

Мельник А.А.
Медицинская компания «Empirica», г. Киев, Украина

Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек

For cite: Počki. 2019;8(1):68-78. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157798

Резюме. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) необходимы для нормального функционирования почек, которые, в свою очередь, являются не только органом для метаболизма и выведения гормонов ЩЖ, но и служат мишенью для действия некоторых тиреоидных гормонов. Гипотиреоз и гипертиреоз связаны с клинически значимыми изменениями в деятельности почек. Гипотиреоз сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гипонатриемией и изменением способности почек выводить воду из организма. Повышенные уровни гормонов ЩЖ приводят к увеличению СКФ и почечного кровотока. Почечная недостаточность влияет на функцию ЩЖ. Хроническая болезнь почек сопровождается заметными эффектами на оси гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа. Имеется связь между раком ЩЖ и опухолями почек. Данные последних исследований показывают, что гормоны ЩЖ, особенно Т3, можно рассматривать как маркер выживания у пациентов с заболеванием почек.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы; гипотиреоз; гипертиреоз; хроническая болезнь почек; повреждение почек

Связь между функцией щитовидной железы (ЩЖ) и почками известна уже на протяжении многих лет [1, 2]. Как известно, синтез и секрецию гормонов щитовидной железы, таких как Т4 (тироксин) и Т3 (трийодтиронин), стимулирует тиреотропный гормон (ТТГ) из гипофиза, регуляция которого осуществляется тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ). В свою очередь, ТРГ и ТТГ регулируются путем ингибирования обратной связи циркулирующего Т4, который конвертируется в Т3 в гипоталамусе и гипофизе ферментом 5'-дейодиназой (D2) [3, 4]. Активность D2 повышается при снижении уровня Т4. В периферических тканях Т4 преобразуется в Т3 через дейодиназы D1 и D2 [5]. Считается, что D2 вносит основной вклад в продуцирование Т3 (рис. 1).

Влияние гормонов щитовидной железы на физиологию почек

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в росте, функционировании и физиологии почек [6–8]. Они оказывают как преренальное, так и прямое действие на функцию почек. Преренальные

эффекты опосредованы влиянием гормонов ЩЖ на сердечно-сосудистую систему и почечный кровоток, а прямое действие — на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тубулярную секрецию, реабсорбцию и физиологию почечных канальцев. Кроме того, гормоны ЩЖ регулируют Na/H обменник, Na/P-котранспорт и Na/K-АТФазу в проксимальных извитых канальцах [9]. Оказывают влияние на адренергические рецепторы, дофаминергическую активацию клеток канальцев почек и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Любые изменения функции ЩЖ (гипотиреоз или гипертиреоз) могут нарушить функцию почек [10].

Гипотиреоз и функция почек

При гипотиреозе наблюдается снижение почечного кровотока за счет уменьшения сердечного выброса (отрицательные хронотропный и инотропный эффекты) [11], повышение периферического сосудистого сопротивления [12], внутривисочечная вазоконстрикция, снижение почечного ответа на вазодилататоры [13] и уменьшение экспрессии ре-

нальных вазодилататоров — эндотелиального фактора роста (VEGF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [14]. Такие патологические изменения в структуре клубочков при гипотиреозе, как утолщение базальной мембраны клубочков и расширение мезангиального матрикса, способствуют снижению почечного кровотока [15]. У более 55 % взрослых с гипотиреозом скорость клубочковой фильтрации обратимо снижается примерно на 40 % [16]. Это связано с уменьшением чувствительности к β -адренергической стимуляции и высвобождению ренина, со снижением содержания ангиотензина II и нарушением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17, 18]. В проксимальных канальцах наблюдается снижение абсорбции натрия, хлоридов и воды [19]. Экспрессия базолатеральных хлоридных каналов понижается. Таким образом, снижение реабсорбции хлоридов приводит к увеличению их доставки на периферию, что является триггером для macula densa (плотное пятно) опосредовать тубулогломерулярную обратную связь, которая снижает активность РААС. Это приводит к падению СКФ. Тубулярная транспортная способность снижается, и активность Na/K-АТФазы сначала уменьшается в проксимальных канальцах, а затем почти во всех сегментах нефрона [20]. Отме-

чается уменьшение реабсорбции натрия и бикарбоната, что приводит к нарушению кислотности мочи. Снижение тубулярной реабсорбционной способности приводит к невозможности поддерживать медуллярный гипертонос, который является основной движущей силой концентрирования мочи. Низкий медуллярный гипертонос при гипотиреозе приводит к нарушению способности почек концентрировать мочу. Гипотиреоз вызывает обратимое повышение чувствительности собирательных протоков к вазопрессину (антидиуретический гормон — АДГ). Это увеличивает реабсорбцию свободной воды, однако при гипотиреозе повышение задержки воды не в состоянии максимально супрессировать АДГ. Гипотиреоз приводит к низкому сердечному выбросу, который запускает каротидные барорецепторы, в результате чего увеличивается неосмотическая секреция АДГ. Гипонатриемия при гипотиреозе обусловлена снижением СКФ, реабсорбцией натрия и относительным увеличением АДГ. Гипонатриемия среди пациентов с гипотиреозом, которые имеют повышенный креатинин, встречается в два раза чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем креатинина в сыворотке. При гипотиреозе наблюдается обратимое снижение отношения почки/масса тела. При соответствующем лечении почечная масса поч-

ти удваивается. Гипотиреоз приводит к обратимому повышению уровня креатинина в сыворотке крови вследствие снижения СКФ, а также возможной миопатии и рабдомиолиза. Наблюдается снижение уровня цистатина С из-за уменьшения его продуцирования, увеличение проницаемости клубочковых капилляров для белков с последующей протеинурией [21].

Гипертиреоз и функция почек

Гипертиреоз приводит к увеличению почечного кровотока и СКФ [22]. Это происходит на нескольких уровнях. Влияние преренальных факторов заключается в том, что гормоны ЩЖ увеличивают сердечный выброс за счет положительного хронотропного и инотропного эффектов, а

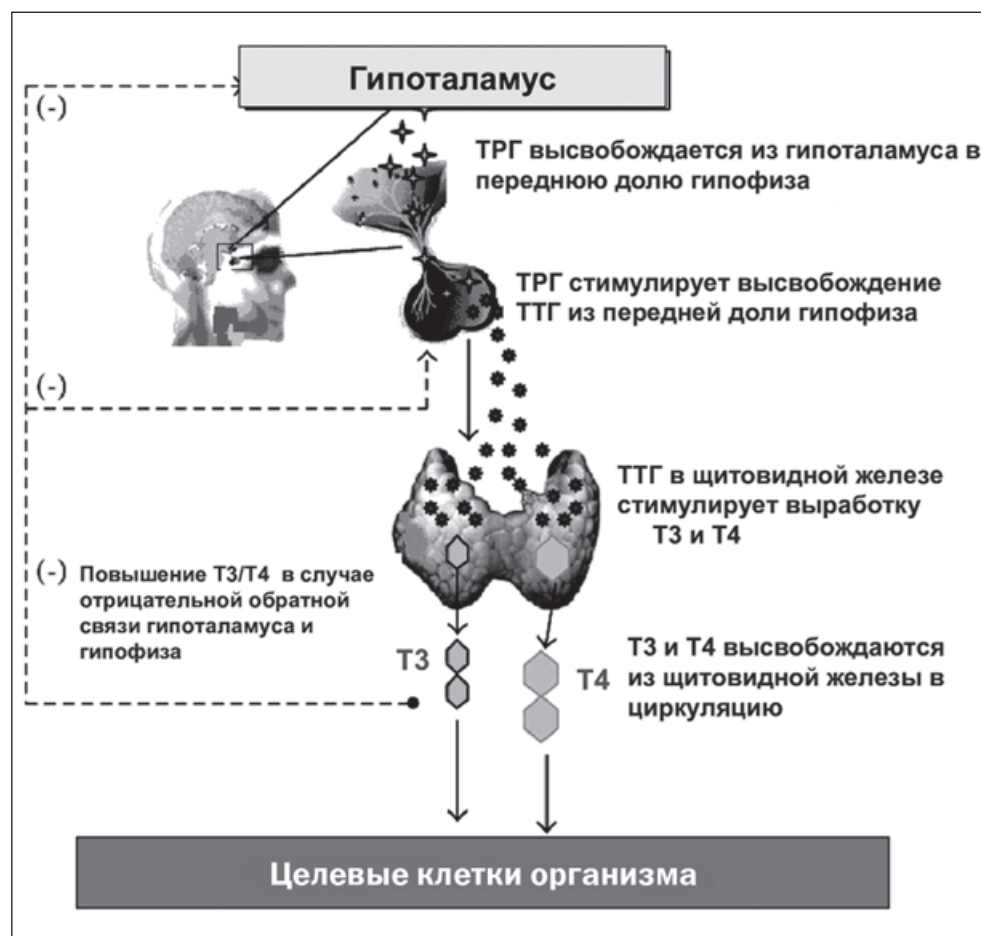


Рисунок 1. Регуляция осью гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа уровней гормонов Т3 и Т4

также снижения сосудистого сопротивления. Это косвенно способствует повышению почечного кровотока. Наблюдается увеличение эндотелиального продуцирования оксида азота (NO) синтазой оксида азота (NOS) в коре и мозговом слое почек [23]. Этот процесс сопровождается снижением почечного вазоконстриктора эндотелина [24]. Таким образом, увеличение внутривисцеральной вазодилатации и уменьшение вазоконстрикции приводят к повышению почечного кровотока. У пациентов с гипертиреозом СКФ увеличивается примерно на 18–25 %, что обусловлено не только увеличением почечного кровотока, но и активацией системы РААС. Гормоны ЩЖ стимулируют РААС несколькими способами. При гипертиреозе наблюдается повышенная β -адренергическая активность, сопровождаемая повышением плотности β -адренергических рецепторов в корковом слое почек, что приводит к стимуляции РААС [25]. Т3 повышает экспрессию гена ренина. Гормоны ЩЖ повышают уровень ренина в плазме, ангиотензина II и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке. Кроме того, наблюдается увеличение синтеза ангиотензиногена в печени и плотности его рецепторов [26]. Все эти факторы повышают активность РААС. Эти процессы приводят к афферентной артериальной вазодилатации и эфферентной артериальной вазоконстрикции и, как следствие, к повышению фильтрационного давления. При гипертиреозе отмечается увеличение активности базолатеральной Na/K-АТФазы, апикального Na/H-обменника и Na/Pi-котранспортера. Активация этих транспортеров увеличивает проксимальную реабсорбцию натрия. При гипертиреозе отмечается одновременное увеличение канальцевой и почечной массы, а также реабсорбционной способности канальцев [27]. Активная реабсорбция хлоридов, наряду с транспортом через базолатеральный хлоридный канал, косвенно увеличивает реабсорбцию кальция, особенно в петле Генле. У пациентов с гипертиреозом креатинин сыворотки, как обратный маркер СКФ, значительно снижается не только из-за увеличения СКФ, но и из-за сокращения общей мышечной массы [28]. При гипертиреозе усиливается клеточный метаболизм, что приводит к повышению цистатина С, уровни которого плохо коррелируют с СКФ. Нейтрофильная желатиназа, связанная с липокалином (NGAL), являющаяся биомаркером сниженной функции почек, не изменяется при гипертиреозе. N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) повышается вследствие разрушения гломерулярной базальной мембраны и повреждения канальцев [29]. Наблюдается снижение способности к концентрированию мочи, вероятно, из-за увеличения почечного кровотока и осмотического диуреза, а не из-за нечувствительности к вазопрессину. Гипертиреоз связан с уменьшением общего количества воды в организме. При этом концентрация калия и натрия в сыворотке остается в норме.

Различные эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функцию почек представлены в табл. 1.

Клинические эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функциональные почечные тесты суммированы в табл. 2.

Заболевания почек, связанные с дисфункцией щитовидной железы

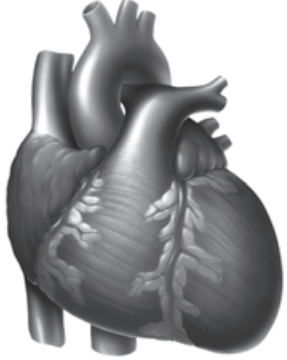

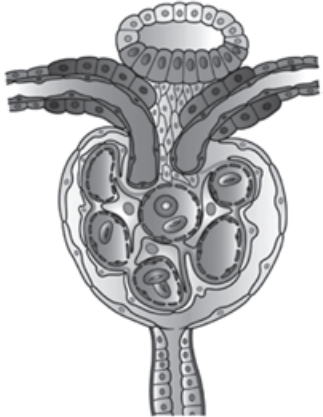

Различные заболевания почек могут быть связаны с нарушениями функции щитовидной железы.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) влияет на ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа и периферический обмен гормонов ЩЖ. У пациентов с ХБП самым распространенным заболеванием является субклинический гипотиреоз с низким Т3 [30]. Уровни ТТГ обычно нормальные, с измененным циркадным ритмом (зависит от биоактивности ТТГ). При уремии ответ рецептора гипофиза на действие тиреотропин-релизинг-гормона снижается, что вызывает уменьшение высвобождения ТТГ, снижение клиренса и увеличение периода полураспада ТТГ. Аномальные компоненты сыворотки, обнаруживаемые при интоксикации продуктами обмена, могут изменить связывание Т3 и Т4 с белками. Нормальные или низкие уровни Т4 могут быть связаны с действием фермента монодейодиназы, который проявляет свою активность во внутреннем бензольном кольце вместо внешнего, что приводит к образованию реверсивного Т3 (rТ3). Однако у пациентов с ХБП уровни rТ3 являются нормальными, так как он перемещается из сосудистого русла во внутриклеточное пространство. Кратковременное повышение Т4 обычно наблюдается после гемодиализа. Этот эффект в основном обусловлен действием гепарина как антикоагулянта, который ингибирует связывание Т4 с белками и приводит к повышению Т4. Низкие уровни Т3 при ХБП могут быть также связаны с действием йодтирониндейодиназы (конвертирует Т4 в Т3). Это может проявляться при голодании, хроническом метаболическом ацидозе и белковой недостаточности. Эти факторы влияют на связывание белков с Т3. Низкие уровни Т3 при ХБП объясняются периферическим (вне щитовидной железы) преобразованием Т4 в Т3 из-за снижения клиренса воспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа и IL-1 [31]. Эти цитокины ингибируют экспрессию 5'-дейодиназы и способствуют преобразованию Т4 в Т3 (рис. 2).

Низкие уровни свободного Т3 оказались независимыми предикторами смертности пациентов, находящихся на гемодиализе [32]. Сниженные уровни Т3 до пересадки почки связаны с посттрансплантационными рисками потери трансплантата, поэтому всем клиницистам рекомендуется проверять уровень Т3 до пересадки почки. Уремия влияет на функцию и размер щитовидной железы

Таблица 1. Различные эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функцию почек

Гипотиреоз		Гипертиреоз
↓ Частота сердцебиения		↑ Частота сердцебиения
↓ Сократимость сердца		↑ Сократимость сердца
↓ Сердечный выброс		↑ Сердечный выброс
↑ Периферическое сопротивление сосудов		↓ Периферическое сопротивление сосудов
↓ Почечный кровоток		↑ Почечный кровоток
↓ β-адренергические рецепторы почек		↑ β-адренергические рецепторы почек
↓ Активность РААС		↑ Активность РААС
↓ Фильтрационное давление		↑ Фильтрационное давление
↓ СКФ		↑ СКФ
↓ Тубулогломерулярная обратная связь		↑ Тубулогломерулярная обратная связь
↓ Трубчатая масса		↑ Трубчатая масса
↓ Na/K-АТФаза		↑ Na/K-АТФаза
↓ Способность концентрировать мочу		↑ Способность концентрировать мочу

[33]. У пациентов с уремией наблюдается увеличение объема щитовидной железы по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Кроме того, рак щитовидной железы чаще встречается у пациентов с уремией, чем в общей популяции [34] (рис. 3).

Острое повреждение почек

Острое повреждение почек (ОПП) связано с аномалиями в функционировании гормонов ЩЖ, аналогичных тем, которые обнаружены при синдроме эутиреоидной патологии (СЭП). В отличие от обычной формы СЭП у пациентов с ОПП уровни *гТ3* могут не повышаться [35]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови, связанное с гипотиреозом, может иметь отношение к пациентам с карциномой ЩЖ, при лечении которых левотироксин может способствовать развитию первичного гипотиреоза и иммунной активации ЩЖ или почек

как элиминация осуществляется в основном через почки [36]. У пациентов с первичным [37, 38] или вторичным гипотиреозом [39, 40] к развитию ОПП приводит рабдомиолиз.

Гломерулярные заболевания почек

Заболевания ЩЖ (гипо- и гипертиреоз) могут быть связаны с различными формами гломерулонефрита [41]. Наиболее часто встречающейся формой является мембранозная гломерулопатия, связанная с нефротическим синдромом [42]. В исследованиях была отмечена связь между дисфункцией ЩЖ и IgA-нефропатией [43], мезангиокапиллярным или мембранопрлиферативным гломерулонефритом [44], гломерулонефритом с минимальными изменениями [45]. В этот процесс могут быть вовлечены несколько механизмов. Протеинурия может способствовать развитию первичного гипотиреоза и иммунной активации ЩЖ или почек

с формированием иммунокомплексов, которые часто встречаются у пациентов с заболеванием ЩЖ [46]. Отложение иммунокомплексов наблюдается в базальной мембране фолликулярного эпителия ЩЖ и гломерулах у пациентов с тиреоидитом Хашимото и мембранной гломерулопатией. Подтверждается связь заболевания почек и дисфункции ЩЖ, которая имеет аутоиммунное происхождение и связана с диабетом 1-го типа, наличием отложений иммуноглобулинов и тиреоглобулина в гломерулах у некоторых пациентов [47]. Гломерулярные заболевания в основном имеют аутоиммунный характер (например, волча-

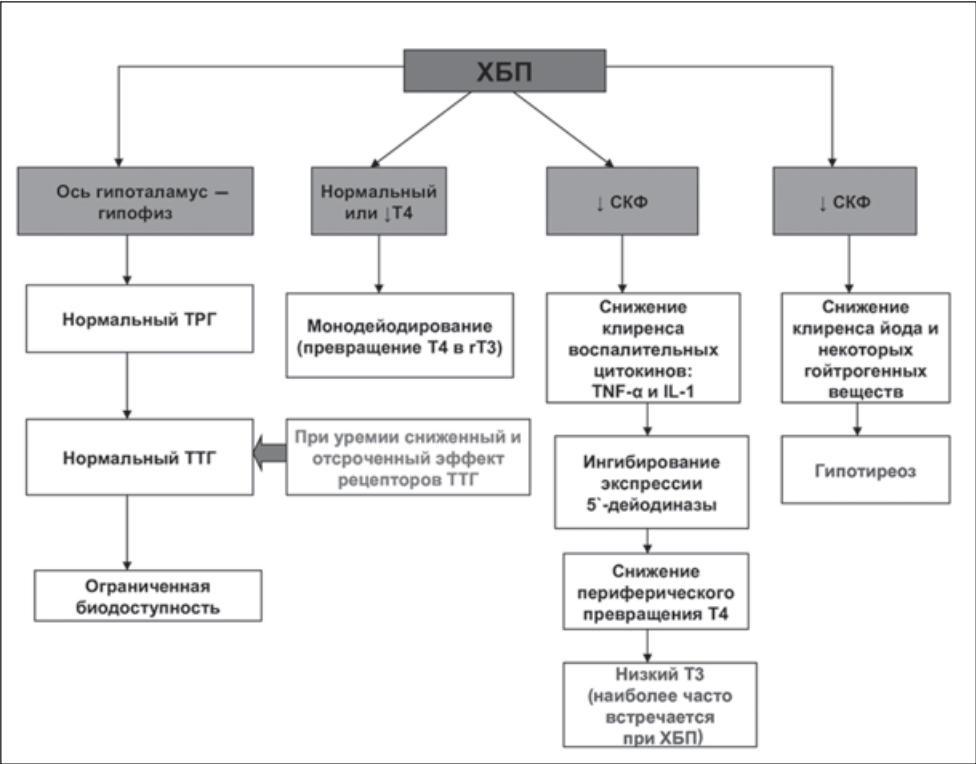


Рисунок 2. Связь хронической болезни почек (ХБП) с дисфункцией щитовидной железы

Таблица 2. Клинические эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функциональные почечные тесты

Тест	Гипотиреоз	Гипертиреоз
Креатинин (сыворотка)	Увеличение	Снижение
Цистатин С (сыворотка)	Уменьшение	Увеличение
NGAL (моча)	Не изменяется	Не изменяется
Белок мочи (24 часа)	Увеличивается	Увеличивается
Выведение воды	Уменьшается	Увеличивается
Дисбаланс электролитов	Гипонатриемия	Нет

ночный нефрит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и связаны с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы.

Тубулярные заболевания почек

Тубулярное повреждение почек также связано с дисфункцией ЩЖ, хотя реже по сравнению с гломерулярными заболеваниями [48]. Сообщалось об отдельных случаях гипертиреоза, связанного с тубулоинтерстициальным нефритом и увеитом, который реагирует на лечение глюкокортикоидами [49]. В этих случаях это была не болезнь Грейвса, а, скорее, тиреоидит при отсутствии аутоиммунитета ЩЖ. Рифампицин может способствовать развитию тубулоинтерстициального нефрита и гипертиреоза [50].

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) обусловлен изменениями уровней тиреоидных гормонов в сыворотке. Потеря через мочу связывающих белков, таких как тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин и альбумин, приводит к снижению содержания Т4 в сыворотке (иногда общего Т3). Эти гормональные изменения ассоциированы со степенью протеинурии и уровнями сывороточного альбумина. У пациентов с низким резервом ЩЖ может развиться гипотиреоз. Первичный гипотиреоз связан с врожденным нефротическим синдромом [51]. При массивной протеинурии, которая стимулирует ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа, от-

мечается дефицит тиреоидных гормонов, что отражается на концентрации тиреотропного гормона в сыворотке. К факторам риска развития этого заболевания относятся недостаток питания и дефицит йода.

Диализ и трансплантация почки

Пациенты, находящиеся на гемодиализе из-за ХБП, имеют низкий уровень гормонов ЩЖ и повышенный уровень ТТГ. Гепарин ингибирует связывание Т4 с белком, увеличивая при этом фракцию свободного Т4 у пациентов с ХБП после диализа [52]. У пациентов с ХБП на гемодиализе существует компенсаторное влияние тиреоидных гормонов на транспорт в клетки, которое помогает поддерживать эутиреоидное состояние, несмотря на низкий уровень гормонов ЩЖ в сыворотке крови [53]. В связи с этим, несмотря на низкое содержание гормонов ЩЖ в сыворотке, не следует начинать их повышение без существенного увеличения ТТГ. Среди пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, наблюдается значительное увеличение гипотиреоза (особенно субклинического) и низких уровней Т3, а также потеря тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), Т4 и Т3. Несмотря на постоянную и существенную потерю белка, уровни ТСГ пребывают в норме, а потери Т4 и Т3 незначительны (соответственно 10 и 1 %) и легко компенсируются. Таким образом, пациентам на перитонеальном диализе нет необходимости восполнять гормоны ЩЖ.

Низкие уровни Т3 и Т4 восстанавливаются после

трансплантации, хотя и постепенно — в течение первых 3–4 месяцев. У пациентов после трансплантации почки в течение первых нескольких месяцев наблюдается снижение уровней Т4 [54]. В целом после трансплантации объем щитовидной железы и уровни свободного Т3 хорошо коррелируют с функцией трансплантата [55]. Низкие уровни Т3 перед трансплантацией связаны с будущим риском потери трансплантата [56].

Рак, щитовидная железа и почки

Пациенты, у которых в прошлом был рак щитовидной железы, имеют повышенный риск второго злока-

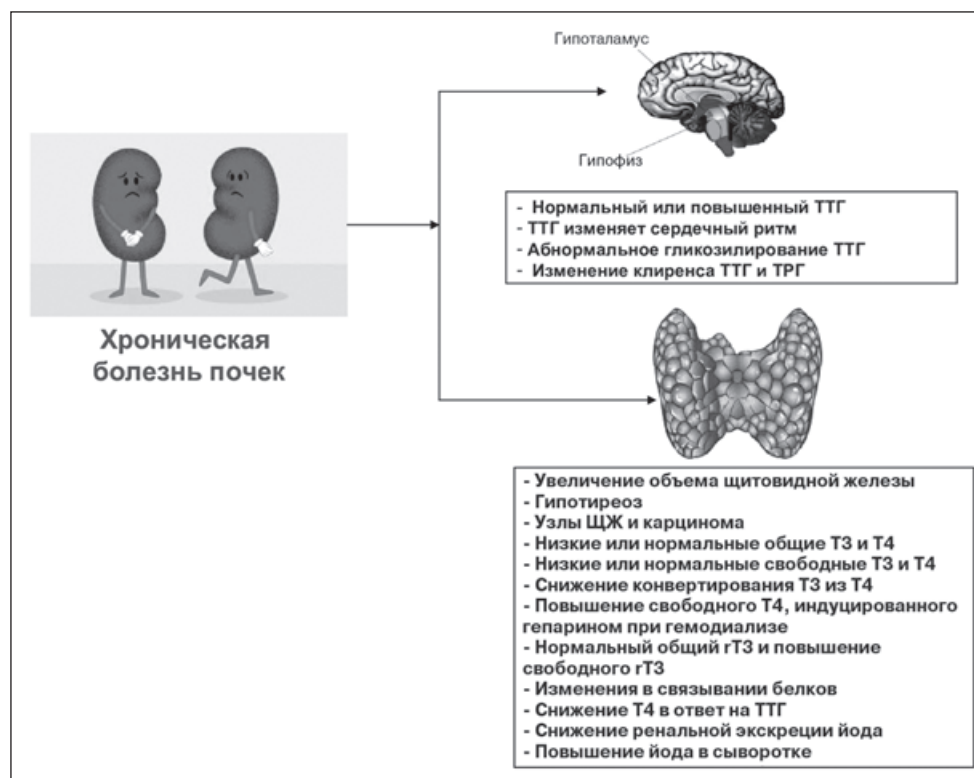


Рисунок 3. Эффекты хронической болезни почек на ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа

чественного новообразования, включая почечно-клеточный рак [57]. У пациентов с дифференцированной карциномой ЩЖ было зарегистрировано распространение опухолей в мочеполовой системе и почках [58]. Это может быть связано со специфическим лечением или генетической предрасположенностью. Так, лечение с использованием лучевой терапии опухоли Вильмса у детей можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития дифференцированного рака ЩЖ [59]. Вследствие высокой васкуляризации обоих органов нередко наблюдаются метастазы в почках при первичной опухоли ЩЖ и наоборот. Метастазы в почках были зарегистрированы у пациентов с папиллярным [60], фолликулярным [61] и анапластическим раком щитовидной железы [62]. У пациентов с раком ЩЖ метастазы в почках могут появиться спустя 7–30 лет от начала установления диагноза [63]. Присутствие почечно-клеточной карциномы с метастазами в ЩЖ указывает на плохой прогноз со средней выживаемостью около 5 лет 64 %. Этот тип метастазов появляется между 5 и 19 годами после нефрэктомии. Примерно 65 % случаев папиллярного рака ЩЖ у детей и подростков экспрессируют рецепторы для эритропоэтина. Опухоли с экспрессией этих рецепторов демонстрируют более благоприятные прогностические показатели, чем при их отсутствии [64]. Множественная эндокринная неоплазия типа 2А связана с дисплазией почек [65].

Лекарственные препараты при заболевании щитовидной железы и почек

Различные лекарственные препараты, используемые при заболеваниях щитовидной железы, могут оказывать неблагоприятное воздействие на почки и наоборот (табл. 3).

Гипотиреоз, вызванный тионамидами (метимазол, карбимазол и пропилтиоурацил), может при-

вести к повреждению почки. Тионамиды влияют на функцию почек путем различных иммунологических механизмов, которые приводят к развитию различных типов гломерулонефрита [66]. Литий оказывает неблагоприятное воздействие как на щитовидную железу, так и на почки, что приводит к развитию гипотиреоза и нефрогенного несахарного диабета. Литий ингибирует синтез и продукцию гормонов щитовидной железы. Механизм действия лития состоит в снижении уровней аквапорина-2 и приводит к литийиндуцированной гиперкалиемии [67]. У пациентов после трансплантации почки, которые использовали алемтузумаб, наблюдалось развитие аутоиммунного заболевания ЩЖ [68]. Лечение леналидомидом, новым препаратом с иммуномодулирующим, антиангиогенным и противоопухолевыми свойствами, было связано с транзиторным тиреотоксикозом у пациентов с почечно-клеточным раком [69]. Имеется также сообщение о двух случаях гипертиреоза, вызванного интерфероном-альфа у пациентов с почечно-клеточным раком [70]. Применение сунитиниба при лечении пациентов с почечно-клеточным раком может привести к дисфункции ЩЖ, в основном к гипотиреозу [71]. У этих пациентов периодически рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы. Некоторые авторы полагают, что состояние гиподисфункции ЩЖ может быть связано с лучшим прогнозом при определенных опухолях, поэтому левотироксин следует назначать с осторожностью пациентам с незначительно увеличенным ТТГ [72]. Некоторые лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное действие на почки и щитовидную железу. Например, амиодарон, богатый йодом антиаритмический препарат, может индуцировать как гипотиреоз, так и гипертиреоз [73], а также острое повреждение почек [74], а рифампицин — тубулоинтерстициальный нефрит и гипертиреоз [75].

Таблица 3. Лекарственные препараты, которые могут вызвать дисфункцию щитовидной железы и/или заболевание почек

Лекарственный препарат	Показания	Дисфункция щитовидной железы	Нарушение функции почек
Антитиреоидные лекарственные препараты (тионамиды)	Гипертиреоз	Гипотиреоз	Гломерулонефриты, васкулиты, люпус-нефрит
Литий	Биполярное аффективное расстройство, шизоаффективное расстройство	Гипотиреоз	Нефрогенный несахарный диабет, хроническая болезнь почек
Амиодарон	Аритмии	Гипо-/гипертиреоз	Острая почечная недостаточность
Рифампицин	Туберкулез	Гипертиреоз	Тубулоинтерстициальный нефрит
Алемтузумаб	Трансплантация почки	Аутоиммунный тиреоидит	
Леналидомид	Рак почки	Гипертиреоз	
Сунитиниб	Рак почки	Гипо-/гипертиреоз	

Функция щитовидной железы, заболеваемость и смертность при повреждении почек

Существует связь между уровнями ТЗ в сыворотке крови, различными маркерами воспаления и активацией эндотелия у пациентов с ХБП. У этих пациентов наблюдается связь между низкими значениями ТЗ и маркерами воспаления (повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и молекулы сосудистой адгезии 1). Чем ниже концентрация ТЗ, тем выше степень воспаления. Поэтому низкий ТЗ связан с плохой выживаемостью. Некоторые авторы рекомендуют определять уровни ТЗ для оценки связи между дисфункцией ЩЖ и риском смертности в этой популяции. Недоедание может снизить уровень ТЗ в сыворотке. Фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1 ингибируют экспрессию 5'-дейодиназы (тип 1), фермента, участвующего в преобразовании Т4 в ТЗ в периферических тканях, что объясняет хроническое воспаление и повреждение сосудов при ХБП и влияет на нормальный синтез ТЗ из Т4 [76].

Выводы

Установлена связь между дисфункцией щитовидной железы и заболеванием почек. Для ХБП характерно повышение уровня ТТГ, однако это не всегда означает гипотиреоз. Использование лекарственных препаратов при ХБП (гемодиализ, перитонеальный диализ) и трансплантации почки может оказывать сильное влияние на функцию ЩЖ. Трансплантация почки сопровождается специфическими изменениями в физиологии ЩЖ. Препараты, применяемые при дисфункции ЩЖ, могут привести к повреждению почек. Важную роль играет низкий ТЗ, который связан с воспалением, эндотелиальной дисфункцией и плохой выживаемостью у пациентов с ХБП. Связь между уровнями ТЗ и смертностью была доказана у уремических пациентов. Детальное знание этих взаимодействий важно как нефрологам, так и эндокринологам для оптимальной диагностики и ведения пациентов. Дальнейшие исследования в этой области могут дать новое понимание биологического значения изменения гормонов ЩЖ у пациентов с заболеванием почек.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol.* 1982;2(2):70-6. doi: 10.1159/000166587.
2. Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. *Contrib Nephrol.* 1986;50:64-72.
3. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, et al. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. *J Clin Invest.* 2013 Apr;123(4):1492-500. doi: 10.1172/JCI61231.
4. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev.* 2008 Dec;29(7):898-938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
5. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002 Feb;23(1):38-89. doi: 10.1210/edrv.23.1.0455.
6. Braunlich H. Thyroid hormones influencing renal electrolyte excretion in saline loaded rats of different ages. *Physiol Bohemoslov.* 1984;33(4):303-8.
7. Gattineni J, Sas D, Dagan A, Dwarakanath V, Baum MG. Effect of thyroid hormone on the postnatal renal expression of NHE8. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Jan;294(1):F198-204. doi: 10.1152/ajprenal.00332.2007.
8. Katyare SS, Modi HR, Patel SP, Patel MA. Thyroid hormone-induced alterations in membrane structure-function relationships: studies on kinetic properties of rat kidney microsomal Na(C),K (C)-ATPase and lipid/phospholipid profiles. *J Membr Biol.* 2007 Oct;219(1-3):71-81. doi: 10.1007/s00232-007-9063-7.
9. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab.* 1999 Jan-Apr;25(1-2):56-64. doi: 10.1159/000057421.
10. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Mar;18(1):131-144. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7.
11. Crowley WF, Jr, Ridgway EC, Bough EW, et al. Non-invasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977 Jan 6;296(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM197701062960101.
12. Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 2001 Apr;144(4):339-46.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2004 Sep;29(3):139-50. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
14. Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin Chem.* 2004 Jan;50(1):228-31. doi: 10.1373/clinchem.2003.021022.
15. Bradley SE, Coelho JB, Sealey JE, Edwards KD, Stephan F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. *Life Sci.* 1982 Feb 15;22;30(7-8):633-9.
16. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1996 Feb;27(2):195-8.

17. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb;154(2):197-212. doi: 10.1530/eje.1.02.093.
18. 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;160(3):205-15. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.12.008.
19. Zimmerman RS, Ryan J, Edwards BS, et al. Cardio-renal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. *Am J Physiol.* 1988 Jul;255(1 Pt 2):R61-6. doi: 10.1152/ajpregu.1988.255.1.R61.
20. Garg LC, Tisher CC. Effects of thyroid hormone on Na-K-adenosine triphosphatase activity along the rat nephron. *J Lab Clin Med.* 1985 Nov;106(5):568-72.
21. Suher M, Koc E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail.* 2005;27(6):739-42.
22. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):423-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x.
23. Quesada A, Sainz J, Wangenstein R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jul;147(1):117-22.
24. Singh G, Sharma AC, Thompson EB, Gulati A. Renal endothelin mechanism in altered thyroid states. *Life Sci.* 1994;54(24):1901-8.
25. Haro JM, Sabio JM, Vargas F. Renal beta-adrenoceptors in thyroxine-treated rats. *J Endocrinol Invest.* 1992 Sep;15(8):605-8.
26. Asmah BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K, Tan TT, Khalid BA. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 1997 Nov;29(11):580-3. doi: 10.1055/s-2007-979105.
27. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J Endocrinol.* 1998 Oct;159(1):9-14.
28. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005 Apr;28(4):346-9.
29. Nakamura S, Ishiyama M, Kosaka J, Mutoh J, Umemura N, Harase C. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in patients with Graves' disease, subacute thyroiditis, and silent thyroiditis: A longitudinal study. *Endocrinol Jpn.* 1991 Jun;38(3):303-8.
30. Basu G. and Mohapatra A. Interaction between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar;16(2):204-13. doi: 10.4103/2230-8210.93737.
31. Lim VS, Fang VS, Katz FI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and Triiodothyronine. *J Clin Invest.* 1977 Sep;60(3):522-34. doi: 10.1172/JCI108804.
32. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(3):523-8. doi: 10.1038/sj.ki.5001566.
33. Hegedus L, Andersen JR, Poulsen LR, et al. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron.* 1985;40(2):171-4. doi: 10.1159/000183455.
34. Miki H, Oshimo K, Inoue H, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol.* 1992 Mar;49(3):168-71.
35. Kaptein EM, Levitan D, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Alterations of thyroid hormone indices in acute renal failure and in acute critical illness with and without acute renal failure. *Am J Nephrol.* 1981;1(3-4):138-43. doi: 10.1159/000166531.
36. Bernet VJ. Reversible renal insufficiency attributable to thyroid hormone withdrawal in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2004 Jul-Aug;10(4):339-44. doi: 10.4158/EP.10.4.339.
37. Kursat S, Alici T, Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol.* 2005 Nov;64(5):391-3.
38. Birewar S, Oppenheimer M, Zawada ET Jr. Hypothyroid acute renal failure. *S D J Med.* 2004 Mar;57(3):109-10.
39. Kar PM, Hirani A, Allen MJ. Acute renal failure in a hypothyroid patient with rhabdomyolysis. *Clin Nephrol.* 2003 Dec;60(6):428-9.
40. Sekine N, Yamamoto M, Michikawa M, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. *Intern Med.* 1993 Mar;32(3):269-71.
41. Gurkan S, Dikman S, Saland MJ. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jan;24(1):193-7. doi:10.1007/s00467-007-0668-y.
42. Weetman AP, Pinching AJ, Pussell BA, Evans DJ, Sweny P, Rees AJ. Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. *Clin Nephrol.* 1981 Jan;15(1):50-1.
43. Ikeda K, Maruyama Y, Yokoyama M, et al. Association of Graves' disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Intern Med.* 2001 Oct;40(10):1004-10.
44. Dizdar O, Kahraman S, Gençtoý G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Apr;19(4):988-9. doi: 10.1093/ndt/gfh059.
45. Kagiya S, Tsuruta H, Tominaga M, Morishita K, Doi Y, Onoyama K. Minimal-change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with aged onset insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *Am J Nephrol.* 1999;19(3):369-72. doi: 10.1159/000013479.
46. Brohee D, Delespesse G, Debisschop MJ, Bonnyns M. Circulating immune complexes in various thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 1979 Jun;36(3):379-83.
47. Calder EA, Penhale WJ, Barnes EW, Irvine WJ. Evidence for circulating immune complexes in thyroid disease. *Br Med J.* 1974 Apr 6;2(5909):30-1.
48. Ebihara I, Hirayama K, Usui J, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with hyper-

thyroidism. *Clin Exp Nephrol*. 2006 Sep;10(3):216-21. doi: 10.1007/s10157-006-0423-x.

49. Hudde T, Heinz C, Neudorf U, Hoef S, Heiligenhaus A, Steuhl KP. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) - comorbidity and complications in four patients. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002 Jul;219(7):528-32. doi: 10.1055/s-2002-33583.

50. Paydas S, Balal M, Karayaylali I, Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy. *Adv Ther*. 2005 May-Jun;22(3):241-3.

51. Matto T. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994 Dec;8(6):657-9.

52. Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett DM, Dossetor JB, Grace M, Bettcher K. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. *Can Med Assoc J*. 1973 Aug 18;109(4):282-6.

53. Rodrigues MC, Santos GM, da Silva CA, et al. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ren Fail*. 2004 Jul;26(4):461-6.

54. Junik R, Wlodarczyk Z, Masztalerz M, Odrowaz-Sypniewska G, Jendryczka E, Maniti J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2003 Sep;35(6):2224-6.

55. Rotondi M, Netti GS, Rosati A, et al. Pretransplant serum FT3 levels in kidney graft recipients are useful for identifying patients with higher risk for graft failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Feb;68(2):220-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03022.x.

56. Acker CG, Flick R, Shapiro R, et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN). *Am J Transplant*. 2002 Jan;2(1):57-61.

57. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2007 Dec;17(12):1277-88. doi: 10.1089/thy.2007.0171.

58. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 May;31(5):685-91. doi: 10.1007/s00259-003-1448-y.

59. Vezzadini C, Cremonini N, Sforza A, Presutti L, Chiarini V. Treated Wilm's tumor in childhood as potential risk factor for second thyroid cancer. *Panminerva Med*. 2002 Sep;44(3):275-7.

60. Liou MJ, Lin JD, Chung MH, Liau CT, Hsueh C. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2005 Apr;125(4):438-42. doi: 10.1080/00016480410022822.

61. Kumar A, Nadig M, Patra V, Srivastava DN, Verma K, Bal CS. Adrenal and renal metastases from follicular thyroid cancer. *Br J Radiol*. 2005 Nov;78(935):1038-41. doi: 10.1259/bjr/24024066.

62. Oktay MH, Smolkin MB, Williams M, Cajigas A. Metastatic anaplastic carcinoma of the thyroid mimicking squamous cell carcinoma: report of a case of a challenging cytologic diagnosis. *Acta Cytol*. 2006 Mar-Apr;50(2):201-4. doi: 10.1159/000325932.

63. Insabato L, Di VD, De RG, Prezioso D, Corcione F, Terracciano LM. Renal metastasis from thyroid carcinoma 35 years after detection of the primary tumor. *Tumori*. 2003 Jan-Feb;89(1):99-101.

64. Eccles TG, Patel A, Verma A, Nicholson D, Lukes Y, Tuttle RM, Francis GL. Erythropoietin and the erythropoietin receptor are expressed by papillary thyroid carcinoma from children and adolescents. Expression of erythropoietin receptor might be a favorable prognostic indicator. *Ann Clin Lab Sci*. 2003 Fall;33(4):411-22.

65. McIntyre E, Bond P, Douglas F, Lennard T, Peaston R, Perros P. Multiple endocrine neoplasia type 2A: an unusual clinical presentation and association with renal dysplasia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003 Mar;141(2):157-9.

66. Calanas-Continente A, Espinosa M, Manzano-Garcia G, Santamaría R, Lopez-Rubio F, Aljama P. Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy. *Thyroid*. 2005 Mar;15(3):286-8. doi: 10.1089/thy.2005.15.286.

67. Bendz H, Aurell M. Adverse effects of lithium treatment and safety routines. *Lakartidningen*. 2004 May 19;101(21-22):1902-6, 1908.

68. Kirk AD, Hale DA, Swanson SJ, Mannon RB. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab. *Am J Transplant*. 2006 May;6(5 Pt 1):1084-5. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01258.x.

69. Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):681-3. doi: 10.1089/thy.2006.0294.

70. Umemoto S, Izumi K, Kanno H. Two cases of hyperthyroidism induced by interferon-alpha therapy for renal cell carcinoma. *Hinyokika Kiyo*. 2007 Apr;53(4):225-9.

71. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jan 3;99(1):81-3. doi: 10.1093/jnci/djk008.

72. Garfield DH, Hercbergs A, Davis PJ. Re: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 20;99(12):975-6. doi: 10.1093/jnci/djm008.

73. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):240-54. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427.

74. Morales AI, Barata JD, Bruges M, et al. Acute renal toxic effect of amiodarone in rats. *Pharmacol Toxicol*. 2003 Jan;92(1):39-42. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920107.x.

75. Paydas S, Balal M, Karayaylali I, Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy. *Adv Ther*. 2005 May-Jun;22(3):241-3.

76. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Sep;16(9):2789-95. doi: 10.1681/ASN.2005040356.

Получено 17.12.2018 ■

Мельник О.О.

Медична компанія «Empirica», м. Київ, Україна

Дисфункція щитоподібної залози і захворювання нирок

Резюме. Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) необхідні для нормального функціонування нирок, що, у свою чергу, є не тільки органом для метаболізму і виведення гормонів ЩЗ, але й мішенню для дії деяких тиреоїдних гормонів. Гіпотиреоз і гіпертиреоз пов'язані з клінічно значущими змінами в діяльності нирок. Гіпотиреоз супроводжується зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіпонатріємією та зміною здатності нирок до виведення води із організму. Підвищені рівні гормонів ЩЗ призводять до збільшення ШКФ і ниркового кровотоку.

Ниркова недостатність впливає на функцію ЩЗ. Хронічна хвороба нирок супроводжується помітними ефектами на осі гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза. Є зв'язок між раком ЩЗ і пухлинами нирок. Дані останніх досліджень показують, що гормони ЩЗ, особливо Т3, можна розглядати як маркер виживання у пацієнтів із захворюванням нирок.

Ключові слова: дисфункція щитоподібної залози; гіпотиреоз; гіпертиреоз; хронічна хвороба нирок; пошкодження нирок

O.O. Melnik

Medical company "Empirica", Kyiv, Ukraine

Thyroid dysfunction and kidney diseases

Abstract. Thyroid hormones provide normal functioning of the kidneys, which in turn are not only an organ for the metabolism and excretion of thyroid hormones but also serve as targets for the action of certain thyroid hormones. Hypothyroidism and hyperthyroidism are associated with clinically significant changes in the activity of the kidneys. Hypothyroidism is accompanied by a decrease in glomerular filtration rate (GFR), hyponatremia and a change in the ability to excrete water from the body through the kidney. Elevated levels of thyroid hor-

mones lead to an increase in GFR and renal blood flow. Renal failure affects thyroid function. Chronic kidney disease is accompanied by noticeable effects on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. There is a link between thyroid cancer and kidney tumors. Recent studies show that thyroid hormones, especially T3, can be considered as a marker of survival in patients with kidney disease.

Keywords: thyroid dysfunction; hypothyroidism; hyperthyroidism; chronic kidney disease; kidney failure