

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

**М. М. Орлова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры эндокринологии; **Т. И. Родионова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии, профессор, доктор медицинских наук.

## FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPOTHYROIDISM

**M. M. Orlova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Endocrinology, Post-graduate; **T. I. Rodionova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Endocrinology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 20.01.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

**Орлова М. М., Родионова Т. И.** Функциональное состояние почек у больных манифестным гипотиреозом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 333–338.

**Цель:** изучение функции почек и сыровоточной концентрации иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в условиях дефицита тиреоидных гормонов. **Методы.** Исследовали характер и выраженность почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза. Общеклиническое комплексное обследование включало исследование сыровоточной концентрации креатинина, мочевины, калия и натрия, анализов крови и мочи, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, суточной микроальбуминурии, пробы Зимницкого, мочевой экскреции хемокинов MCP-1, RANTES, расчет скорости клубочковой фильтрации, гормонов щитовидной железы и тиреотропина. **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 хемокина MCP-1 и уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8. **Заключение.** Показано, что при аутоиммунном тиреозиде наблюдается нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности типа Th1 и Th<sup>2</sup>, что играет значительную роль в развитие аутоиммунного состояния, прогрессировании заболевания.

**Ключевые слова:** тиреоидные гормоны, почечная функция, скорость клубочковой фильтрации.

**Orlova M. M., Rodionova T. I.** Functional state of kidneys in patients with clinical manifestations of hypothyroidism // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 2. P. 333–338.

**The research goal is** to study the function of kidneys and serum concentration of immunoregulatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10) in conditions of thyroid hormone deficit. **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 and level of cytokines IL-6, IL-8 in patients with autoimmune hypothyroidism were revealed. **Conclusion:** It was revealed that autoimmune hypothyroidism effected balance disturbance of cytokine-producing activity of Th1 and Th<sup>2</sup> type therefore developing autoimmune state and disease progression.

**Key words:** thyroid hormones, renal function, speed of glomerular filtration.

**Введение.** Первичный гипотиреоз — часто встречающийся синдром, распространенность которого составляет 0,5–2% среди женщин и около 0,2% среди мужчин [1]. По данным ряда авторов, в последнее время увеличилось число больных аутоиммунными заболеваниями с гиподисфункцией щитовидной железы (ЩЖ) на 2,1% [2]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма, в том числе сопровождается нарушениями функции почек [3]. Сведения о характере, механизмах возникновения, клинической значимости почечных дисфункций при манифестном гипотиреозе (МГ) немногочисленны и противоречивы, что часто приводит к необоснованной диагностике хронического пиелонефрита у пациентов с гипотиреозом [4].

По мнению некоторых авторов [3, 4], существует так называемая гипотиреоидная тубулопатия, включающая нарушения осморегулирующей, ионорегулирующей и кислотовыделительной функции почек. Также у пациентов с манифестным гипотиреозом обнаружено снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [4, 5].

В последнее время много внимания уделяется участию иммунологических механизмов в повреждении почек [5]. Результаты последних исследований доказывают, что клеточная иммунная система может вызывать гломерулярное повреждение [5–7]. Представляет интерес изучение функционального состояния почек в условиях дефицита тиреоидных гормонов с наличием аутоиммунного процесса в щитовидной железе и при его отсутствии.

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

**Ответственный автор** — Орлова Марина Михайловна.  
Адрес: 410064, г. Саратов, ул. Перспективная, 25 «А», кв. 158.  
Тел.: +79173250000.  
E-mail: badakmm84@mail.ru

**Методы.** В одномоментное поперечное когортное исследование было включено 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом. Критериями включения служили: возраст пациентов от 18 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз. Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии II, III стадии, ишемическая болезнь сердца являлись критериями исключения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины манифестного гипотиреоза и подтверждался результатами гормонального исследования (тиреотропного гормона выше 4 мМЕд/л и свободного тироксина ниже 10,3 пмоль/л). Группа сравнения включала 52 человека без нарушения функции щитовидной железы, сопоставимых по полу и возрасту.

Обследование всех лиц включало лабораторные и инструментальные методы исследования. У всех лиц проводился анализ анамнестических данных. Обязательные лабораторные показатели: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)); общий анализ мочи; накопительная проба (проба Нечипоренко).

Обязательное инструментальное обследование включало измерение артериального давления, ультразвуковое исследование органов мочевой системы, ультразвуковую доплерографию почечного кровотока.

Для оценки характера нарушений ренальных функций использовались специальные методы исследования: 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, ионов калия и натрия), также проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам MDRD.

Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) использовали иммуноферментные наборы производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на аппарате фирмы StatFax (США, 2003).

Для оценки содержания цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) в сыворотке крови использовали диагностические наборы коммерческих тест-систем ИЛ-1 $\beta$  ИЛ-6 ИЛ-8 ИЛ-10, ФРЭС (фирма ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), для определения мочевой экскреции хемокина MCP-1 (хемоаттрактивный белок 1 моноцитов) методом иммуноферментного анализа использовались реактивы фирмы Bender MedSystems (Австрия), для исследования RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретуемый Т-клетками при активации) — Biosource (Бельгия). Исследования проводили на базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России (руководитель д-р мед. наук, профессор Н. Б. Захарова).

Статистическую обработку полученных данных производили пакетом прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических статисти-

ческих 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.** С целью выявления особенностей функционального состояния почек в условиях наличия аутоиммунного процесса все пациенты с манифестным гипотиреозом (n=80) были разделены на две группы: в первую группу вошли 48 пациентов, страдающих хроническим аутоиммунным гипотиреозом (ХАИТ), во вторую — 32 пациента с послеоперационным гипотиреозом (ПГ). Группа сравнения включала 52 человека без нарушения функции щитовидной железы, сопоставимых по полу и возрасту.

Возникновению и прогрессированию почечной дисфункции в условиях дефицита тиреоидных гормонов способствует наличие факторов риска: метаболических, интеркуррентных, гемодинамических.

Уровни мочевины сыворотки крови в группе пациентов с ХАИТ статистически значимо превышали данные показатели в сравнении с группой контроля: мочевины — 5,7 [4,3; 6,4] и 3,8 [3,6; 4,9] ммоль/л (p (Z) = 0,015); подобная тенденция отмечалась в группе пациентов с ПГ: 5,1 [4,0; 6,1] и 3,8 [3,6; 4,9] ммоль/л (p (Z) = 0,04). При этом медиана данного показателя в обеих группах пациентов превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала (8,3 ммоль/л для мочевины) (табл. 1).

Несмотря на то, что уровень креатинина сыворотки крови находился в пределах референтного интервала (у мужчин 123,7 мкмоль/л, у женщин 97,2 мкмоль/л для креатинина), выявлены статистически значимые различия в группе пациентов с ХАИТ по сравнению с контрольной группой: 83 [72; 90] и 70 [66; 80] мкмоль/л (p (Z) = 0,03); подобное наблюдалось в группе пациентов с ПГ в сравнении с контролем: 85 [70; 98] и 70 [66; 80] мкмоль/л (p (Z) = 0,04). При этом в группе пациентов с ХАИТ у трех пациентов уровень креатинина превышал 110 мкмоль/л, а у всех пациентов группы с ПГ не превышал 100 мкмоль/л.

Уровень ионов калия сыворотки крови у пациентов с гипотиреозом и у клинически здоровых лиц находился в пределах нормы и статистически значимо не различался: в группе ХАИТ: 4,6 [4,2; 4,8] и 4,75 [4,5; 4,9] ммоль/л (p (Z) = 0,18); в группе с ПГ: 4,5 [4,0; 5,03] и 4,75 [4,5; 4,9] ммоль/л (p (Z) = 0,31). При исследовании уровня ионов натрия в сыворотке крови обеих групп пациентов с гипотиреозом он находился в пределах референтного интервала (135–145 ммоль/л для натрия), однако медиана концентрации ионов натрия в обеих группах пациентов статистически значимо различалась по сравнению с группой контроля: в группе ХАИТ: 137 [134; 140] и 142 [141; 144] ммоль/л соответственно (p (Z) = 0,0001); в группе ПГ: 136 [135; 140] и 142 [141; 144] ммоль/л (p (Z) = 0,0001).

Вместе с тем, при расчете СКФ по формуле MDRD с учетом пола, возраста и массы тела было выявлено ее значительное снижение: в группе пациентов с ХАИТ до 79,41 [68,33; 91,65] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что имело статистически значимые различия по данному показателю с группой контроля: 107,96 [94,14; 112,68] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; (p (Z) = 0,02); у пациентов с ПГ также наблюдалось снижение СКФ: 84,81 [71,07; 95,28] в сравнении с контролем 107,96 [94,14; 112,68] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; (p (Z) = 0,02).

Таблица 1

## Клинико-лабораторные и биохимические показатели пациентов с ХАИТ и ПГ, (Ме [25; 75])

Параметр	Пациенты с манифестным гипотиреозом		Контрольная группа (n=52)
	подгруппа пациентов с ХАИТ (n=48)	подгруппа пациентов с ПГ (n=34)	
Возраст, лет	44 [36; 50] Z=0,22 p=0,82	48 [38; 50] Z=0,9 p=0,36	47,5 [36; 50]
ИМТ, м <sup>2</sup> /кг	29,18 [24,89; 34,78] Z=1,3 p=0,14	29,29 [23,44; 33,16] Z=2,9 p=0,08	27,09 [22,9; 31,18]
Креатинин, мкмоль/л	83,0 [72,0; 90,0] Z=2,14 p=0,03	85 [70; 98] Z=1,8 p=0,04	70 [66; 80]
Мочевина, моль/л	5,7 [4,3; 6,4] Z=3,4 p=0,015	5,1 [4,0; 6,1] Z=2,5 p=0,04	4,1 [3,6; 4,9]
Общий белок, г/л	66,5 [62,0; 70,0] Z=0,13 p=0,89	61 [65; 69] Z=0,98 p=0,32	66 [64; 72]
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 [5,2; 6,2] Z=3,76 p=0,01	5,65 [5,4; 6,1] Z=2,4 p=0,015	5,08 [4,8; 5,2]
ЛПНП, ммоль/л	3,66 [3,2; 3,88] Z=3,85 p=0,001	3,82 [3,6; 4,06] Z=3,9 p=0,001	2,79 [2,49; 2,98]
Калий, ммоль/л	4,6 [4,2; 4,8] Z=2,38 p=0,01	4,5 [4,0; 5,03] Z=0,99 p=0,31	4,75 [4,5; 4,9]
Натрий, ммоль/л	137 [134; 140] Z=5,8 p=0,0001	136 [135; 140] Z=4,5 p=0,0001	142 [141; 144]
СКФ, мл/мин (по MDRD)	79,41 [68,33; 91,65] Z=2,17 p=0,02	84,81 [71,07; 95,28] Z=0,56 p=0,57	107,96 [94,14; 112,68]

Примечание: Z — критерий Фишера, p — достоверность различий в сравнении с контролем.

В группе пациентов с ХАИТ (n=48) выраженное снижение фильтрационной функции почек могло бы соответствовать I–II стадиям хронической болезни почек (ХБП) по критериям National Kidney Foundation, 2002. 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 (белка, глюкозы) отклонений выявлено не было. При проведении ультразвукового исследования почек, ультразвуковой доплерографии почечного кровотока патологии выявлено не было.

Уровень общего холестерина (референтный интервал 3,63–5,2 ммоль/л) определяли ферментативно-колориметрическим методом на биохимическом фотометре StatFax 1904+ (Awareness Technology, USA). Также исследовали уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Референтный интервал для ЛПНП — 0,0–3,4 ммоль/л.

При исследовании уровня общего холестерина выявлено статистически значимое повышение показателя в обеих группах пациентов с гипотиреозом в сравнении с группой клинически здоровых лиц: в группе пациентов с ХАИТ: 5,8 [5,2; 6,2] и 4,9 [4,8; 5,2] ммоль/л, (p (Z) =0,01); в группе пациентов с ПГ: 5,65 [5,4; 6,1] и 4,9 [4,8; 5,2] ммоль/л, (p (Z) =0,015). При этом медиана данного показателя в обеих группах пациентов превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала.

Подобная тенденция отмечалась в группах пациентов с гипотиреозом в отношении уровня липопротеидов низкой плотности по сравнению с практически здоровыми лицами: в группе пациентов с ХАИТ: 3,66 [3,2; 3,88] и 2,79 [2,49; 2,98] ммоль/л, (p (Z) =0,001); в группе пациентов с ПГ: 3,82 [3,6; 4,06] и 2,79 [2,49; 2,98] ммоль/л, (p (Z) =0,001).

Подобное распределение уровней общего холестерина и ЛПНП согласуется с данными литературы о достаточно высокой распространенности дислипидемий у пациентов с гипотиреозом [3–5].

Согласно полученным результатам, прогрессированию почечной дисфункции при манифестном гипотиреозе способствует наличие у пациентов факторов риска — гиперлипидемии и гипонатриемии, более выраженных в группе пациентов с ХАИТ.

Известно, что цитокины играют большую роль в патогенезе ХАИТ. Однако вопрос об активности Th1-клеток или Th2-клеток недостаточно изучен, так как на разных этапах развития иммунологического процесса может происходить переключение с одного типа иммунного ответа на другой [8]. Если рассматривать ХАИТ с точки зрения теории расстройства иммунологической регуляции, то, учитывая повышение функции Т-хелперов и инициацию ответа со стороны аутореактивных В-лимфоцитов на собственные антигены даже при нормальной функции Т-супрессоров, можно предполагать повышение продукции некоторых цитокинов Т-хелперами при аутоиммунном тиреоидите [8, 9]. Большинство авторов в своих исследованиях указывают на приобретение Th2-клеток и усиление продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 периферическими мононуклеарными клетками при ХАИТ [7, 8]. Для оценки активности Th1-клеток и Th2-клеток исследовались уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-10).

Интерлейкин-1β — лимфоцитактивирующий фактор, эндогенный пироген, эндогенный медиатор лейкоцитов, имеет 2 формы: ИЛ-1α и ИЛ-1β, входит в группу провоспалительных цитокинов и проявляет свои биологические свойства активацией Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, усилением клеточной адгезии и пролиферативной активности, реакциями острой фазы и лихорадочными состояниями [5, 6].

ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммунными. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции [7].

ИЛ-8 — нейтрофилактивирующий белок-1, фактор активации нейтрофилов, ингибитор адгезии лейкоцитов, хемотаксический белок гранулоцитов, относится к группе СХС-хемокинов и влияет на хемотаксис всех мигрирующих иммунных клеток, активирует нейтрофилы, регулирует синтез IgE В-клетками [6, 8].

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа. Подавляет функцию Т-хелперов 1-го типа и моноцитов, снижая продукцию иммуноцитокинов (гамма-интерферона, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) [5, 8].

Среди факторов роста одно из ключевых мест занимает фактор роста эндотелия сосудов, который принимает участие в индукции и регуляции как нормального, так и патологически измененного ангиогенеза, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов [10]. В физиологических концентрациях фактор роста эндотелия сосудов действует как фактор, обеспечивающий выживание эндотелия [6]. Способность эндотелиального фактора роста инициировать рост сосудов позволяет рассматривать его как перспективное средство, улучшающее васкуляризацию ткани щитовидной железы, в том числе в очагах активации апоптоза клеток тиреоидного эпителия. С помощью иммуногистохимических методов установлено, что в неизмененных клетках фактор роста эндотелия сосудов локализуется в цитоплазме, где он находится в связанной форме. Это способствует быстрому высвобождению данного ростового фактора в случае повреждения клетки [2, 10]. Кроме того, гиперпродукцию ростового фактора может усиливать характерная для гипотиреоза анемия [5], поэтому представляет интерес изучение роли фактора роста эндотелия сосудов и активности ангиогенеза при ХАИТ и ПГ. В наше исследование в соответствии с критериями включались пациенты без патологии почек, что подтверждалось данными лабораторных и инструментальных исследований, поэтому исследование мочевой экскреции ФРЭС не являлось целесообразным, так как согласно данным литературы, отражает выраженность морфологических изменений в почках [10].

По данным ряда авторов, повышение концентрации ФРЭС сопровождается стимуляцией пролиферации эндотелиоцитов, которые являются активными продуцентами ИЛ-1 $\beta$  [2, 7]. Кроме того, большую роль в патогенезе ХАИТ играет ИЛ-1 $\beta$ , который служит медиатором лимфоидной инфильтрации ЩЖ, а также единственным цитокином, способным индуцировать на клетках ЩЖ экспрессию рецептора апоптоза (Fas-антигена), что является еще одним свидетельством роли данного цитокина в развитии аутоиммунных реакций [8]. Мы посчитали необходимым исследовать сывороточный уровень данного цитокина для выявления вероятной взаимосвязи изменения концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ФРЭС при МГ.

Медиана, а также 25-й и 75-й процентиля, описывающие распределение концентрации ИЛ-1 $\beta$  сыворотки крови, в группах пациентов с ХАИТ и ПГ по сравнению с практически здоровыми людьми статистически значимо не различались. Так, в группе ХАИТ: ИЛ-1 $\beta$  составлял 4,9 [3,67; 8,89] и 3,59 [2,47; 5,45] пг/л ( $p$  ( $Z$ ) = 0,16); в группе ПГ: 4,29 [2,94; 6,18] и 3,59 [2,47; 5,45] пг/л ( $p$  ( $Z$ ) = 0,31, находились в пределах референтного диапазона значений данного показателя (0–10 мг/л), что подтверждает отсутствие различий между обследованными группами пациентов с МГ и здоровыми лицами.

В группе пациентов с ХАИТ наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 сыворотки крови и статистически значимо различалось по сравнению с контролем: 13,2 [8,8; 19,6] и 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл ( $p$  ( $Z$ ) = 0,001).

Статистически значимые различия выявлены при исследовании ИЛ-8 сыворотки крови в группе пациентов с ПГ по сравнению с контролем: 9,7 [8,0; 12,2] и 7,4 [6,4; 9,5] пг/мл ( $p$  ( $Z$ ) = 0,03). При этом медиана данного показателя не превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала, (табл. 2). Выявлены статистически значимые различия уровня ИЛ-8 у пациентов с ХАИТ по сравнению с практически здоровыми лицами: 11,3 [8,8; 14,6] и 7,4 [6,4; 9,5] пг/мл ( $p$  ( $Z$ ) = 0,01). Полученные результаты дают основание считать, что данный хемокин принимает активное участие в формировании аутоиммунного процесса в ЩЖ, направляя антигензависимые лимфоциты, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов, из крови в ткани ЩЖ, приводя к гибели тироцитов, и, по-видимому, ИЛ-8 может быть использован как ранний биомаркер для диагностики ХАИТ.

Результаты исследования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови позволили выявить статистически значимые различия данного показателя в группе пациентов с ХАИТ по сравнению с контролем: 12,1 [6,8; 15,5] и 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл ( $p$  ( $Z$ ) = 0,001); в группе пациентов с ПГ: 7,3 [4,6; 8,9] и 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл ( $p$  ( $Z$ ) = 0,015). При этом повышенные содержания ИЛ-10 зафиксировано лишь в группе пациентов с ХАИТ, у пациентов с ПГ этот показатель соответствовал значениям референтного интервала.

Содержание ФРЭС в сыворотке крови пациентов с ХАИТ и ПГ было повышено (51,2 [26,1; 84,4] и 43,1 [29,9; 74,9] соответственно) и статистически значимо различалось по сравнению с контролем 32,3 [18,8; 40,3] пг/мл ( $p$  ( $Z$ ) = 0,005), ( $p$  ( $Z$ ) = 0,012). Повышение содержания ФРЭС в сыворотке крови объясняется, по-видимому, стимуляцией ангиогенеза во всех очагах гибели тироцитов. При этом повышенный уровень ФРЭС выявлен в обеих группах у пациентов — с ХАИТ и ПГ. Однако у пациентов с ПГ повышение концентрации ростового фактора менее выражено, чем в группе пациентов с ХАИТ. Этот факт, вероятно, связан с наличием аутоиммунного процесса у пациентов с ХАИТ и продолжающейся гибелью тироцитов, сопровождающейся выбросом ФРЭС.

На основании изложенного можно предположить следующую последовательность «событий», происходящих в иммунной системе при ХАИТ: на начальных этапах болезни, когда определяется высокий титр АТ к ТПО, но уровень тиреоидных гормонов еще находится в пределах референтных значений, в иммунной системе больного происходит повышение продукции ИЛ-1 $\beta$ . Затем, по мере возникновения дефицита тиреоидных гормонов, продукция ИЛ-1 нормализуется до возрастного уровня, при этом повышается продукция про- и противовоспалительных

Таблица 2

## Показатели иммунорегуляторных процессов у пациентов с манифестным гипотиреозом (Ме [25; 75])

Параметр	Пациенты с манифестным гипотиреозом		Контрольная группа (n=52)
	подгруппа пациентов с ХАИТ (n=48)	подгруппа пациентов с ПГ (n=32)	
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	4,9 [3,67; 8,89] Z=6,8 p=0,16	4,29 [2,94; 6,18] Z=5,2 p=0,31	3,59 [2,47; 5,45]
ИЛ-6, пг/мл	13,2 [8,8; 19,6] Z=0,67 p=0,001	6,3 [3,1; 9,4] Z=1,3 p=0,019	3,69 [1,24; 4,8]
ИЛ-8, пг/мл	11,3 [8,8; 14,6] Z=2,64 p=0,01	9,7 [8,0; 12,2] Z=2,16 p=0,03	7,4 [6,4; 9,5]
ИЛ-10, пг/мл	12,1 [6,8; 15,5] Z=0,56 p=0,001	7,3 [4,6; 8,9] Z=1,78 p=0,015	5,4 [1,6; 8,0]
ФРЭС, пг/мл	51,2 [26,1; 84,4] Z=2,41 p=0,005	43,1 [29,9; 74,9] Z=2,74 p=0,012	32,3 [18,8; 40,3]

Примечание: Z — критерий Фишера, p — достоверность различий в сравнении с контролем. Референтный интервал нормальных значений для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 составляет 0–10 пг/мл; для ФРЭС 0–40 пг/мл.

Таблица 3

## Мочевая экскреция хемокинов MCP-1, RANTES у больных манифестным гипотиреозом (Ме [25; 75])

Параметр	Пациенты с первичным гипотиреозом		Контрольная группа (n=52)
	подгруппа пациентов с ХАИТ (n=48)	подгруппа пациентов с ПГ (n=32)	
MCP-1, пг/мл	167,5 [92,3; 202,6] Z=2,8 p=0,004	67,7 [51,2; 144,1] Z=2,09 p=0,13	86,45 [69,3; 101,5]
RANTES, пг/мл	4,5 [2,7; 6,5] Z=0,5 p=0,61	5,3 [3,8; 6,5] Z=1,3 p=0,16	3,91 [2,47; 6,89]

Примечание: Z — критерий Фишера, p — достоверность различий в сравнении с контролем. Референтный интервал нормальных значений для MCP-1 составляет 0–100 пг/мл; для RANTES 0–10 пг/мл.

цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, по-видимому обусловленная накоплением ИЛ-1 $\beta$  в организме на предшествующих этапах болезни.

Данные зарубежных авторов свидетельствуют о том, что хемокины (цитокины с хемоаттрактантными свойствами для широкого спектра эффекторных клеток) играют большую роль в запуске и поддержании аутоиммунного процесса [2, 7]. Отмечено, что тиреоидные фолликулярные клетки имеют прямое отношение к развитию ХАИТ, так как способны индуцировать хемокины, в частности RANTES, инфильтрирующие ткани ЩЖ иммунными клетками [6]. В литературе описаны значительные изменения уровня RANTES в сыворотке крови и моче при аутоиммунных заболеваниях у человека, когда в условиях оксидативного стресса и других факторов происходит нарушение фильтрационной способности почек [8]. Одновременно с этим происходит повышение экспрессии рецепторов хемокинов, а затем и продукция самих 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 соединительно-тканых элементов, приводя к склерозу гломерул и фиброзу интерстициальной ткани [2, 7, 8]. MCP-1 (хемоаттрактивный белок-1 моноцитов) в почках вырабатывается тубулоэпителиальными клетками в ответ на провоспалительные цитокины и протеинурию, в частности интерлейкин-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и другие [7, 9].

Таким образом, представляет интерес исследование мочевой экскреции RANTES и MCP-1 как маркеров почечных изменений при манифестном гипотиреозе аутоиммунной этиологии.

Уровни мочевой экскреции RANTES в группах пациентов с ХАИТ и здоровых людей статистически значимо не различались: 4,5 [2,7; 6,5] и 3,91 [2,4; 6,8] пг/мл (p (Z) = 0,61), различий не было выявлено и при сравнении показателей в группе пациентов с ПГ и контрольной группе: 5,3 [3,8; 6,5] и 3,91 [2,47; 6,89] пг/мл (p (Z) = 0,16). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных почечных изменений при МГ, а также о функциональном характере нарушения фильтрационной функции почек (табл. 3).

Вместе с тем выявлено статистически значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1 в группе ХАИТ до 167,5 [92,3; 202,6] пг/мл по сравнению с группой здоровых людей: 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, (p (Z) = 0,004), чего не наблюдалось в группе пациентов с ПГ: 67,7 [51,2; 144,1] и 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, (p (Z) = 0,13). Повышение концентрации провоспалительного хемокина MCP-1 в моче пациентов с ХАИТ согласно полученными результатами может быть связано с гиперпродукцией ИЛ-6 (ИЛ-6 у пациентов с ХАИТ: 13,2 [8,8; 19,6] p (Z) = 0,001). Повышение ИЛ-6 коррелировало с высоким титром антител к тиреопероксидазе в группе пациентов с ХАИТ, что связано с влиянием ИЛ-6 на дифференцировку В-клеток, участие в процессе созревания В-лимфоцитов в антителопроизводящие клетки.

**Обсуждение.** Таким образом, при ХАИТ на фоне высокого титра АТ к ТПО выявлены лабораторные признаки аутоиммунного воспаления, что выражается в достоверном увеличении сывороточных концен-

траций провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-6, ИЛ-8) и моче (МСР-1). Поддержание иммунного гомеостаза в организме пациентов с МГ обеспечивается целым комплексом иммунных механизмов обратной связи, важнейшими среди которых являются активация, пролиферация и дифференцировка клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации противовоспалительного медиатора, наиболее выраженных в группе пациентов с ХАИТ. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов в конечном счете может являться ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние больного при ХАИТ.

Согласно полученным результатам ряд показателей у пациентов с ХАИТ и ПГ, отражающих функциональное состояние почек и активность иммунной системы, значительно отличается от таковых у практически здоровых лиц.

В настоящее время методы лечения гипотиреоза направлены на коррекцию функционального состояния щитовидной железы, а значение иммунотропных патогенетических методов лечения недооценивается в клинической практике. Это предопределяет разработку дополнительных методов лечения, воздействующих на основные звенья патогенеза ХАИТ, то есть активно и избирательно влияющих на иммунную и эндокринную системы, восстанавливающих нормальное течение метаболических процессов.

#### Заключение.

1. Повышение сывороточной концентрации про- и противовоспалительных цитокинов выявлено у пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с клинически здоровыми лицами.

2. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 были достоверно выше в группе пациентов с ХАИТ, что свидетельствует о нарушении баланса цитокинпродуцирующей активности типа Th1 и Th<sup>2</sup>. В группе пациентов с ПГ уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 также значимо отличались от таковых у здоровых лиц, однако не превышали пределов допустимых значений.

3. Выявлено достоверное повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных с ХАИТ по сравнению с практически здоровыми лицами.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках НИР кафедры эндокринологии, по направлению «Актуальные вопросы эндокринологии», номер государственной регистрации 01200959764.

#### Библиографический список

1. Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor [et al.] // Arch. Inter. Med. 2000. Vol. 160. P. 526–534.

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

3. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // Thyroid International. 1996. Vol. 3. P. 13–15.

4. Николаева А. В., Пименов Л. Т. Сравнительная характеристика клинико-функционального состояния почек у больных с декомпенсированным гипотиреозом в его сочетании с хроническим пиелонефритом // Нефрология. 2000. Т. 4, № 4. С. 61–64.

5. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Генетика и иммунология аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Фундаментальная и клиническая тиреологическая: рук-во для врачей. М.: Медицина, 2007. С. 243–311.

6. Hidaka, Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho. Byori. 1999. Vol. 47. P. 335–339.

7. 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.

8. Phenekos C. Th1 and Th<sup>2</sup> serum cytokine profiles characterize patients with Hashimotos thyroiditis (Th1) and Graves disease (Th<sup>2</sup>) // Neuroimmunomodul. 2004. Vol. 11. P. 209–213.

9. The monocyte chemoattractant protein-1 / CCR2 loop, inducible by TGF-beta, increases podocyte motility and albumin permeability / E. U. Lee, C. H. Chung, C. C. Khoury [et al.] // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2009. Vol. 297 (1). P. 85–94.

10. Carmeliet P., Jain R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases // Nature. 2000. Vol. 407. P. 249–257.

#### Translit

1. Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor [et al.] // Arch. Inter. Med. 2000. Vol. 160. P. 526–534.

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

3. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // Thyroid International. 1996. Vol. 3. P. 13–15.

4. Nikolaeva A. V., Pimenov L. T. Sravnitel'naja harakteristika kliniko-funkcional'nogo sostojanija pochek u bol'nyh s dekompensirovannym gipotireozom v ego sochetanii s hronicheskim pielonefritom // Nefrologija. 2000. T. 4, № 4. S. 61–64.

5. Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaja V. M. Genetika i immunologija autoimmunnyh zabolovanij witovidnoj zhelezy // Fundamental'naja i klinicheskaja tireoidologija: ruk-vo dlja vrachej. M.: Medicina, 2007. S. 243–311.

6. Hidaka, Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho. Byori. 1999. Vol. 47. P. 335–339.

7. 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.

8. Phenekos C. Th1 and Th<sup>2</sup> serum cytokine profiles characterize patients with Hashimotos thyroiditis (Th1) and Graves disease (Th<sup>2</sup>) // Neuroimmunomodul. 2004. Vol. 11. P. 209–213.

9. The monocyte chemoattractant protein-1 / CCR2 loop, inducible by TGF-beta, increases podocyte motility and albumin permeability / E. U. Lee, C. H. Chung, C. C. Khoury [et al.] // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2009. Vol. 297 (1). P. 85–94.

10. Carmeliet P., Jain R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases // Nature. 2000. Vol. 407. P. 249–257.