

УДК 616.441-008.64-021.3:612.398.12:612.463.2:612.014.1.017.1]-074-078.33(045)

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Орлова М.М., Родионова Т.И.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: badakmm84@mail.ru

Целью исследования явилось изучение функции почек в условиях дефицита тиреоидных гормонов. Методы. Исследовали характер и выраженность почечной дисфункции у 80 пациентов с манифестным гипотиреозом. Оценка функции почек включала исследование суточной микроальбуминурии, сывороточной концентрации креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD, исследование уровня мочевины, холестерина, липопротеидов низкой плотности, содержания калия и натрия сыворотки крови, мочевой экскреции хемокинов. Результаты. Функция почек при манифестном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуется нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, умеренным повышением креатинина крови, повышением уровня мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактивного белка 1. Заключение. Показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом зрелого возраста 2-го периода изменения функционального состояния почек более выражены в сравнении с пациентами 1-го возрастного периода.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, почечная функция, хемокины

AGE FEATURES OF FUNCTION OF KIDNEYS AT PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM

Orlova M.M., Rodionova T.I.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: badakmm84@mail.ru

The research goal was to study kidneys' function in conditions of thyroid hormone deficit. 80 patients with clinical hypothyroidism of mature age in I, II periods were studied. Methods. The character and severity of renal dysfunction were investigated in patients with primary hypothyroidism. The clinical examination included study of serum concentration of creatinine, urea level, potassium and sodium in blood serum, blood and urine analyses, total cholesterol, high and low density lipoproteins, daily microalbuminuria, the performing of Zimnitsky test, urinary excretion of chemokines MCP-1, RANTES, rate calculation of glomerular filtration, thyroid hormone state. Results. The renal function in clinical hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by normal parameters of the concentrational kidney function, reduction of glomerular filtration rate, increased of serum creatinine, urea excretion level of chemokine MCP-1. Conclusion. Patients aged over 35 demonstrate more severity of renal dysfunction. The conditions for increase of cytokine production in kidneys are created; it also helps to expect the possible role of inflammation in renal dysfunction formation at clinical hypothyroidism.

Keywords: thyroid hormones, renal function, chemokines

Первичный гипотиреоз – часто встречающийся синдром, распространенность которого составляет 0,5–2% среди женщин и около 0,2% среди мужчин [4, 7]. По данным ряда авторов, в последнее время увеличилось число больных аутоиммунными заболеваниями с гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) на 2,1% [2, 8]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма, в том числе сопровождается нарушениями функции почек [1]. Сведения о характере, механизмах возникновения, клинической значимости почечных дисфункций при манифестном гипотиреозе (МГ) немногочисленны и противоречивы [5, 6].

Целью работы явился клинико-функциональный анализ состояния почек и выявление иммунологических особенностей у больных манифестным гипотиреозом разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование были включены 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом и 50 клинически здоровых лиц без на-

рушения функции щитовидной железы, сопоставимых по возрасту и полу. Критериями включения служили: возраст пациентов от 21 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз. Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии 2,3 стадии, ИБС являлись критериями исключения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины манифестного гипотиреоза и подтверждался результатами гормонального исследования (уровень тиреотропного гормона выше 4 мМЕд/л и свободного тироксина ниже 10,3 пмоль/л). Исследование лабораторных показателей включало: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности); исследование натрия и калия сыворотки крови; общий анализ мочи; накопительную пробу (проба Нечипоренко). Для оценки характера нарушений ренальных функций использовались:

1 – методы, позволяющие выявить состояние: гломерулярного аппарата (проба Реберга); проксимальных канальцев (экскреция с мочой глюкозы, суточная микроальбуминурия); дистальных канальцев (способность к осмотическому концентрированию (проба Зимницкого);

2 – методы, выявляющие нарушения суммарной работы нефрона (определение сывороточных уровней креатинина, мочевины, калия, натрия), также

проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам MDRD.

Обязательное инструментальное обследование включало измерение артериального давления, ультразвуковое исследование органов мочевой системы, ультразвуковую доплерографию почечного кровотока. Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) использовали иммуноферментные наборы производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на аппарате фирмы StatFax (США, 2003). Исследование концентрации хемокинов в моче проводили методом ИФА, для определения уровня хемоаттрактивного белка 1 моноцитов (MCP-1) использовали набор фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), для исследования хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES) – «Biosource» (Бельгия).

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических статистических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Фишера (Z). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты по возрастному признаку согласно классификации были разделены на 2 группы: первого зрелого (21–35 лет) и второго зрелого (35–50 лет) периодов. Состав возрастных групп пациентов с МГ и здоровых лиц по полу не различался. Отсутствие

различий между мужчинами и женщинами по исследованным показателям позволило объединить их в единую выборку.

Возраст пациентов с МГ и здоровых лиц в обеих возрастных группах статистически значимо не различался: 1-го зрелого периода – 33 [24; 35] и 34 [26; 35] лет ($p(Z) = 0,56$), 2-го зрелого периода – 49 [43; 50] и 49 [45; 50] лет ($p(Z) = 0,78$).

Уровни мочевины и креатинина сыворотки крови в группах пациентов с МГ зрелого возраста 1-го и 2-го периодов статистически значимо не различались: мочевины – 4,8 [4,3; 5,6] и 5,4 [4,2; 6,8] ммоль/л ($p(Z) = 0,55$); креатинин – 78 [68; 87] и 86 [70; 98] мкмоль/л ($p(Z) = 0,059$). В группе пациентов с МГ зрелого возраста 2-го периода лишь у 3 пациентов уровень креатинина превышал 110 мкмоль/л, а у всех пациентов группы 1-го периода зрелого возраста не превышал 100 мкмоль/л. При этом медиана данных показателей в обеих группах пациентов не превышала верхнюю границу соответствующих референтных интервалов (для мочевины 8,3 ммоль/л; для креатинина – мужчины 123,7 мкмоль/л, женщины 97,2 мкмоль/л). Однако за счет сохранных компенсаторных возможностей почек креатинин сыворотки крови длительно может находиться в пределах диапазона нормальных значений, в то время как фильтрационная функция почек уже снижена (таблица).

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели у клинически здоровых лиц и пациентов с МГ зрелого возраста 1-го и 2-го периодов (Me [25; 75])

Параметр	Клинически здоровые лица зрелого возраста		Пациенты с МГ зрелого возраста	
	первого периода, 21–35 лет, $n = 23$	второго периода, 35–50 лет, $n = 27$	первого периода, 21–35 лет, $n = 37$	второго периода, 35–50 лет, $n = 43$
Креатинин, мкмоль/л	70 [70; 77]	70 [70; 80]	78 [68; 87]	86 [70; 98]
	$p = 0,94$		$p = 0,059$	
Мочевина, ммоль/л	3,7 [3,5; 4,9]	3,9 [3,6; 4,6]	4,8 [4,3; 5,6]	5,4 [4,2; 6,8]
	$p = 0,55$		$p = 0,55$	
Общий холестерин, ммоль/л	3,5 [3,5; 3,8]	4,9 [3,7; 5,4]	5,05 [4,6; 5,5]	5,8 [5,4; 6,2]
	$p = 0,005$		$p = 0,015$	
ЛНПН, ммоль/л	2,7 [2,49; 2,93]	3,02 [2,84; 3,36]	3,06 [2,6; 3,0]	3,89 [3,6; 4,12]
	$p = 0,017$		$p = 0,024$	
Калий, ммоль/л	4,7 [4,3; 4,9]	4,8 [4,5; 4,9]	4,4 [4,2; 4,8]	4,6 [4,4; 5,03]
	$p = 0,64$		$p = 0,49$	
Натрий, ммоль/л	138 [136; 144]	145 [140; 147]	138 [135; 142]	136 [135; 140]
	$p = 0,048$		$p = 0,61$	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	114,17 [94,67; 118,96]	94,96 [89,14; 107,02]	96,41 [88,33; 108,65]	86,81 [69,07; 92,28]
	$p = 0,026$		$p = 0,018$	
MCP-1, пг/мл	85,5 [69,3; 96,7]	123,7 [92,2; 164,5]	112,55 [55,7; 129,8]	173,2 [104,1; 214,6]
	$p = 0,013$		$p = 0,001$	
RANTES, пг/мл	4,5 [4,15; 5,5]	5,8 [3,2; 7,1]	4,18 [2,47; 6,89]	6,6 [4,2; 7,8]
	$p = 0,44$		$p = 0,24$	

Примечания: Z – критерий Фишера; p – достоверность различий между возрастными группами.

Референтный интервал нормальных значений для МСР-1 составляет 0–139 пг/мл; для RANTES составляет 0–10 пг/мл.

Уровни калия и натрия сыворотки крови в обеих возрастных группах пациентов с МГ статистически значимо не различались: калий – 4,4 [4,2; 4,8] и 4,6 [4,4; 5,03] ммоль/л ($p(Z) = 0,49$); натрий – 138,0 [135; 142] и 136 [135; 140] ммоль/л ($p(Z) = 0,61$).

Также исследовали уровень общего холестерина (референтный интервал 3,63–5,2 ммоль/л) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Референтный интервал для ЛПНП – 0,0–3,4 ммоль/л. При оценке содержания общего холестерина выявлено статистически значимое повышение показателя в группе пациентов зрелого возраста 2-го периода по сравнению с первой возрастной группой: 5,8 [5,4; 6,2] и 5,05 [4,6; 5,5] ммоль/л ($p(Z) = 0,015$). При этом в группе пациентов с МГ второго возрастного периода медиана данного показателя превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала.

Подобная тенденция отмечалась в группах пациентов с манифестным гипотиреозом зрелого возраста 2-го периода в сравнении с группой пациентов 1-го периода в отношении уровня липопротеидов низкой плотности: 3,89 [3,6; 4,12] и 3,06 [2,6; 3,0] ммоль/л, ($p(Z) = 0,024$). Подобное распределение уровней общего холестерина и ЛПНП согласуется с данными литературы о достаточно высокой распространенности дислипидемий у пациентов с гипотиреозом [4, 6, 7].

При расчете СКФ по формуле MDRD было выявлено ее значительное снижение – в группе пациентов зрелого возраста 2-го периода до 86,81 [69,07; 92,28] мл/мин/1,73 м², что имело статистически значимые различия по данному показателю с группой пациентов зрелого возраста 1-го периода – 96,41 [88,33; 108,65] мл/мин/1,73 м²; ($p(Z) = 0,018$). В группе пациентов с МГ в группе зрелого возраста 2-го периода ($n = 43$) выраженное снижение фильтрационной функции почек могло бы соответствовать I–II стадиям хронической болезни почек (ХБП) по критериям National Kidney Foundation, 2002 [3]. Однако оценка соответствия стадиям ХБП не проводилась, так как ХБП устанавливается при выявлении признаков поражения почки (структурных или функциональных нарушений) длительностью 3 месяца и более. При оценке результатов исследования общего анализа мочи, пробы Нечипоренко отклонений выявлено не было.

В группе клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода при расчете СКФ по формуле MDRD было вы-

явлено ее снижение до 94,96 [89,14; 107,02] мл/мин/1,73 м², что имело статистически значимые различия по данному показателю с группой здоровых лиц зрелого возраста 1-го периода – 114,17 [94,67; 118,96] мл/мин/1,73 м²; ($p(Z) = 0,026$). Однако медиана исследуемого показателя в обеих возрастных группах соответствовала диапазону нормальных значений. Тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации у клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода по сравнению с лицами 1-го возрастного периода связана, по-видимому, с формированием начальных склеротических изменений внутрипочечных сосудов разного калибра, что оказывает существенное влияние на инволютивные процессы в нефронах и приводит к снижению функциональной способности почки. Кроме того, в группе клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода отмечается статистически достоверное повышение уровня общего холестерина по сравнению с лицами 1-го возрастного периода: 4,9 [3,7; 5,4] и 3,5 [3,5; 3,8] ммоль/л ($p(Z) = 0,005$), а также уровня ЛПНП: 3,02 [2,84; 3,36] и 2,7 [2,49; 2,93] ммоль/л ($p(Z) = 0,017$). При этом, несмотря на снижение клубочковой фильтрации, концентрация креатинина в плазме крови у лиц зрелого возраста 2-го периода не превышает норму: уровни мочевины и креатинина сыворотки крови у здоровых лиц зрелого возраста 1-го и 2-го периодов статистически значимо не различались: мочевина – 3,7 [3,5; 4,9] и 3,9 [3,6; 4,6] ммоль/л ($p(Z) = 0,55$); креатинин – 70 [70; 77] и 70 [70; 80] мкмоль/л ($p(Z) = 0,94$). Это объясняется возрастным снижением мышечной массы организма, а, как известно, именно в мышцах происходит процесс образования креатинина.

Уровни калия сыворотки крови у здоровых лиц 1-го и 2-го возрастных периодов находились в пределах нормы и статистически значимо не различались: калий – 4,7 [4,3; 4,9] и 4,8 [4,5; 4,9] ммоль/л ($p(Z) = 0,49$). При сравнении содержания натрия в сыворотке крови у здоровых лиц выявлено его умеренное повышение в группе 2-го возрастного периода – 145 [140; 147] и 138 [136; 144] ммоль/л ($p(Z) = 0,048$). Подобные различия могут быть связаны с постепенной потерей способности почек к задержке необходимого для организма количества натрия при малосоленой диете и к сбалансированному выведению его из организма при избыточном поступлении в организм. В результате с возрастом происходит задержка натрия. Однако полученный уровень значимости является пограничным, поэтому можно считать, что уровни натрия

в обеих возрастных группах значимо не отличались.

В случае сравнения группы клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода, по сравнению с аналогичной возрастной группой пациентов с МГ, было обнаружено статистически значимое снижение уровня натрия в сыворотке крови больных, что характерно для манифестного гипотиреоза: 145 [140; 147] и 136 [135; 140] ммоль/л ($p(Z) = 0,026$).

Наличие возрастных различий лабораторных показателей функции почек у здоровых лиц 1-го и 2-го возрастных периодов подтверждает снижение функциональной способности почки. При проведении ультразвукового исследования почек, ультразвуковой доплерографии почечного кровотока патологии выявлено не было. По результатам проведенной работы у включенных в исследование пациентов глюкоза и белок в моче обнаружены не были.

Возникновению и прогрессированию почечной дисфункции способствует наличие факторов риска: метаболических, интеркуррентных, гемодинамических. Согласно полученным результатам, формированию почечной дисфункции при манифестном гипотиреозе способствует наличие выявленных у пациентов факторов риска – гиперлипидемии и гипонатриемии, наиболее выраженных в группе пациентов с МГ зрелого возраста 2-го периода.

Хемокин CCL5/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. В литературе описаны значительные изменения уровня RANTES в сыворотке крови и моче при различных заболеваниях [2]. В условиях оксидативного стресса и других факторов происходит нарушение фильтрационной способности почек, а затем повышение продукции хемокинов, в том числе и RANTES, в почечных канальцах и мезенхимальных элементах почек. В результате этого в воспаленные участки почек мигрирует большое количество лейкоцитов, преимущественно моноцитов/макрофагов, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов, вызывающих деструкцию клеток канальцев и окружающих их соединительнотканых элементов, приводя к склерозу гломерул и фиброзу интерстициальной ткани [2, 4, 8].

Моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 вырабатывается в почках тубулоэпителиальными клетками в ответ на

провоспалительные цитокины и протеинурию [7, 9]. MCP-1 повреждает канальцы, а не гломерулы и активирует прилипание моноцитов и макрофагов с последующей инвазией в интерстиций [2], а также способствует окислению ЛПНП в моноцитах, эндотелиальных и васкулярных клетках гладких мышц [8].

Поэтому представляет интерес исследование мочевой экскреции RANTES и MCP-1 как маркеров почечных изменений в группах пациентов с МГ зрелого возраста первого периода 21–35 лет и второго периода 35–50 лет, а также в аналогичных возрастных группах клинически здоровых лиц.

Согласно полученным данным, у пациентов с МГ 1-го и 2-го возрастных периодов концентрации MCP-1 значительно отличаются от таковых у здоровых лиц соответствующих возрастных групп. В группе пациентов с МГ 2-го возрастного периода выявлено статистически значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1 по сравнению с группой пациентов 1-го периода: 173,2 [104,1; 214,6] и 112,55 [55,7; 129,8] пг/мл, ($p(Z) = 0,001$), что также наблюдалось при сравнении группы клинически здоровых лиц 2-го и 1-го возрастных периодов: 123,7 [92,2; 164,5] и 85,5 [69,3; 96,7] пг/мл, ($p(Z) = 0,13$). Медиана данного показателя превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала только в группе пациентов с МГ 2-го возрастного периода.

Уровни мочевой экскреции RANTES в группах пациентов с МГ и клинически здоровых лиц зрелого возраста 1-го и 2-го периодов статистически значимо не различались: пациенты – 4,18 [2,47; 6,89] и 6,6 [4,2; 7,8] пг/мл ($p(Z) = 0,24$); здоровые лица – 4,5 [4,15; 5,5] и 5,8 [3,2; 7,1] пг/мл ($p(Z) = 0,44$), различий не было выявлено и при сравнении данного показателя в группе здоровых лиц и пациентов с МГ 2-го возрастного периода: 5,8 [3,2; 7,1] и 6,6 [4,2; 7,8] пг/мл ($p(Z) = 0,24$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных изменений в почках при МГ, указывая на функциональный характер нарушения клубочковой фильтрации в группе пациентов с МГ 2-го возрастного периода.

Выводы

1. Функциональное состояние почек у пациентов с МГ характеризуется совокупностью изменений лабораторных показателей, снижением фильтрационной способности и нормальными показателями концентрационной функции почек, наиболее выраженными у пациентов 2-го возрастного периода.

2. У пациентов с МГ зрелого возраста 2-го периода выявлено повышение содержания провоспалительного хемокина МСР-1 в моче, что свидетельствует о формировании тубулоинтерстициальных изменений.

3. Определение уровня мочевой экскреции МСР-1 может быть использовано дополнительно к исследованию гормонального статуса для оценки эффективности заместительной терапии.

Список литературы/References

1. Changes in renal function in primary hypothyroidism / J. Montenegro, O. Gonzalez, R. Saracho [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27(2). – P. 195–198.
2. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // *Rinsho. Byori.* – 1999. – Vol. 47. – P. 335–339.
3. NKF-K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S. 17–31.
4. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // *Thyroid International.* – 1996. – Vol. 3. – P. 13–15.

5. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41(1). – P. 1–12.

6. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 793–803.

7. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.

8. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // *CRC. Boca Raton.* – 1990. – P. 1–364.

Рецензенты:

Бирюкова Е.В., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России», г. Москва;

Валеева Ф.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, заведующая курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития», Татарстан, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 14.03.2012.