

УДК 616.441-008.64+547.96

ДІДУШКО О.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

РІВНІ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ ІЗ ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Резюме. Мета дослідження – визначити вміст моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МХП-1) у сечі хворих на первинний гіпотиреоз.

Матеріали і методи. Обстежено 141 хворого з маніфестним гіпотиреозом. З числа обстежених у 71 пацієнта був післяопераційний гіпотиреоз, у 70 – гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Пацієнти були розділені на ІА групу, що становили з 35 пацієнтів із гіпотиреозом на ґрунті АІТ без ожиріння; ІБ групу – 35 хворих на АІТ із гіпотиреозом та ожирінням; ІІА групу – 34 хворих на післяопераційний гіпотиреоз без ожиріння; ІІБ групу – 37 хворих на післяопераційний гіпотиреоз з ожирінням.

Результати. В обстежених пацієнтів виявлено вірогідне підвищення рівнів МХП-1 у всіх групах. При проведенні кореляційного аналізу встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями МХП-1 і тиреотропним гормоном, а також рівнем креатиніну в крові та зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між швидкістю клубочкової фільтрації та концентрацією МХП-1 із найбільшим ступенем вираженості при некомпенсованому гіпотиреозі на ґрунті АІТ з ожирінням.

Висновки. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень МХП-1 певною мірою відображає функціональний стан нирок та може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих.

Ключові слова: гіпотиреоз, тиреоїдні гормони, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1.

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»: «Розробка нових підходів до комплексного лікування гіпотиреозу» (номер держреєстрації 0113U005376; 2013-2018 рр.). Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ

Дефіцит тиреоїдних гормонів супроводжується порушенням процесів метаболізму з подальшим розвитком змін різного ступеня вираженості у всіх без винятку органах і системах, у тому числі викликає значні зміни ниркової функції [15]. На сьогодні питання взаємозв'язку функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) і нирок недостатньо вивчене і є предметом численних публікацій, в яких висловлюються різні патофізіологічні концепції [3, 16]. Зміни з боку функції нирок при дефіциті тиреоїдних гормонів проявляються зниженням ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), порушенням концентраційної функції дистальних канальців і кислотовидільної функції нирок [4, 9]. На думку деяких авторів, порушення функції нирок у хворих на маніфестний гіпотиреоз відбувається під впливом таких неімунних факторів, як підвищений рівень загального

холестерину, артеріальна гіпертензія (АГ), внутрішньоклубочкова гіпертензія [7, 11]. Оскільки провідною причиною, що призводить до розвитку маніфестного гіпотиреозу, є хронічний аутоімунний тиреоїдит (АІТ), цікавою є участь імунних факторів у формуванні ниркової дисфункції у хворих на гіпотиреоз, проте досліджень, присвячених цьому питанню, у літературі недостатньо.

Останнім часом активно вивчається значення моноцитарного хемоатрактантного протеїну (МХП-1) у розвитку нефропатій. Важливо, що підвищення гломерулярної експресії МХП-1 було виявлене при різних нефропатіях. Зокрема,

Адреса для листування з автором:

Дідушко О.М.

E-mail: did-oksana@ukr.net

© Дідушко О.М., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

в останніх дослідженнях виявлено зростання продукції МХП-1 при люпус-нефриті, різних формах гломерулонефриту та нирковій недостатності [7]. F. Chiarelli вказує, що біосинтез МХП-1 при нирковій патології значно зростає під впливом прозапальних інтерлейкінів, що спричиняє моноцитарну інфільтрацію гломерул [13]. Дослідження МХП-1 при патології нирок визначають його важливу роль у реакціях запалення і прогресуванні ренальної дисфункції, але кількість робіт дуже обмежена. Є лише поодинокі дослідження МХП-1 у хворих на цукровий діабет, що стосуються оцінки його клінічного значення. Щодо вивчення ролі даного медіатора в розвитку дисфункції нирок у хворих на первинний гіпотиреоз, то подібні дослідження в доступній літературі нечисленні і відомості, представлені в них, досить суперечливі.

МХП-1 належить до одного з найбільш вивчених низькомолекулярних хемокінів із сімейства СС-хемокінів, що містить декілька видів: МСР-1–5. МСР-1 проявляє найбільш сильну хемотаксичну активність щодо моноцитів і Т-лімфоцитів. Окрім забезпечення трансміграції циркулюючих моноцитів у тканини, МХП-1 характеризується спектром ефектів на ці клітини, що включає як індукцію секреції супероксид-аніону та цитокінів, так і стимуляцію експресії адгезивних молекул. Біосинтез МХП-1 відбувається в моноцитах, ендотеліальних, мезангіальних і гладком'язових клітинах під впливом цитокінів і окислених ліпопротеїнів низької щільності [5]. МХП-1 стимулює моноцити до продукції прозапальних цитокінів і утворення аніону перекису водню, сприяє окисленню ліпопротеїнів низької щільності в моноцитах, ендотеліальних і васкулярних клітинах гладких м'язів людини, відіграє велику роль при різних видах запалення, має прогностичне значення при сепсисі. Нещодавно опубліковані дані про те, що МХП-1 бере активну участь у механізмах розвитку інсулінової резистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу, серцево-судинної недостатності, передуює їх виникненню [3, 8]. Виявлено також участь МХП-1 у розвитку злоякісних пухлин та їх метастазуванні [11].

Отже, вивчення вмісту МХП-1 у хворих із різними причинами первинного гіпотиреозу, з одного боку, розширить сучасні уявлення про патофізіологічні механізми розвитку цього захворювання, а з іншого — може мати науково-практичне значення, що дозволить визначити тактику лікування хворого й прогнозувати динаміку розвитку патологічного процесу.

Мета дослідження — визначення вмісту МХП-1 у сечі хворих на первинний гіпотиреоз.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 141 пацієнта із маніфестним гіпотиреозом, які перебували під

диспансерним спостереженням в ендокринологах поліклінік м. Івано-Франківська, а також в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ. Середній вік — 56 ± 8 років; тривалість документально підтвердженого анамнезу гіпотиреозу — $7,88 \pm 2,30$ року. У контрольну групу були включені 20 осіб без тиреоїдної патології, із них 9 чоловіків і 11 жінок.

Згідно з поставленими завданнями оцінювали наявність і ступінь вираженості порушення функції нирок, а також взаємозв'язок виявлених змін із рівнями МХП-1 у пацієнтів із гіпотиреозом порівняно з контрольною групою осіб, які не мають тиреоїдної патології. Критеріями включення в дослідження служили попередньо підтверджений діагноз гіпотиреозу (вперше виявленого або декомпенсованого первинного гіпотиреозу) за наявності виявлення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), що перевищує верхню межу референтного діапазону ($4,0$ мМО/л), у поєднанні зі зниженими рівнями вільного тироксину (vT_4) ($< 10,3$ пмоль/л) і вільного трийодтироніну (vT_3) ($< 2,3$ пмоль/л); добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були наявність в анамнезі порушень мозкового кровообігу, будь-якої з форм ішемічної хвороби серця (за даними анамнезу та проведеного обстеження, що включає електрокардіографію, ехокардіографію, виявлення симптомів недостатності кровообігу); АГ вище I ступеня; хронічні захворювання серцево-судинної системи з розвитком недостатності кровообігу вище II функціонального класу за класифікацією NYHA; наявність в анамнезі будь-якого хронічного захворювання нирок; хронічні захворювання печінки; онкологічні захворювання; системні захворювання сполучної тканини; хронічні захворювання з алергічним компонентом у генезі (бронхіальна астма та ін.); автоімунні захворювання (за винятком АІТ); гостре запальне та/або загострення хронічного запального захворювання; вагітність; прийом гіполіпідемічних препаратів; психічні захворювання; інші ендокринні захворювання.

Комплексне лабораторно-інструментальне дослідження функції нирок полягало в проведенні загальноклінічного, лабораторного, інструментального обстеження, а також спеціального методу дослідження — визначення рівня МХП-1 у сечі. Усім хворим проводили комплексне загальноклінічне обстеження, визначення індексу маси тіла, рівня сечовини, креатиніну, загального білка. Наявність ураження нирок констатували за наявності порушення проникності клубочкового фільтра — появи альбуміурії і показниками ШКФ, визначеної за формулами СКД-ЕРІ. Рівень гормонів ЩЗ (vT_4 і vT_3), а також ТТГ визначали в імунологічній лабораторії обласної клінічної лікарні з використан-

ням аналізатора StatFax 303 та набору реактивів DRG (USA). Дослідження мікроальбумінурії проводили з використанням тест-смужок. Визначення протеїнурії проводили методом Робертса — Стольнікова. Концентрацію МХП-1 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми Bender MedSystem (Австрія). Проводили ультразвукове дослідження органів сечової системи. Для оцінки судинного русла нирок виконували ультразвукове дослідження судин нирок; звертали увагу на розміри і прохідність судин, наявність змін всередині судин, стан периваскулярної тканини.

Для оцінки впливу автоімунного процесу в ШЗ, а також індексу маси тіла на ступінь вираженості ниркової дисфункції і продукцію МХП-1 пацієнти були розділені на групи: ІА групу становили 35 пацієнтів із гіпотиреозом на тлі АІТ без ожиріння; ІБ групу — 35 хворих на АІТ із гіпотиреозом та ожирінням; ІІА групу — 34 хворі на післяопераційний гіпотиреоз без ожиріння; ІІБ групу — 37 хворих на післяопераційний гіпотиреоз з ожирінням.

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом. При аналізі матеріалу розраховували середні величини (М), їх стандартні похибки (m) і довірчий інтервал. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, при нерівномірності розподілів використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні (U), Вілкоксона (W). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Залежність показників оцінювалася методом Спірмана з обчисленням коефіцієнта кореляції. Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою варіаційної і описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Statistica 6.0, Foxbase, Excel 6.0 на персональному комп'ютері Pentium III.

Результати

При маніфестному гіпотиреозі суттєво зростав рівень МХП-1 у сечі хворих порівняно з контролем. Так, виявлено вірогідні значущі підвищення рівня даного медіатора порівняно із групою контролю у хворих із гіпотиреозом на ґрунті АІТ без ожиріння, що становив $174,42 \pm 4,21$ пг/мл, тоді як у пацієнтів із гіпотиреозом на ґрунті АІТ та з ожирінням — $190,36 \pm 3,69$ пг/мл (рис. 1). У групі пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом також спостерігалось статистично значиме підвищення даного хемокіну: $143,15 \pm 2,25$ пг/мл у пацієнтів без надмірної маси тіла та $167,34 \pm 3,85$ пг/мл у пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом та ожирінням.

Медіана даного показника у всіх перевищувала верхню границю референтного інтервалу нормальних значень для МХП-1, що становить 0—139 пг/мл.

Підвищення рівнів МХП-1 свідчить про наявність формування активної запальної відповіді в групі пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом та активації моноцитарної ланки імунітету, особливо в пацієнтів із АІТ. Крім того, суттєве значення в зростанні рівня МХП-1 може мати вплив таких факторів, як АГ, протеїнурія та азотемія.

У нашому дослідженні встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем МХП-1 у сечі хворих, прямий кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну в крові й альбумінурією та зворотний середньої сили кореляційний зв'язок ШКФ із концентрацією МХП-1.

Виявлені зв'язки свідчать, що рівень останнього певною мірою відображає функціональний стан нирок та може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих.

Обговорення

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших авторів [8], згідно з якими продукція МХП-1 підвищується у хворих на некомпенсований гіпотиреоз. Загалом аналіз літератури показав, що кількість даних щодо ролі МХП-1 при гіпотиреозі досить нечисленна, а більшість робіт носить експериментальний характер.

За даними окремих досліджень [6, 10], ниркова дисфункція при некомпенсованому гіпотиреозі супроводжується підвищенням внутрішньоклубочкового тиску, а також формуванням гломерулопатії. Прикладом таких змін є внутрішньонир-

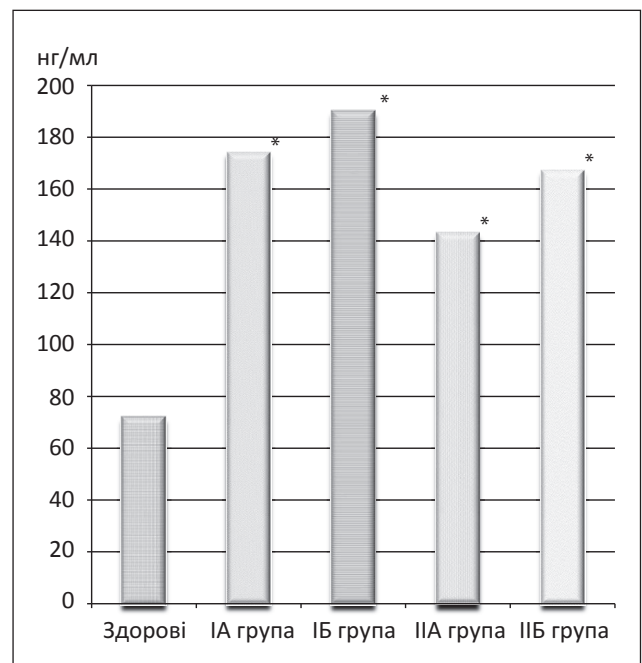


Рисунок 1. Рівні МХП-1 у плазмі крові хворих та здорових донорів
Примітка: * — вірогідність відмінностей порівняно з контролем при $p < 0,05$.

кові гемодинамічні реакції: внутрішньоклубочкова гіпертензія, що підсилює проникність гломерулярної базальної мембрани для макромолекул білків, ліпідів та інших компонентів плазми крові з подальшою їх агрегацією в мезангіумі з відповідним його розширенням, клітинною проліферацією та гіперпродукцією мезангіального матриксу.

Оскільки рівні МХП-1 тісно корелюють із показниками ліпідного профілю, а також показниками ендотеліальної дисфункції, можна розцінювати, що МХП-1 є зв'язковим між неімунними та імунними чинниками ураження нирок.

У проведеному нами дослідженні встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем МХП-1 у сечі хворих I групи (відповідно $r = 0,477$; $p < 0,05$ та $r = 0,52$; $p < 0,05$), а в пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом (II група) — слабкий, але позитивний прямий кореляційний зв'язок (відповідно $r = 0,27$; $p < 0,05$ та $r = 0,22$; $p < 0,05$). Між ШКФ та концентрацією МХП-1 спостерігався зворотний середньої сили кореляційний зв'язок, що не відрізнявся між групами, а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну в крові й альбумінурією з концентрацією МХП-1 у всіх групах ($p < 0,05$).

Виявлені зв'язки свідчать, що рівень МХП-1 певною мірою відображає функціональний стан нирок та може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих.

Таким чином, при маніфестному гіпотиреозі в комплексі діагностичних заходів обґрунтовано застосування дослідження сечової екскреції МХП-1. Установлено, що при маніфестному гіпотиреозі відзначається формування хронічного низькоінтенсивного запалення в нирках, маркером якого служить підвищення концентрації МХП-1 у сечі. Кількісне визначення МХП-1 у сечі можна розглядати як неінвазивний показник адекватності замісної терапії маніфестного гіпотиреозу.

Висновки

1. У пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом виявлено підвищення рівнів моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1.

2. Установлено взаємозв'язок між гіперпродукцією моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 і рівнем ТТГ, а також порушенням показників ниркової функції з найбільшим ступенем вираженості при некомпенсованому гіпотиреозі на ґрунті автоімунного тиреоїдиту.

Список літератури

1. Basu G., Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16(2). — P. 204-213.
2. 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.

3. Chiarelli F., Cipollone F., Mohn A. et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1829-1834.

4. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease / J.J. Carrero, A.R. Qureshi, J. Axelsson et al. // *Journal of Internal Medicine.* — 2007. — Vol. 262(6). — P. 690-701.

5. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and IL6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance / K.M. Choi, J. Lee, K.W. Lee et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 64. — P. 99-106.

6. Decrease in renal function associated with hypothyroidism / P. Stoyanov, J.A.M. Navarro, E.M. Herrero, M.J. Gutierrez Sanchez // *Nephrologia.* — 2010. — Vol. 30(3). — P. 378-380.

7. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 12. — P. 353-365.

8. Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. — Baltimore, Maryland: John Hopkins University School of Medicine, 2009. — 860 p.

9. Giunti S., Barutta F., Perin P.C., Gruden G. Targeting the MCP-1/CCR2 System in diabetic kidney disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 8(6). — P. 849-860.

10. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. / J.G. Den Hollander, R.W. Wulkan, M.J. Mantel, A. Berghout // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 62. — P. 423-427.

11. 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.

12. Vernon M.A., Mylonas K.J., Hughes J. Macrophages and renal fibrosis // *Semin. Nephrol.* — 2010. — Vol. 30(3). — P. 302-317.

13. 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.

14. Tesch G.H. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2008. — Vol. 294. — P. 697-701.

15. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? / J. Malyszko, J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec // *J. Ren. Nutr.* — 2007. — Vol. 17(1). — P. 30-37.

16. Williams T.M., Little M.H., Ricardo S.D. Macrophages in renal development, injury, and repair // *Semin. Nephrol.* — 2010. — Vol. 30(3). — P. 255-267.

Отримано 18.03.16 ■

Дидушко О.Н.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

УРОВНИ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Резюме. *Цель исследования* — определить содержание моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) в моче больных первичным гипотиреозом.

Материалы и методы. Обследован 141 больной с манифестным гипотиреозом. Из числа обследованных у 71 пациента был послеоперационный гипотиреоз, у 70 — гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Пациенты были разделены на IA группу, состоящую из 35 пациентов с гипотиреозом на почве АИТ без ожирения; IB группу — 35 больных АИТ с гипотиреозом и ожирением; IIA группу — 34 больных послеоперационным гипотиреозом без ожирения; IIB группу — 37 больных послеоперационным гипотиреозом с ожирением.

Результаты. У обследованных пациентов выявлено достоверное повышение уровней МХП-1 во всех группах.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь между уровнями МХП-1 и тиреотропного гормона, а также уровнем креатинина в крови и обратная средней силы корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и концентрацией МХП-1 с наибольшей степенью выраженности при некомпенсированном гипотиреозе на почве АИТ с ожирением.

Выводы. Выявленные связи свидетельствуют, что уровень МХП-1 в определенной степени отражает функциональное состояние почек и может быть использован как дополнение к традиционным методам обследования больных.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреоидные гормоны, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

Didushko O.M.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

Summary. *Objective* of the research — to study the content of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the urine of patients with primary hypothyroidism.

Materials and methods. 141 patients with overt hypothyroidism have been examined. Among them, 71 patients had postoperative hypothyroidism, 70 — hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis (AIT). Patients were divided: into I A group consisted of 35 patients with hypothyroidism following AIT without obesity; I B group — 35 patients suffering from AIT with hypothyroidism and obesity; II A group — 34 patients with postoperative hypothyroidism without obesity; II B group — patients with postoperative hypothyroidism and obesity.

Results. The surveyed patients had significant increase of MHP-1 levels in all groups. During correlation analysis, we have established a direct correlation between levels of MHP-1 and thyroid-stimulating hormone, as well as creatinine levels in the blood and the reverse correlation of medium strength between glomerular filtration rate and concentration of MHP-1, with the highest severity in the uncompensated hypothyroidism on the background of AIT with obesity.

Conclusions. Identified correlations indicate that the level of MHP-1 to a certain extent reflects renal function and can be used as a complement to traditional methods of examination of patients.

Key words: hypothyroidism, thyroid hormones, monocyte chemoattractant protein-1.