K-АТФазы базальной мембраны всех отделов почки, регулируя в результате реабсорбцию натрия и экскрецию калия с мочой.

Помимо влияния на Na/K-АТФазу и регуляцию электролитного обмена в почках, тиреоидные гормоны косвенно регулируют сосудистый тонус, оказывая активирующее влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). По данным Ю.И. Строева, тиреоидные гормоны активируют синтез ангиотензиногена в печени [7], который является предшественником ангиотензина-II. Гормоны щитовидной железы стимулируют транскрипцию гена, отвечающего за синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, результатом чего является активация секреции ренина [2]. Активация секреции ренина и синтеза ангиотензиногена приводит в конечном итоге к вазоконстрикторному эффекту РААС.

Помимо активации системы РААС тиреоидные гормоны оказывают воздействие на сосудистый тонус, принимая участие в окислительных процессах. В ряде исследований было доказано, что гормоны щитовидной железы активируют L-аргинин-NO-синтазу (NOS). NOS — фермент, необходимый для продукции монооксида азота (NO) эндотелием. В результате, под влиянием тиреоидных гормонов повышается продукция NO и в конечном итоге стимулируются окислительные процессы [2, 4]. Поэтому модификация NO-зависимых механизмов управления может быть причиной изменения сосудистого тонуса при тиреоидных дисфункциях [2].

Таким образом, воздействие тиреоидных гормонов на почки обеспечивает регуляцию электролитного обмена и поддержанию сосудистого тонуса, что в конечном итоге приводит к увеличению скорости кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и диуреза [7].

Функция почек и обмен электролитов при гипотиреозе

Влияние пониженного уровня тиреоидных гормонов на функцию почек изучено достаточно хорошо. В результате снижения уровня тиреоидных гормонов происходит уменьшение количества Na/K-АТФазы в базальной мембране, вследствие чего снижается транспортная функция почек [39], что, в свою очередь, приводит к повышению экскреции натрия и снижению экскреции калия [1,41]. При гипотиреозе в некоторых случаях развивается гипонатриемия, обусловленная, по мнению некоторых авторов, повышением чувствительности почек к вазопрессину, а не избыточной секрецией антидиуретического гормона, так как у большинства больных его содержание в сыворотке крови не повышено [26]. Кроме того, развитию гипонатриемии способствует снижение скорости клубочковой фильтрации на 20-40% и уменьшение поступления количества первичной мочи в канальцевую систему почек [39; 22]. Эти изменения развиваются не только при клинических формах гипотиреоза, но уже и на стадии субклинического гипотиреоза, как показали исследования С. Villabona с соавт. [42].

В результате снижения уровня гормонов щитовидной железы страдает и система РААС, при гипотиреозе

происходит снижение активности синтеза ренина почками. В экспериментах на животных было показано снижение уровня ангиотензиногена в крови на 71% [28], что, в конечном итоге, может привести к снижению уровня ангиотензина-II.

При гипотиреозе изменяются окислительные процессы [2]. В работе Y. Ueta с соавт. было показано снижение активности фермента L-аргинин-NO-синтазы [38], исследование А. Quesada доказало снижение активности NO в крупных сосудах и повышение периферической резистентности [34]. Наряду со снижением чувствительности к NO-зависимой вазодилатации наблюдается снижение чувствительности к вазоконстрикции, особенно к симпатическим агонистам [41]. Этими изменениями сосудистой регуляции, вероятно, объясняются снижение скорости почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, которая может составлять при гипотиреозе лишь 60% от нормы [1, 26, 39]. Уменьшению скорости клубочковой фильтрации способствуют также утолщение базальной мембраны клубочков и сужение афферентных почечных артериол [1]. В результате у больных гипотиреозом развиваются отеки, при этом возрастает общее количество воды, повышается проницаемость капилляров, накапливаются гликозаминогликаны, ухудшается лимфоток [1], снижается концентрационная способность почек [15, 41]. Это состояние может сопровождаться умеренной протеинурией [1].

Кроме того, снижением скорости клубочковой фильтрации, возможно, объясняется снижение клиренса креатинина, выявленное D.L. Panceria с соавт. в экспериментах на животных [33]. В данной работе у животных клиренс креатинина был определен исходно и спустя 43-50 недель после индукции гипотиреоза радиоактивным йодом. В результате обработки полученных данных было выявлено снижение клиренса креатинина у гипотиреоидных животных в сравнении с исходными показателями и группой контроля; в то время как базальная концентрация креатинина плазмы различалась незначительно. Авторами был сделан вывод, что гипотиреоз вызывает значительное снижение клиренса креатинина без изменения концентрации креатинина плазмы, показывая, что оценка клиренса креатинина необходима для определения почечной функции у таких пациентов.

Похожие данные были получены в исследовании D.L. Goede, где уровень креатинина плазмы был определен у 16 пациентов с впервые выявленным первичным гипотиреозом и затем повторно на фоне лечения левотироксином. В ходе исследования было получено повышение креатинина плазмы при гипотиреозе, оставаясь, однако, в пределах нормы. На фоне приема левотироксина при повышении Т4св с 4,4±2,5 (12-22) было отмечено снижение уровня креатинина до 104 мкмоль/л до 90 мкмоль/л, оставаясь также в пределах нормы [21]. В работах других авторов также показано улучшение функции почек на фоне лечения гипотиреоза левотироксином [15, 30, 41, 22].

Таким образом, в ходе проведенных исследований было показано, что при гипотиреозе в почках происходят значительные функциональные изменения: нарушения процессов экскреции и реабсорбции, изменение сосудистого тонуса, сопровождающееся снижением СКФ и скорости почечного кровотока.

Функция почек и обмен электролитов при тиреотоксикозе

Функциональное состояние почек при синдроме тиреотоксикоза менее изучено, чем при синдроме гипотиреоза [39]. Тиреотоксикоз — состояние, приводящее к кардиоваскулярным нарушениям и нарушению почечной регуляции [24, 43].

Избыточный уровень тиреоидных гормонов в крови при тиреотоксикозе увеличивает количество работающих субъединиц Na/K-АТФазы в тканях организма [37]. Показано, что при экспериментальном тиреотоксикозе

увеличивается транскрипция генов, контролирующих количество АТФазных субъединиц в некоторых органах, в том числе и в почках, что сопровождается увеличением их количества [1]. Следствием этого является повышение канальцевой реабсорбции натрия [26, 41] и как результат — снижение экскреции натрия с мочой [39]. Это подтверждено в исследовании, проведенном А.И. Katz на животных, где было показано повышение реабсорбции натрия у эутиреоидных животных, получавших трийодтиронин, по сравнению с гипотиреоидными животными и группой контроля [27]. В этой же работе было выявлено снижение экскреции натрия у животных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза [27], однако, в крови концентрации калия и натрия при этом изменялись незначительно [19]. Высказывается предположение, что артериальная гипертензия, характерная для синдрома тиреотоксикоза, является одним из механизмов компенсаторной реакции организма на усиление реабсорбции натрия, поскольку повышение артериального давления должно увеличить экскрецию натрия почками вплоть до нормальных значений [41].

Наряду с электролитными нарушениями при тиреотоксикозе наблюдаются изменения и процессов окисления в эндотелии. Проведены исследования, касающиеся количественной оценки концентрации субстрата синтеза NO — L-аргинина, его аналогов, продуктов превращения самого NO (NO₂-, NO₃-), определения активности фермента NOS при дисфункции щитовидной железы. В работе, проведенной С. Hermenegildo и соавт., у группы гипертиреоидных пациентов было выявлено повышение уровней L-аргинина, асимметричного и симметричного диметиларгинина и одновременное снижение концентрации продуктов метаболизма NO (NO₂-, NO₃-) [25]; кроме того, при тиреотоксикозе была определена гиперактивация фермента NOS [2]. Поэтому, с одной стороны, ряд работ показал снижение сократительной способности крупных сосудов при тиреотоксикозе в результате повышения продукции NO, что объясняется гиперактивацией NOS [2, 4]. С другой стороны, в периферических сосудах этого не происходит. До сих пор не ясно, какую роль играет асимметричный диметиларгинин и NO в изменении сосудистой резистентности при гипертиреозе, однако, известно, что аналоги аргинина (такие как N-монометил-L-аргинин (L-NMMA), N-нитро-L-аргининметилловый эфир (L-NAME), N-нитро-L-аргинин (L-NNA)) повышают тонус периферических сосудов за счет ингибирования NOS эндотелия [2]. Поэтому С. Hermenegildo с соавт. полагают, что повышение концентрации асимметричного диметиларгинина при гипертиреозе представляет собой компенсаторный механизм, направленный на снижение продукции NO и уравнивание чрезмерной периферической вазодилатации [25].

Наряду с нарушениями электролитного обмена и окислительных процессов, определенные изменения происходят и в системе РААС. Избыточный уровень тиреоидных гормонов в крови приводит к повышению активности и синтеза ренина почками. Это показано в исследовании I. Kuipers с соавт., где активность ренина в сыворотке и секреция ренина почками была существенно повышена у животных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза в сравнении с гипотиреоидными животными и группой контроля. В этой же работе выявлена нерегулируемая продукция ангиотензиногена клетками печени и в конечном итоге — повышение в плазме концентрации ангиотензиногена на 85% у гипертиреоидных животных по сравнению с группой контроля [28]. Предполагается, что эти изменения приводят к повышению концентрации ангиотензина-II в крови и повышению сосудистого тонуса.

Предполагается, что повышение активности РААС и активация процессов окисления участвуют в механизмах, приводящих к увеличению скорости почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, характерных для тиреотоксикоза [11, 13, 14, 18, 23, 26, 39, 43].

Повышение СКФ описывается в подавляющем большинстве работ, посвященных исследованию функции почек в состоянии тиреотоксикоза. В опытах, проводимых на животных, скорость клубочковой фильтрации была значительно выше в группе с высоким уровнем тиреоидных гормонов в сравнении с группой контроля [13, 14, 23, 26, 43]. Однако на фоне лечения либо тиреостатиками [11], либо радиоактивным йодом [14], либо посредством оперативного вмешательства (тиреоидэктомия) [23] уже спустя 4 недели отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации. Сравнивая функцию почек пациентов, находящихся в состоянии тиреотоксикоза, и здоровых лиц также в большинстве случаев было выявлено повышение СКФ и скорости почечного кровотока в сравнении с группой контроля [26, 39].

Повышение скорости почечного кровотока и СКФ влекут за собой различные изменения биохимических показателей крови и мочи. Именно повышение СКФ, по данным некоторых авторов, является причиной умеренной протеинурии, которая встречается в большинстве случаев тиреотоксикоза [19, 31, 44]. Повышение концентрации белка в моче у данной группы больных не имело прямого отношения к артериальной гипертензии, поскольку антигипертензивная терапия не оказывала значимого влияния на протеинурию [31, 35]. Это было показано в работе J.M. Moreno, где исследовалось влияние антиоксидантной терапии на уровень АД и протеинурии у гипертиреоидных животных. В результате полученных данных было выявлено снижение АД на фоне приема Темпола (супероксид-десмутазный миметик, используемый как антиоксидант) в течение 6 недель, однако уровень протеинурии не изменился [31]. Похожие результаты были получены в исследовании I. Rodriguez-Gomez с соавт., где также наблюдалось повышение уровня АД и протеинурии у животных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза. Затем, на фоне приема лозартана в течение 3 недель, было зафиксировано снижение уровня АД, однако уровень протеинурии не изменился [35]. Из этих работ также следует, что протеинурия связана не только с активацией РААС или окислительным стрессом [31], характерным для этого заболевания [30]. По данным некоторых авторов, протеинурия при гипертиреозе может быть результатом прямой активации тиреоидных гормонов, повышающих проницаемость базальной мембраны клубочков [41]. Кроме этого, повышение скорости почечного кровотока и СКФ могут являться причиной полиурии, встречающейся при тиреотоксикозе. В исследовании W. Wang, проведенном на животных, полиурия наблюдалась в большинстве случаев тиреотоксикоза в сравнении с группой контроля, находящейся в состоянии эутиреоза [43].

Также, возможно за счет повышения скорости почечного кровотока и СКФ, изменяются концентрации мочевины, креатинина и белковых фракций в сыворотке крови [13, 16, 20, 36, 40], в некоторых случаях эти изменения незначительны [19]. По данным H.C. Ford, соотношения белок/креатинин и альбумин/креатинин значительно повышены у пациентов с тиреотоксикозом в сравнении с группой контроля [19]. T.J. Becker с соавт. в своем исследовании, проводимом на животных, показали сниженную концентрацию креатинина крови в состоянии тиреотоксикоза. Однако, после лечения метимазолом до состояния эутиреоза, этот показатель в большинстве случаев повышался, в то время как мочевина изменялась незначительно. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что лечение гипертиреоза метимазолом приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [13].

Таким образом, суммируя все вышесказанное, можно сделать заключение, что дисфункция щитовидной железы вызывает значительные изменения в клубочковом и канальцевом аппаратах почки, электролитном и водном гомеостазе. Однако, имеющиеся сведения о взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы, в частности ее гиперфункции, и работы почек пока еще

не дают полного представления относительно прогноза функциональной активности мочевыделительной системы в условиях длительного тиреотоксикоза. Данные литературы о частоте, характере нарушений функций почек у больных с тиреотоксикозом немногочисленны и противоречивы, изучены недостаточно, не определены факторы риска возникновения почечной патологии под влиянием избыточной концентрации тиреоидных гормонов в крови. На сегодняшний день отсутствуют эпидемиологические данные относительно распространенности поражения почек при синдроме тиреотокси-

коза, недостаточно изучен механизм поражения почек в возникновении и прогрессировании почечного поражения при данном заболевании. Изучение этих вопросов может внести определенный вклад в представления о механизмах формирования и прогрессирования поражения почек при тиреотоксикозе, способствовать выявлению факторов риска поражения почек у больных с диффузным токсическим зобом, выделению групп высокого риска появления почечной патологии при данном заболевании и, возможно, более раннего назначения соответствующей терапии.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тироидология. — М.: Медицина, 2007. — С.322-334, 570-571.
2. Бизунок Т.А., Бизунок Н.А. Роль нейромедиаторов в регуляции функции щитовидной железы // Медицинский журнал. — 2006. — №2. — С. 46-49.
3. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — С. 140-173.
4. Лукина Л.С., Багель И.М., Лобанок Л.М. Сократительные и эндотелийзависимые дилататорные реакции аорты при гипертиреозе // Проблемы эндокринологии. — 2000. — №6. — С. 38-41.
5. Нефрология: Рук-во для врачей. / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С.25-52.
6. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция: учебное пособие. / Под ред. В.А. Ткачука. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С.302-314.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. / Под ред. А.Ш. Зайчика. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — С.160-169.
8. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита — М.: Издательский дом Видар-М, 2005. — С.10-16.
9. Физиология человека. / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тейвса. — М.: Мир, 1996. — Т.2. — С. 384-400.
10. Ajjan R.A., Watson P.F., Weetman A.P. Detection of IL-12, IL-13 and IL-15 mRNA in Thyroid patients with autoimmune thyroid disease // J Clin Endocrinol Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 666-669.
11. Auwerx J., Bouillon R. Mineral and Bone Metabolism in Thyroid Disease: A Review // Q J Med. — 1986. — Vol. 60. — P.737-752
12. Baxter J.D., Bondy P.K. Hypercalcemia of Thyrotoxicosis // Ann Intern Med. — 1966. — Vol. 65. — P.429-442.
13. Becker T.J., Graves T.K., Kruger J.M., et al. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism // J Am Animal Hospital Association. — 2000. — Vol. 36, Issue 3. — P.215-223.
14. Boag P.K., Neiger R., Slater L., et al. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine // The Veterinary Record. — 2007. — Vol. 161. — P.711-715.
15. Cadnapaphornchai M.A., Yang-Wook Kim, Gurevich A.K., et al. Urinary Concentrating Defect in Hypothyroid Rats: Role of Sodium, Potassium, 2-Chloride Co-Transporter, and Aquaporins // J Am Soc Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P.566-574.
16. Chakera A., Paul H.J., O'Callaghan C.A. Reversible renal impairment caused by thyroid disease // Scand J Urol Nephrol. — 2010 — Vol. 44(3). — P.190-192.
17. Charles R., Kleeman M.D., Stewart Tuttle M.D., et al. Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia // J Clin Endocrinology and Metabolism. — 1958. — Vol. 18, № 5. — P.477-491.
18. Cutler R.E., Glatte H., Dowling J.T. Effect of Hyperthyroidism on the Renal Concentrating Mechanism in Humans // J Clin Endocrinology and Metabolism. — 1967. — V 27, №4. — P.453-460.
19. Ford H.C., Lim W.C., Chisnall W.N., et al. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes // Clin Endocrinol. — 1989. — Mar., 30(3). — P.293-301.
20. García-Estañ J., Atucha N., Quesada T., et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the reduced pressure-natriuresis response of hyperthyroid rats // Am J Physiology. — 1995 — Vol. 268. — P.897-901.
21. Goede D.L., Wiesli P., Brändle M., et al. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism // Swiss Med Wkly. — 2009. — Vol. 139. — P.339-344.
22. Gommeren K., van Hoek I., Lefebvre H.P., et al. Effect of thyroxine supplementation on glomerular filtration rate in hypothyroid dogs // J Vet Intern Med. — 2009 — Vol. 23(4). — P.844-849.
23. Graves T.K., Olivier N.B., Nachreiner R.F., et al. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats // Am J Vet Res. — 1994. — Vol. 55(12). — P.1745-1749.
24. Gregori A., Brent M.D. Grave's disease // N Engl J Med. — 2008. — Vol. 359 (13). — 1407.
25. Hermenegildo C., Medina P., Peiro M., et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 87, № 12. — P.5636-5640.
26. Kaptein E.M., Beale E., Chan L.S. Thyroid dysfunction and kidney disease // European Journal of Endocrinology. — 2009. — Vol. 160, T. 4. — P. 503-515.
27. Katz A.L., Lindheimer M.D. Renal sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat // Journal of Clinical Investigation. — 1973 — Vol. 52. — P.796-804.
28. Kuipers I., Pim van der Harst., Navis G., et al. Nuclear Hormone Receptors as Regulators of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P.1442.
29. Kumar V., Prasad R. Molecular basis of renal handling of calcium in response to thyroid hormone status of rat // Biochim Biophys Acta. — 2002. — Vol. 1586 (30). — P.331-343.
30. Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., et al. Tempol improves renal hemodynamics and pressure-natriuresis in hyperthyroid rats // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P.867-873.
31. Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., et al. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats // American Journal of Physiology. — 2005. — Vol. 289. — P.776-783.
32. Olle Sallin. Hypercalcemic nephropathy in thyrotoxicosis // Acta Endocrinologica. — 2009. — Vol. 29, № 3. — P.425-434.
33. Panciera D.L., Lefebvre H.P. Effect of experimental hypothyroidism on glomerular filtration rate and plasma creatinine concentration in dogs // J Vet Intern Med. — 2009. — Vol. 23(5). — P.1045-1050.
34. Quesada A., Sainz J., et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats // Eur J Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — P.117-122.
35. Rodríguez-Gómez I., Sainz J., Wangenstein R., et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P.220-225.
36. Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., Moreno J.M., et al. Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats // Am Journal of Physiology. — 2005. — Vol. 288. — P.1252-1257.
37. Therien A.G., Blostein R. Mechanisms of sodium pump regulation // Physiol Rev. — 2000. — Vol. 279. — P.541-566.
38. Ueta Y., Levy A., Chowdrey H.S., et al. Hypothalamic Nitric Oxide Synthase gene expression is regulated by thyroid hormones // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, №10. — P.4182-4187.
39. Van Hoek I., Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review // Gen Comp Endocrinol. — 2009. — Feb 1. — Vol. 160(3). — P. 205-215.
40. Vargas F., Atucha N., Sabio J.M., et al. Pressure-diuresis-natriuresis response in hyper- and hypothyroid rats // Clinical Science. — 1994. — Vol. 87. — P.323-328.

41. Vargas F., Moreno J.M., Gomez I., et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // Eur J of Endocrinol. — 2006. — Vol. 154, №2. — P.197-212.
42. 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. — P.277-282.

43. Wang W., Li C., Summer S.N., et al. Polyuria of thyrotoxicosis: Downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion // Kidney International. — 2007. — Vol. 72. — P.1088-1094.
44. Williams T.L., Peak K.J., Brodbelt D., et al. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats // J Vet Intern Med. — 2010. — Vol. 24(4). — P.863-869.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, тел. (3952) 40-78-84, e-mail: mary_2006@inbox.ru
Калишевская Мария Александровна — аспирант, Хамнуева Лариса Юрьевна — д.м.н., заведующая кафедрой,
Орлова Галина Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой.

© СКВОРЦОВ М.Б. — 2011
УДК 616.329-006.6

РАК ПИЩЕВОДА: ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Моисей Борисович Скворцов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра госпитальной хирургии и онкологии, зав. — д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. Е.Г.Григорьев, Иркутская областная клиническая больница Ордена «Знак Почёта», гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Представлен обзор литературы по проблеме эпидемиологии, хирургического лечения рака пищевода, а также его результатам.

Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение.

ESOPHAGEAL CANCER: SURGICAL TREATMENT

M.B. Skvortsov

(Irkutsk State Medical University)

Summary: The literature review on the problem of epidemiology and surgical treatment of esophageal cancer as well as its results has been presented.

Key words: esophageal cancer, surgical treatment.

Проблема хирургического лечения рака пищевода (РП) не теряет своей актуальности вот уже более 120 лет — с тех пор, когда И.И. Насилов впервые разработал внеплевральный заднемедиастинальный доступ к пищеводу.

РП занимает 9-е место среди всех онкологических заболеваний в мире. Наиболее часто он встречается в северных районах Китая, Казахстана, Киргизии, Монголии, в Иране, Прикаспийских регионах. Наиболее высока частота РП — в провинции Хонан (Китай) и составляет 436 человек на 100 тыс. населения. В Южной Африке с 1940-х годов отмечается драматический рост частоты РП, особенно, среди черного мужского населения. В Европе наиболее часто — в некоторых районах Франции (Бретонь), Швейцарии, Финляндии [7].

В России рак пищевода занимает 7-е место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований [29]. По А.С. Мамонтову (2006) и данным других авторов, в нашей стране РП занимает 14-е место [12, 19, 29], составляя 2-5% от всех злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель равен 6,7 на 100 тыс. населения [12].

РП является высокоагрессивной злокачественной опухолью, имеющей крайне неблагоприятный прогноз. В США в 2001 г. соотношение числа больных, умерших от РП, и числа больных с впервые установленным диагнозом (индекс агрессивности опухоли) составило 0,95 [6].

Злокачественные опухоли пищевода и кардиоэзофагеальной зоны принято считать одними из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний пищеварительного тракта. К моменту выявления РП 40-60% пациентов уже не подлежат хирургическому лечению [6].

В.И. Чисов и С.Л. Дарьялова (2007) указывают, что смертность в течение 1-го года после подтверждения диагноза РП — одна из самых высоких среди всех онкологических заболеваний. Средняя продолжительность жизни больных с III ст. заболевания без лечения составляет 5-8 мес.

Одногодичная летальность при РП находится на первом месте среди онкологических больных [19]. В течение 1-го года с момента установления диагноза погибает до 65% больных [13]. Основная причина высокой летальности — позднее выявление запущенных форм РП. Больные с IV ст. в Санкт-Петербурге в 2002 г. составили 32% среди всех впервые выявленных опухолей этой локализации, у них одногодичная летальность составила 70,7% [15]. И.С. Стилиди и соавт. (2003), С.Д. Фокеев и соавт. (2006) указывая на распространенность опухолевого процесса у большинства пациентов к моменту лечения отмечают, что III-IV ст. была у 65-75% больных [16, 29, 33].

Среди более, чем 7000 больных РП, выявленных в РФ в 2000 г. в течение первого года после постановки диагноза умерли 62,5%, специальное лечение проведено только 29,1% больных; хирургическое лечение получили 29,6%, а комбинированное и комплексное — 14,2% пациентов [33].

В РФ в 2007 и в 2008 г. рак пищевода выявлен у 7153 и 7158 чел соответственно, что на 100 тыс. населения составляло по 5,0 человек и по 1,5% от общего числа больных с впервые выявленным диагнозом «злокачественное новообразование» [28]. Отмечается тенденция к улучшению качества диагностики. Так, в 1995 г. в РФ диагноз был подтвержден гистологически у 62,9%, а в 2008 г. — у 79,8% больных с впервые выявленным диагнозом РП [28].

Карциномы пищевода выявляются в поздней стадии. С этим связывают и высокую одногодичную летальность (умирают в течение первого года с момента установления диагноза). За 16 лет при РП в РФ она практически не изменилась — в 1992 г. была 62,2%, а в 2008 г. — 62,3%. При всех локализациях злокачественных новообразований в РФ в 2008 г. одногодичная летальность суммарно составила 29,9%, т.е. при РП она самая высокая. В Иркутской области при раке всех локализаций в 2008 г. одногодичная летальность составила 35,3%, а