

УДК 616.43; 616-008.9; 616.39

САЗОНОВА Е.Г., МОХОРТ Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет

УЗ «10-я городская поликлиника», г. Минск

ТИРЕОИДНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Резюме. Тиреоидные гормоны влияют на адекватное физиологическое развитие почек и их структуру, почечную гемодинамику, скорость клубочковой фильтрации, функцию различных транспортных систем нефрона и водно-электролитный гомеостаз. Эти воздействия гормонов щитовидной железы на почки реализуются путем прямых и опосредованных механизмов, в то время как нарушение ренальной функции также индуцирует изменения в метаболизме тиреоидных гормонов. Данный обзор посвящен клинически важным и значимым взаимодействиям функций щитовидной железы и почек, понимание которых является необходимым для оптимизации терапии пациентов с коморбидной патологией.

1. Взаимосвязь тиреоидной функции и хронической болезни почек

Взаимодействие функций щитовидной железы (ЩЖ) и почек известно уже давно [1–3]. Тиреоидные гормоны продуцируются ЩЖ под контролем тиреотропного гормона (ТТГ) передней доли гипофиза, который, в свою очередь, подчинен регуляции тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ) гипоталамуса, и воздействуют на все системы человеческого организма. Тироксин (T_4) вырабатывается только в ЩЖ, в то время как трийодтиронин (T_3), более биологически активная форма этого гормона, образуется путем местной дейодиназации T_4 при участии фермента T_{4-5} -дейодиназы в других тканях, включая почки. В почках содержится $D1$ -изоформа этого фермента, которая становится менее активной при уремии и хронической болезни почек (ХБП) [4]. Гормоны ЩЖ являются эссенциальными и для поддержания водно-электролитного баланса. Следует отметить, что гипотиреоз, как и гипертиреоз, ассоциируется со значительными нарушениями в водно-электролитном обмене, изменениями в сердечно-сосудистой системе и управлении почками этими параметрами [5, 6].

С другой стороны, почки вовлечены в метаболизм и элиминацию тиреоидных гормонов. Снижение почечной функции сопровождается нарушениями в синтезе, секреции, обмене и выведении тиреоидных гормонов, поэтому функциональный статус ЩЖ приобретает особые характеристики у пациентов с ХБП [7].

Влияние тиреоидных гормонов на почки. Гормоны ЩЖ имеют огромное значение в развитии функции собирательных канальцев как в неонатальном, так и в постнатальном периоде. У экспериментальных животных гормоны ЩЖ влияют на размер почек, вес и структуру как у молодых особей, так и у взрослых. Гистологические исследования подтверждают эффект тиреоидных гормонов на корковые и мозговые сегменты, с затрагиванием

проксимальных и дистальных извитых канальцев [8]. У новорожденных крыс гипотиреоз вызывает уменьшение размеров почек и снижение их веса, длины и диаметра канальцев и, в меньшей степени, объема клубочка [9, 10].

Тиреоидные гормоны воздействуют на почечную функцию путем преренальных и ренальных эффектов. Преренальные (опосредованные) эффекты реализуются путем влияния гормонов ЩЖ на сердечно-сосудистую систему и кровоснабжение почки. Ренальные (прямые) эффекты определяются воздействием тиреоидных гормонов на СКФ, канальцевую секрецию и процессы реабсорбции. Доказано, что прямое влияние гормонов ЩЖ заключается в их воздействии на экспрессию и/или активацию большого количества ионных каналов и транспортеров, в некоторых случаях обусловлено непосредственным связыванием тиреоидных гормонов с областью промоутеров генов-переносчиков [11]. Тиреоидные гормоны затрагивают почечный клиренс воды посредством их влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [12]. Первенство Na^+-K^+-ATP азы в транспорте растворенных частиц хорошо изучено. Гормоны ЩЖ воздействуют на реабсорбцию Na^+ в проксимальных извитых канальцах путем увеличения активности Na^+-K^+-ATP азы и проницаемости канальцев для калия [13, 14]. Реабсорбция кальция в трубочках происходит аналогичным образом в отличие от обратного захвата магния [15]. Также тиреоидные гормоны регулируют адренергические рецепторы и допаминергическую активацию клеток в почечных канальцах [16]. Важным является влияние тиреоидных гормонов на ренин-ангиотензин-альдостероновую ось путем адренергической регуляции, стимуляцию высвобождения ренина, активность ангиотензиныазы [17–19].

© Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

2. Влияние тиреоидной дисфункции на почечную функцию

Тиреоидная дисфункция воздействует на поток крови, проходящий через почки, СКФ, функцию канальцев, электролитный гомеостаз и почечную структуру.

Гипотиреоз сопровождается снижением ренального потока крови и СКФ [20]. Эффект тиреоидных гормонов на эти параметры проявляется на различных уровнях. Среди преренальных факторов при гипотиреозе можно выделить следующие: снижение сердечного выброса (отрицательные хронотропный и инотропный эффекты) [21]. Доказано, что гормоны ЩЖ непосредственно воздействуют на кардиомиоциты, регулируя гены, важные для миокардиальных сокращений и электрохимической передачи сигнала, включая положительное воздействие на Ca^{2+} -АТФазу в саркоплазматическом ретикулуме, α -миозин тяжелых цепей, β 1-адренергические рецепторы, Na^+ - K^+ -АТФазу, калиевые каналы и отрицательное влияние на β -миозин тяжелых цепей, Na^+ - Ca^{2+} -обменники, аденилатциклазу типа V и VI [22]. Регуляция ренального потока крови в сторону уменьшения при гипотиреозе также связана с повышением периферического сосудистого сопротивления [23], внутривисочечной вазоконстрикцией [24], снижением почечного ответа на вазодилататоры [25], снижением экспрессии ренальных вазодилататоров, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) [26]. В дополнение к этому ренальный поток крови может снижаться ввиду патологических изменений в структуре клубочков при гипотиреозе, таких как утолщение базальной мембраны клубочка и расширение мезангиального матрикса [27]. СКФ обратимо снижается (примерно на 40 %) у более 55 % пациентов с гипотиреозом, что обусловлено несколькими причинами [28].

Во-первых, снижение чувствительности к β -адренергической стимуляции, уменьшение высвобождения ренина совместно со снижением образования ангиотензина II и нарушениями в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводят к снижению СКФ [29, 30].

Во-вторых, снижается всасывание натрия, хлоридов и воды в проксимальных канальцах [31], уменьшается фильтрующая поверхность клубочков из-за замедления роста паренхимы почки, вызванного гипотиреозом, что также вызывает снижение СКФ.

При гипотиреозе падает мощность канальцевого транспорта, снижается активность Na^+ - K^+ -АТФазы сначала в проксимальных канальцах, а затем и во всех сегментах нефрона [32], что сопровождается сокращением реабсорбции натрия и бикарбонатов. Повышенные потери этих электролитов с мочой ведут к нарушению процессов подкисления мочи. Сниженная реабсорбтивная мощность также приводит к неспособности поддерживать определенный уровень давления в мозговом слое, которое является движущей силой концентрационной функции почек [33]. Тем не менее гипотиреоз вызывает обратимое повышение чувствительности к вазопрессину (антидиуретическому гормону, или АДГ) собирательных трубочек,

что приводит к увеличению обратного всасывания воды. Однако нарастание задержки жидкости при гипотиреозе не в состоянии максимально подавить секрецию АДГ [34]. Резистентность гипофизарного ответа на увеличение задержки жидкости приводит к дальнейшей активации АДГ. Таким образом, гипотиреоз сопровождается снижением сердечного выброса, что запускает стимуляцию каротидных барорецепторов и в конечном итоге увеличивает неосмотическую секрецию АДГ [35]. Снижение СКФ, реабсорбции натрия, относительное увеличение секреции АДГ и почечной чувствительности к АДГ, опосредованные нарушением водного клиренса, ведут к гипонатриемии при снижении функции ЩЖ [32]. Гипонатриемия встречается в 2 раза чаще у лиц с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови, нежели у людей с нормальными значениями данного показателя. В то же время гипотиреоз приводит к обратимому повышению уровня сывороточного креатинина за счет снижения СКФ, а также из-за возможных миопатии и рабдомиолиза [36]. Гипотиреоз также приводит к увеличению проницаемости капилляров клубочков для белков [37]. Дальнейшая протеинурия часто предшествует снижению СКФ [38]. Цистатин С, продуцируемый с постоянной скоростью большинством ядерных клеток, свободно фильтруется в клубочках, а затем реабсорбируется и метаболизируется в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, является новым маркером почечной функции и индикатором дальнейших кардиоваскулярных рисков. Исследования на людях и животных показали, что уровень цистатина С в целом имеет тенденцию, противоположную уровню креатинина сыворотки [39, 40]. Таким образом, при гипотиреозе имеет место падение уровня цистатина С из-за уменьшения его продукции и дальнейшего снижения интенсивности клеточного метаболизма [41]. Эти изменения являются обратимыми и купируются при лечении гипотиреоза. Существует предположение, что гормоны ЩЖ непосредственно влияют на синтез цистатина С, хотя точный механизм этого действия пока неизвестен. Приведенные факты о вариабельности данного маркера свидетельствуют о том, что цистатин С не может быть использован для оценки СКФ у пациентов с заболеваниями ЩЖ [42]. Уровень Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), перспективного биомаркера нарушения функции почек, остается неизменным при тиреоидной дисфункции [30].

Влияние гипертиреоза на почки характеризуется увеличением ренального потока крови и СКФ, приводя к снижению уровня сывороточного креатинина [43]. Среди преренальных факторов можно выделить положительный хронотропный и инотропный эффект на сердце, снижение системного сосудистого сопротивления. Увеличение эндотелиального синтеза оксида азота (NO) в корковом и мозговом веществе почек индуцировано продукцией NO-синтазы путем прямого влияния тиреоидных гормонов и опосредовано высоким артериальным давлением при гипертиреозе. Повышение β -адренергической активности и плотности β -адренергических рецепторов в корковом веществе почек активируют РААС. T_3 увеличивает экспрессию гена синтеза ренина. Тиреоидные гормоны повышают плазменные уровни ренина, ангио-

тензина II, сывороточный уровень ангиотензинпревращающего фермента. В дополнение к этому повышается синтез ангиотензиногена печенью и плотность ангиотензиновых рецепторов [30]. При гипертиреозе усиливается активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-обменника}$, Na-Pi -котранспортера. Активация данных транспортеров увеличивает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, при этом также увеличивается реабсорбция кальция, особенно в петле Генле, и снижается доставка ионов хлора к дистальным отделам нефрона, однако их сывороточные концентрации остаются в пределах нормальных значений [44]. Тиреотоксикоз также ассоциирован с гипокалиемией вследствие различных тубулопатий. Уровень цистатина С повышен из-за увеличения клеточного метаболизма и усиления его продукции.

Сывороточные уровни цистатина С не коррелируют с СКФ при гипертиреозе, а уровень NGAL остается неизменным [43]. Одновременно снижается концентрационная способность почек вследствие увеличения ренального потока крови и осмотического диуреза.

3. Хроническая болезнь почек и нарушения функции ЩЖ

Почки играют значимую роль в регуляции метаболизма и элиминации тиреоидных гормонов. Многие пациенты с ХБП имеют эутиреоидный статус и нормальные значения уровней ТТГ и T_4 . В то же время ХБП воздействует как на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, так и на периферический метаболизм тиреоидных гормонов [45–47].

Известно, что уремия влияет на функцию и размеры ЩЖ: пациенты с ХБП имеют больший объем ЩЖ по сравнению с пациентами без нарушения почечной функции [48]. При ХБП экскреция йода снижается, что приводит к увеличению уровня сывороточного неорганического йода и увеличению депо йода в ЩЖ с тенденцией к последующему увеличению объема ЩЖ. Однако повышенный уровень неорганического йода в сыворотке не коррелирует со степенью почечной недостаточности. Кроме того, среди пациентов с ХБП имеет место большая частота встречаемости зоба, особенно среди женщин. Также среди пациентов с ХБП узловая патология, включая карциному ЩЖ, наблюдается чаще по сравнению с общей популяцией [49].

Наиболее часто встречаемая патология ЩЖ у пациентов с ХБП — первичный (неаутоиммунный) гипотиреоз. Результаты исследований по эпидемиологии нарушений функции ЩЖ у пациентов с ХБП сходятся в выводах о том, что количество случаев субклинического гипотиреоза прогрессивно возрастает со снижением СКФ. Более 70 % пациентов с ХБП имеют сниженный уровень T_3 , и у 20–25 % наблюдается субклинический гипотиреоз [50]. Еще в 1988 году Kaptein E.M. et al. описывали увеличение частоты встречаемости первичного гипотиреоза среди пациентов с ХБП [7]. В исследовании Lo J.C., Chertow G.M. et al., включавшем 14 623 пациента, было выявлено, что распространенность гипотиреоза возрастает с 5,4 до 23,1 % случаев при падении СКФ с > 90 мл/мин до < 30 мл/мин [51]. В исследовании Chonchol M. et al., включавшем на-

блюдение за 3089 пациентами, частота встречаемости первичного субклинического гипотиреоза возрастала с 7 % при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² до 17,9 % при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [52]. Bando Y. et al. в своем наблюдении за 32 пациентами с диабетической нефропатией и 31 пациентом без сахарного диабета (СД) выявили, что частота встречаемости гипотиреоза в группе у пациентов с СД была значительно выше (22 %) по сравнению с группой пациентов без СД (3,2 %) [53]. Аналогичные результаты получены в исследовании Chen H.S. et al.: анализ наблюдения за 588 пациентами с СД 2-го типа свидетельствует о том, что субклинический гипотиреоз чаще ассоциируется с диабетической нефропатией [54].

С другой стороны, среди пациентов с прогрессирующей диабетической нефропатией частота встречаемости первичного неаутоиммунного гипотиреоза выше по сравнению с пациентами с ХБП без СД. Это может быть связано с нарушением захвата йода почками, что проявляется в увеличении сывороточного уровня йода и пролонгации эффекта Вольфа — Чайкоффа. Механизм, из-за которого данный феномен развивается чаще при СД с нарушением почечной функции, пока полностью не изучен [53].

Самое раннее и наиболее частое нарушение функции ЩЖ у пациентов с ХБП — низкий уровень T_3 (общего T_3 чаще, чем свободного T_3) [55]. Снижение уровня T_3 обусловлено:

- хроническим метаболическим ацидозом и хроническим дефицитом белков из-за нарушения питания, которые затрагивают T_4 -дейодирование, нарушают связывание T_3 и T_4 с белками, уменьшают уровень белков, связывающих T_4 ; увеличением количества ингибиторов этих белков [7, 43];

- активацией маркеров воспаления — ФНО- α , ИЛ-1, -6, СРБ и маркеров эндотелиальной дисфункции, молекул внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и сосудистой клеточной адгезии 1 (VCAM-1), которые ингибируют экспрессию гена типа 1-, 5'-дейодиназы, отвечающую за периферическую конверсию T_4 в T_3 [56].

Исследования тиреоидной функции у пациентов с ХБП также свидетельствуют о возможности снижения уровня T_4 , тем не менее он может варьировать от низких до нормальных значений. Это в первую очередь связано с нарушением связывания T_4 с белками при ХБП [57]. Тиреоидный статус, характеризующийся снижением T_4 у пациентов с ХБП, схож с некоторыми нетиреоидными заболеваниями. Однако в отличие от них при ХБП не происходит увеличения общего уровня реверсивного T_3 . Есть мнение, что это явление вызвано увеличением перераспределения обратного T_3 между внесосудистым и внутриклеточным пространствами или снижением его почечного клиренса [57].

Другим отличием от нетиреоидных заболеваний является повышенный уровень ТТГ при ХБП [58]. Однако ответ ТТГ на ТРГ в целом снижен, что свидетельствует о наличии гипоталамо-гипофизарной дисфункции при уремии [59–61]. Кроме того, циркадные ритмы ТТГ и его гликозилирование нарушены при ХБП, что может сопровождаться нарушением биологической активности этого гормона в дальнейшем [59, 61].

У пациентов с ХБП не отмечено увеличения частоты аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Повышение уровня тиреоглобулинов и антител к тиреоидной пероксидазе встречается при ХБП редко. В то же время аутоиммунная патология ЩЖ может возникнуть наряду с другими аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с ХБП. При обнаружении повышенного уровня ТТГ у пациентов с интеркуррентным аутоиммунным заболеванием (СД 1-го типа) необходимо проводить скрининг для выявления антитиреоидных антител. Стратегия лечения аутоиммунной патологии ЩЖ остается неизменной, несмотря на наличие ХБП [43].

4. Нарушение функции ЩЖ у пациентов, находящихся на почечно-заместительной терапии

У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, отмечаются сниженные уровни гормонов ЩЖ и повышенный уровень ТТГ. Небольшое повышение уровня ТТГ отмечается у 20 % уремических пациентов. Есть мнение, что уровень общего T_4 понижен вследствие использования гепарина при проведении процедуры гемодиализа: гепарин ингибирует связывание T_4 с белком, что проявляется в повышении фракции свободного T_4 у пациентов с ХБП после диализа [62]. У пациентов с ХБП на гемодиализе существует компенсаторное влияние на клеточный транспорт гормонов ЩЖ, что помогает поддерживать эутиреоидный статус [63]. Низкий T_3 у пациентов на гемодиализе ассоциирован со снижением функции левого желудочка, увеличением его массы, увеличением толщины интимы меди [64].

Среди пациентов с ХБП на перитонеальном диализе наблюдается значительное увеличение частоты встречаемости гипотиреоза (особенно субклинического) и низких уровней T_3 [65]. Эти изменения могут ассоциироваться с нарушениями сердечной функции, такими как снижение фракции выброса левого желудочка, изменениями в структуре эндокарда по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ТТГ [47]. При проведении слива/заливки перитонеальной полости наблюдаются некоторые потери тироксинсвязывающего глобулина, T_4 и T_3 . Несмотря на постоянные и существенные потери белка, уровень тироксинсвязывающего глобулина остается в пределах нормальных значений. Потери T_3 и T_4 составляют около 1 и 10 % соответственно. Однако пациенты с ХБП на перитонеальном диализе не нуждаются в проведении заместительной гормональной терапии [46].

5. Взаимосвязь функции ЩЖ со смертностью при ХБП

Исследования показывают, что первичный субклинический гипотиреоз ассоциирован с предикторами сердечно-сосудистых рисков и нарушениями в нормальной работе сердца [66]. Даже незначительные отклонения уровня ТТГ от нормальных значений могут ускорять развитие атеросклероза и оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему в общей популяции [67]. В то же время предположение о взаимосвязи уровней ТТГ и выживаемости пациентов

с различной степенью нарушения почечной функции не получило подтверждения. Рост количества результатов исследований в данном направлении свидетельствует о том, что уровень ТТГ не ассоциирован с риском смертности. Именно субклинический первичный гипотиреоз расценивается как значимый и независимый предиктор смертности от всех причин у пациентов, находящихся на диализе, и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа [54]. Базальные уровни T_3 и T_4 ассоциированы с повышенным риском смертности, в частности, из-за сердечно-сосудистых причин. По мнению Zoccali C. et al., механизм, связывающий низкий уровень T_4 и повышенную смертность, может быть независим от уровня T_3 [64]. Уровни общего и свободного T_3 расцениваются как маркеры выживаемости пациентов с ХБП, получающих почечно-заместительную терапию [50, 56, 68].

Заключение

Существует множество механизмов взаимодействия функций ЩЖ и почек. Эти взаимодействия характеризуются не только функциональными, но и структурными изменениями при различных патологических состояниях обоих органов. Во избежание диагностических ошибок необходимо учитывать эффекты гипер- и гипотиреоза на почечную функцию, так же как и влияние ХБП на функцию ЩЖ. Кроме того, ПЗТ или трансплантация почки ассоциированы со специфическими изменениями в метаболизме тиреоидных гормонов. Взаимосвязь низких уровней T_3 с маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункцией, сердечно-сосудистыми рисками играет важную роль в прогнозе выживаемости пациентов с ХБП. Детальное понимание значимости изменений тиреоидной функции у пациентов с ХБП должно присутствовать в клинической практике эндокринологов и нефрологов для оптимизации диагностического и лечебного процессов.

Список литературы

1. Kaptein E.M. *Thyroid function in renal failure // Contrib. Nephrol.* — 1986. — Vol. 50. — P. 64-72.
2. Kaptein E.M., Feinstein E.I., Massry S.G. *Thyroid hormone metabolism in renal diseases // Contrib. Nephrol.* — 1982. — Vol. 33. — P. 122-135.
3. Kaptein E.M., Quion-Verde H., Massry S.G. *Hemodynamic effects of thyroid hormone // Contrib. Nephrol.* — 1984. — Vol. 41. — P. 151-159.
4. Lim V.S., Passo C., Murata Y. et al. *Reduced triiodothyronine content in liver but not pituitary of the uremic rat model: Demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only // Endocrinology.* — 1984. — Vol. 114. — P. 280-286.
5. Katz A.I., Lindheimer M.D. *Actions of hormones on the kidney // Annual Review of Physiology.* — 1977. — Vol. 39. — P. 97-133.
6. Katz A.I., Emmanouel D.S., Lindheimer M.D. *Thyroid hormone and the kidney // Nephron.* — 1975. — Vol. 15. — P. 223-249.
7. Kaptein E.M., Quion-Verde H., Chooljian C.J. et al. *The thyroid in end-stage renal disease // Medicine.* — 1988. — Vol. 67. — P. 187-197.
8. Davis R.G., Madsen K.M., Fregly M.J., Tisher C.C. *Kidney structure in hypothyroidism // Am. J. Pathol.* — 1983. — Vol. 113. — P. 41-49.

9. Slotkin T.A., Seidler F.J., Kavlock R.J., Bartolome J.V. Thyroid hormone differentially regulates cellular development in neonatal rat heart and kidney // *Teratology*. — 1999. — Vol. 45. — P. 303-312.
10. Canavan J.P., Holt J., Easton J. et al. Thyroid-induced changes in the growth of the liver, kidney, and diaphragm of neonatal rats // *J. Cell. Physiol.* — 1994. — Vol. 161. — P. 49-54.
11. Li X., Misik A.J., Rieder C.V. et al. Thyroid hormone receptor alpha 1 regulates expression of the Na⁺/H⁺exchanger (NHE1) // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 28656-28662.
12. Emmanouel D.S., Lindheimer M.D., Katz A.I. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat // *J. Clin. Invest.* — 1974. — Vol. 54. — P. 926-934.
13. Lin H.H., Tang M.J. Thyroid hormone upregulates Na-K-ATPase alpha and beta mRNA in primary cultures of proximal tubule cells // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 60. — P. 375-382.
14. Katz A.I., Lindheimer M.D. Renal sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat // *J. Clin. Invest.* — 1973. — Vol. 52. — P. 796-804.
15. McCaffrey C., Quamme G.A. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling // *Can. J. Comp. Med.* — 1984. — Vol. 48. — P. 51-57.
16. Del Compare J.A., Aguirre J.A., Ibarra F.R. et al. Effects of thyroid hormone on the renal dopaminergic system // *Endocrine*. — 2001. — Vol. 15. — P. 297-303.
17. Pracyk J.B., Slotkin T.A. Thyroid hormone differentially regulates development of beta-adrenergic receptors, adenylatecyclase and ornithine decarboxylase in rat heart and kidney // *J. Dev. Physiol.* — 1991. — Vol. 16. — P. 251-261.
18. Vaamonde C.A., Sebastianelli M.J., Vaamonde L.S. et al. Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man // *J. Lab. Clin. Med.* — 1975. — Vol. 85. — P. 451-466.
19. Segarra A.B., Ramirez M., Banegas I. et al. Influence of thyroid disorders on kidney angiotensinase activity // *Horm. Metab. Res.* — 2006. — Vol. 38. — P. 48-52.
20. Hollander J.G., Wulkan R.W., Mantel M.J., Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. — 2005. — Vol. 62. — P. 423-427.
21. Crowley W.F., Ridgway E.C., Bough E.W. et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 296. — P. 1-6.
22. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1725-1735.
23. Diekman M.J., Harms M.P., Endert E. et al. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 339-346.
24. Singer M.A. Of mice and men and elephants: Metabolic rate sets glomerular filtration rate // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 37. — P. 164-178.
25. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 501-509.
26. Schmid C., Brandle M., Zwimpfer C. et al. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50. — P. 228-231.
27. Bradley S.E., Coelho J.B., Sealey J.E. et al. Changes in glomerulo-tubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats // *Life Sci.* — 1982. — Vol. 30. — P. 633-639.
28. Montenegro J., Gonzalez O., Saracho R. et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* — 1996. — Vol. 27. — P. 195-198.
29. Vargas F., Moreno J.M., Rodriguez-Gomez I. et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 197-212.
30. Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Norazmi K. et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases // *Horm. Metab. Res.* — 1997. — Vol. 29. — P. 580-583.
31. Zimmerman R.S., Ryan J., Edwards B.S. et al. Cardiorespiratory endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255. — P. 61-66.
32. Garg L.C., Tisher C.C. Effects of thyroid hormone on Na-K-adenosine triphosphatase activity along the rat nephron // *J. Lab. Clin. Med.* — 1985. — Vol. 106. — P. 568-572.
33. Michael U.F., Barenberg R.L., Chavez R. et al. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micropuncture studies // *J. Clin. Invest.* — 1972. — Vol. 51. — P. 1405-1412.
34. Derubertis F.R., Michelis M.F., Bloom M.E. et al. Impaired water excretion in myxedema // *Am. J. Med.* — 1971. — Vol. 51. — P. 41-53.
35. Hanna F.W., Scanlon M.F. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 755-756.
36. Manetti L., Pardini E., Genovesi M. et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28. — P. 346-349.
37. Wheatley T., Edwards O.M. Mild hypothyroidism and oedema: Evidence for increased capillary permeability to protein // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. — 1983. — Vol. 18. — P. 627-635.
38. Suher M., Koc E., Ata N., Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function // *Ren. Fail.* — 2005. — Vol. 27. — P. 739-742.
39. Fricker M., Wiesli P., Brandle M. et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63. — P. 1944-1947.
40. Goede D.L., Wiesli P., Brandle M. et al. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism // *Swiss Med.* — 2009. — Vol. 139. — P. 339-344.
41. Kimmel M., Braun N., Alschner M. Influence of thyroid function on different kidney function tests // *Kidney Blood Press. Res.* — 2012. — Vol. 35. — P. 9-17.
42. Mariani L.H., Berns J.S. The Renal Manifestations of Thyroid Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 22-26.
43. Basu G., Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16 (2). — P. 204-213.
44. Wijkhuisen A., Djouadi F., Vilar J. et al. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. 634-642.
45. Kaptein E.M. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure // *Endocrine Reviews*. — 1996. — Vol. 17. — P. 45-63.
46. Ross R.J., Goodwin F.J., Houghton B.J., Boucher B.J. Alteration of pituitary-thyroid function in patients with chronic renal

failure treated by haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Ann. Clin. Biochem.* — 1985. — Vol. 22. — P. 156-160.

47. Gomez-Pan A., Alvarez-Ude F., Yeo P.P. et al. Function of the hypothalamo-hypophysial-thyroid axis in chronic renal failure // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. — 1979. — Vol. 11 (5). — P. 567-574.

48. Hegedus L., Andersen J.R., Poulsen L.R. et al. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure // *Nephron.* — 1985. — Vol. 40. — P. 171-174.

49. Miki H., Oshimo K., Inoue H. et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism // *J. Surg. Oncol.* — 1992. — Vol. 49. — P. 168-171.

50. Meuwese C.L., Dekker F.W., Lindholm B. et al. Baseline Levels and Trimestral Variation of Triiodothyronine and Thyroxine and Their Association with Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 131-138.

51. Lo J.C., Chertow G.M., Go A.S., Hsu C.Y. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67. — P. 1047-1052.

52. Chonchol M., Lippi G., Salvagno G. et al. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 1296-1300.

53. Bando Y., Ushioji Y., Okafuji K. et al. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2002. — Vol. 110 (8). — P. 408-415.

54. Chen H.S., Wu T.E., Jap T.S. et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24(12). — P. 1336-1344.

55. Iglesias P., Diez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 160. — P. 503-515.

56. Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S. et al. Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 2789-2795.

57. Kaptein E.M., Feinstein E.I., Nicoloff J.T., Massry S.G. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57. — P. 181-189.

58. Ramirez G., O'Neill W., Jubiz W., Bloomer H.A. Thyroid dysfunction in uremia: Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities // *Ann. Intern. Med.* — 1976. — Vol. 84. — P. 672-676.

59. Lim V.S., Fang V.S., Katz A.I., Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine // *Journal of Clinical Investigation.* — 1977. — Vol. 60. — P. 522-534.

60. Alvarez-Ude F., Gomez-Paz D.C., Evered A. et al. Pituitary response to thyrotropin releasing hormone in patients with chronic renal failure // *Proc. Int. Cong. Nephrol.* — 1975. — Vol. 5. — P. 889-993.

61. Ross R.J., Goodwin F.J., Houghton B.J., Boucher B.J. Alteration of pituitary-thyroid function in patients with chronic renal failure treated by haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Ann. Clin. Biochem.* — 1985. — Vol. 22. — P. 156-160.

62. Silverberg D.S., Ulan R.A., Fawcett D.M. et al. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure // *Can. Med. Assoc. J.* — 1973. — Vol. 109. — P. 282-286.

63. Rodrigues M.C., Santos G.M., da Silva C.A. et al. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis // *Ren. Fail.* — 2004. — Vol. 26. — P. 461-466.

64. Zoccali C., Benedetto F., Mallamaci F. et al. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2039-2046.

65. Kang E.W., Nam J.Y., Yoo T.H. et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Am. J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 908-913.

66. Duntas L.H., Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? // *Thyroid.* — 2007. — Vol. 17. — P. 1075-1084.

67. Iervasi G., Molinaro S., Landi P. et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 1526-1532.

68. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease // *Kidney International.* — 2006. — Vol. 70. — P. 523-528.

Получено 12.03.13 □

Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В.

Білоруський державний медичний університет

УОЗ «10-та міська поліклініка», м. Мінськ

ТИРЕОЇДНА ФУНКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ, УСКЛАДНЕНОМУ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Резюме. Тиреоїдні гормони впливають на адекватний фізіологічний розвиток нирок і їхню структуру, ниркову гемодинаміку, швидкість клубочкової фільтрації, функцію різних транспортних систем нефрону й водно-електролітний гомеостаз. Ці впливи гормонів щитоподібної залози на нирки реалізуються шляхом прямих і опосередкованих механізмів, у той час як порушення ренальної функції також індукує зміни в метаболізмі тиреоїдних гормонів. Даний огляд присвячений клінічно важливим і значимим взаємодіям функцій щитоподібної залози й нирок, розуміння яких є необхідним для оптимізації терапії пацієнтів із коморбідною патологією.

Sazonova Ye.G., Mokhort T.V.

Belarusian State Medical University

HCl «10th Municipal Out-Patient Clinic», Minsk, Belorussia

THYROID FUNCTIONING IN DIABETES MELLITUS COMPLICATED WITH CHRONIC RENAL DISEASE

Summary. Thyroid hormones affect renal physiological development, kidney structure, renal hemodynamics, glomerular filtration rate, the function of a number of nephron transport systems, and water-electrolyte metabolism. These influences of thyroid hormones are realized through direct and pre-renal effects. Chronic kidney disease can induce clinically apparent metabolic changes in thyroid hormones. This review focuses on the important and clinically relevant interactions between thyroid function and renal one, which are essential for the clinician to optimally manage the patient.