

Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И., Комелягина Н.А., Ухтерова Н.Д.

Роль циркулирующих цитокинов и тиреоидных гормонов в развитии нефротического варианта гломерулонефрита

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерство образования и науки России, 428015, г.Чебоксары, Московский пр., д. 15

Цель исследования — изучение особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также показателей тиреоидного статуса у пациентов с нефротическим вариантом гломерулонефрита (ГН). **Методика.** Обследовано 78 больных первичным ГН, в том числе 30 пациентов с нефротическим синдромом (НС) и 48 больных ГН, не имевших признаков НС. Лабораторные исследования включали определение концентрации основных циркулирующих в крови цитокинов — IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ и рецепторного антагониста IL-1 β — Ra-IL-1 β методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов («Цитокин», С-Петербург) в соответствии с прилагаемой к набору методикой. Исследование основных показателей тиреоидного статуса — тироксина свободного (Т₄ св.), трийодтиронина (Т₃ св.), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) — осуществлено методом ИФА с использованием стандартных наборов и методик НПО «Диагностические системы» (Н-Новгород). Исследования проводили дважды — до начала стационарного лечения (1-е—2-е сут.) и после завершения стационарного этапа лечения (12-е—14-е сут.). **Результаты.** У 90% больных нефротическим вариантом ГН выявлены признаки гипотиреоза на фоне повышения продукции провоспалительных цитокинов — IL-1 β и IL-4, связанного с активностью гуморального звена адаптивного иммунитета. Снижение клубочковой, эритропоэтической, концентрационной функции почек, а также протеинурия у больных нефротическим вариантом ГН ассоциированы с уменьшением содержания в крови Т₄ св. и повышением уровней циркулирующих в крови цитокинов — IL-1 β и IL-4. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ГН с высоким уровнем продукции IL-1 β и IL-4 развивается гипотиреоз, обуславливающий формирование НС.

Ключевые слова: гломерулонефрит; нефротический синдром; цитокины; гипотиреоз; синдром нетиреоидных заболеваний

Для корреспонденции: Карзакова Луиза Михайловна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии № 2 с курсом клинической иммунологии, e-mail: luizak58@mail.ru

Для цитирования: Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И., Комелягина Н.А., Ухтерова Н.Д. Роль циркулирующих цитокинов и тиреоидных гормонов в развитии нефротического варианта гломерулонефрита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(3): 76—82.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.03.2016

Karzakova L.M., Avtomomova O.I., Kudryashov S.I., Komelyagina N.A., Ukhterova N.D.

The role of circulating cytokines and thyroid hormones in the development of the nephrotic variant of glomerulonephritis

The I.N. Ulianov Chuvash state university of Minobrnauka of Russia, Cheboksary, 428015, Russia

The purpose of the research — studying the features of the production of pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as indicators of thyroid status in patients with nephrotic variant of glomerulonephritis (GN). **Research methods.** The examination involved 78 patients with primary GN, including 30 patients with nephrotic syndrome (NS) and 48 GN patients who had no NS symptoms. Laboratory researches included the determination of the concentration of the main cytokines circulating in the blood — IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ and the receptor antagonist of IL-1 β — Ra-IL-1 β by the method of solid-phase enzyme linked immunosorbent assay enzyme immunoassay (ELISA) in the system of the bideterminant definition of antigen with the use of peroxidase as indicator enzyme using standard sets (“Cytokine”, St.-Petersburg) according to the technique attached to a set. The investigation of the basic indicators of thyroid status — free thyroxine (FT₄), free triiodothyronine (FT₃), thyroid-stimulating hormone (TSH), anti-thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) is carried out by the ELISA using standard sets and NGO techniques «Diagnostic systems»

(N-Novgorod). The researches were conducted twice — before the hospitalization (1—2 days) and after the end of a stationary stage of treatment (12—14 days). **Results.** In 90% of patients with nephrotic option of GN there have been identified laboratory signs of hypothyroidism of different degrees of severity accompanied by increasing of production levels of proinflammatory cytokine IL-1 β and IL-4, related to the activity of a humoral link of adaptive immunity. The reduction of glomerular, erythropoietic, concentration kidney functions, as well as proteinuria in patients with nephrotic option GN are associated with the decrease of T4 levels in the blood and increased levels of the cytokines circulating in the blood — IL-1 β and IL-4. **Conclusion.** The obtained data demonstrate that the high level of production of IL-1 β and IL-4 in GN patients causes hypothyroidism resulting in the formation of NS.

Key words: glomerulonephritis; nephrotic syndrome; cytokines; hypothyroidism, nonthyroidal illness syndrome

For citation: Karzakova L.M., Avtonomova O.I., Kudryashov S.I., Komelyagina N.A., Ukhterova N.D. The role of circulating cytokines and thyroid hormones in the development of the nephrotic variant of glomerulonephritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (3): 76—82. (in Russ).

For correspondence: Louise M. Karzakova, Doctor of Medical Sciences, Head of Hospital therapy Department №2, Chuvash State University; 15, Moskovskij pr., Cheboksary, 428015, Russian Federation, e-mail: luizak58@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Karzakova L.M., <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>

Avtonomova O.I., <http://orcid.org/0000-0001-9259-2661>

Kudryashov S.I., <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>

Komelyagina N.A., <http://orcid.org/0000-0002-4155-4849>

Ukhterova N.D., <http://orcid.org/0000-0003-1808-6845>

Received 12.03.2016

Введение

Ключевой компонент нефротического варианта гломерулонефрита (ГН) — нефротический синдром (НС). НС может встречаться практически при всех гистологических вариантах ГН, однако чаще он является проявлением ГН с минимальными изменениями, фокально-сегментарного гломерулосклероза, мембранозной нефропатии, постстрептококкового ГН, экстракапиллярного ГН. Экспериментально доказана связь развития НС с повреждающим действием на подоциты цитокинов — IFN- γ , IL-4 и IL-13 [1, 2]. Клинические исследования циркулирующих в крови цитокинов у больных нефротическим вариантом ГН малочисленны [3, 4], в связи с чем нет целостного представления о роли циркулирующих в крови цитокинов в развитии НС. Известно, что циркулирующие цитокины оказывают системное воздействие на организм, модулируя функции различных органов и систем, необходимых для обеспечения защитных реакций, в том числе влияют и на состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [5]. В свою очередь, тиреоидные гормоны способны модулировать развитие и функции почек [6].

Цель исследования — изучение особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также показателей тиреоидного статуса у больных нефротическим ГН.

Методика

Проведено обследование 30 больных нефротическим вариантом ГН, проходивших стационарное лечение. Длительность заболевания — от дебюта ГН до 16 лет. Среди обследованных — 12 женщин и 18 мужчин. В группу сравнения вошли 48 пациентов с ГН, не имевших признаков НС. Для обеспечения репрезентативности результатов исследований проводили рандомизацию групп больных по длительности заболевания, морфофункциональной характеристике, а также по полу, возрасту, социальному статусу, наличию вредных привычек. Клиническими критериями исключения из исследования являлись: 1 — сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, сахарный диабет, наркомания, хронический алкоголизм и др.), за исключением острых заболеваний верхних дыхательных путей; 2 — вторичные ГН на фоне системных аутоиммунных заболеваний; 3 — быстро прогрессирующий ГН (экстракапиллярный ГН с образованием полулуний); 4 — ГН с признаками почечной недостаточности (сывороточный креатинин больше 200 мкг/л, скорость клубочковой фильтрации — СКФ — меньше 60 мл/мин); 5 — беременные женщины.

Изучение цитокинового профиля и тиреоидного статуса больных выполнены на базе БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ Чувашии, ка-

федры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Центриализованной клинико-диагностической лаборатории БУ «Городская клиническая больница № 1» МЗ Чувашии в период с 2007 по 2013 г.

Определение концентрации основных циркулирующих в крови цитокинов — IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ и рецепторного антагониста IL-1 β — Ra-IL-1 β проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов («Цитокин», С-Петербург) в соответствии с прилагаемой к набору методикой. Основные показатели тиреоидного статуса (ТТГ, Т₄ св., Т₃ св., анти-ТПО) определяли методом ИФА с использованием стандартных наборов и методик НПО «Диагностические системы» (Н-Новгород). Исследования проводили дважды — до начала стационарного лечения (1—2-е сут.) и после завершения стационарного этапа лечения (12-е—14-е сут.).

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica v. 10.0». Ввиду асимметричности распределения совокупности значений показателей в группах вычисляли медиану (Me),

границы варьирования изучаемой совокупности определяли в пределах от 10 до 90 перцентилей, а статистическую значимость различий оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни (p_{m-w}) для независимых группировок и Вилкоксона (p_w) для сопряженных групп. Статистическую значимость связи между двумя рядами наблюдений оценивали на основании вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s), статистически значимыми коэффициенты считали при $p_{rs} < 0,05$. Результаты исследования больных сравнивали с референсными значениями, полученными при исследовании 40 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

У больных ГН, независимо от клинических проявлений, исходный уровень всех изучаемых цитокинов был повышен (табл. 1).

Факт стимуляция выработки различных про- и противовоспалительных цитокинов при развитии ГН как у больных нефротическим вариантом, так и в группе сравнения, подтверждает преобладающий взгляд на природу ГН как иммунологическую патологию с участием факторов врожденного и приобретенного иммунитета и связанных с их активацией цитокинов [7]. Запуск иммунологических механизмов при развитии ост-

Таблица 1

Цитокиновый профиль больных нефротическим вариантом ГН и группы сравнения

Цитокин, пг/мл		Референсные значения (здоровые), n = 40	Нефротический вариант ГН, n = 30	Группа сравнения, n = 48	p_{m-w}
		Me (P ₁₀ ; P ₉₀)	Me (P ₁₀ ; P ₉₀)	Me (P ₁₀ ; P ₉₀)	
IL-1 β	(1)	1,4	117,5 ^{###} (11,6; 315,8)	12,8 ^{###} (2,5; 206,8)	0,003
	(2)	(0,0; 7,0)	94,3 ^{###} (6,2; 198,4)	12,6 ^{###} (1,3; 213,9)	0,014
IL-2	(1)	5,3	36,1 ^{###} (22,7; 44,0)	29,6 ^{###} (14,8; 126,3)	NS
	(2)	(0,6; 17,9)	25,0 ^{**###} (14,6; 27,8)	30,4 ^{###} (15,5; 281,4)	0,018
IL-4	(1)	1,4	7,9 ^{###} (4,7; 12,8)	4,7 ^{###} (2,5; 8,9)	0,020
	(2)	(0,0; 4,8)	5,4 ^{*###} (1,8; 10,7)	3,8 ^{###} (1,9; 8,1)	NS
IL-10	(1)	0,1	2,9 ^{###} (1,9; 3,8)	4,3 ^{###} (1,7; 10,9)	0,040
	(2)	(0,0; 0,5)	2,8 ^{###} (1,0; 3,3)	2,8 ^{###} (1,9; 8,3)	NS
Ra-IL-1 β	(1)	75,2	1327,1 ^{###} (250,2; 2942,6)	490,9 ^{###} (157,4; 1886,4)	0,016
	(2)	(0,6; 149,4)	963,4 ^{**###} (237,9; 1677,5)	472,9 ^{###} (30,2; 2942,7)	NS
IL-1 β / Ra-IL-1 β	(1)	0,019	0,088 ^{###} (0,040; 0,113)	0,026 (0,016; 0,080)	0,032
	(2)	(0,002; 0,046)	0,098 ^{###} (0,026; 0,118)	0,027 (0,043; 0,073)	0,021
IFN- γ	(1)	5,0	61,5 ^{###} (49,6; 68,2)	64,5 ^{###} (36,6; 308,4)	NS
	(2)	(0,0; 9,4)	43,9 ^{**###} (32,1; 52,0)	56,7 ^{###} (31,6; 377,2)	0,000

Примечание. Здесь и в табл. 3: (1), (2) — концентрации цитокинов на 1-е—2-е сут. и 12-е—14-е сут. стационарного лечения соответственно; p_{m-w} — статистическая значимость различий показателей у больных нефротическим ГН относительно значений больных группы сравнения; * — $p_w < 0,05$, ** — $p_w < 0,01$ — статистическая значимость различия уровней (1) и (2); ## — $p_{m-w} < 0,01$, ### — $p_{m-w} < 0,001$ — статистическая значимость различий показателей у больных относительно референсных значений; NS — различие статистически не значимо ($p_{m-w} > 0,05$).

рого ГН или обострении хронической формы ГН инициируется различными этиологическими факторами (антигены стрептококков, стафилококков, аллергены, химические вещества, эндогенные антигены) или триггерными факторами (переохлаждение, острые вирусные инфекции, внутривенные инъекции, алкоголизм). С помощью Toll-подобных рецепторов (TLR) моноциты, резидентные макрофагальные клетки распознают сходные молекулярные структуры различных патогенов, так называемые патогенассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП). В результате такого взаимодействия с TLR запускается внутриклеточный каскад передачи сигнала, приводящий к экспрессии генов цитокинов. Одним из ранних провоспалительных цитокинов является IL-1 β — медиатор развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [8]. За счет конститутивной экспрессии своих рецепторов IL-1 β активирует практически все типы клеток, участвующих в воспалительной реакции, включая эндотелий, резидентные макрофаги и все популяции лейкоцитов. Включается также продукция других цитокинов — поздних провоспалительных (IL-6, IL-2, IFN- γ) и противовоспалительных (Ra-IL-1 β , IL-10).

Обнаружен ряд различий в уровнях продукции цитокинов у пациентов нефротическим вариантом ГН и группы сравнения. В частности, у первых исходные уровни IL-1 β и IL-4 превышали таковые у больных группы сравнения, а уровень противовоспалительного цитокина — IL-10 был снижен. Параллельно с ростом продукции IL-1 β повышался уровень Ra-IL-1 β , продукция которого, как известно, происходит под действием тех же стимулов, что и IL-1 β , и который конкурирует с IL-1 β за связь с общим рецептором и, связывая последний, блокирует провоспалительную активность IL-1 β [9]. Если у больных группы сравнения уровни продукции IL-1 β и Ra-IL-1 β повышались в равной степени, о чем свидетельствует сохранение баланса их уровней (IL-1 β /Ra-IL-1 β) в пределах референсных значений, то у больных нефротическим ГН рост уровня IL-1 β преобладал над степенью продукции Ra-IL-1 β , и в результате соотношение IL-1 β /Ra-IL-1 β более чем в 3 раза превышало аналогичный показатель в группе сравнения и в 4,6 раза — в группе здоровых.

Обнаруженное у больных нефротическим вариантом ГН превышение исходного уровня IL-4 и сниженные уровни IL-2, IFN- γ к концу стационарного лечения можно в определенной степени считать проявлением поляризации иммунного ответа в сторону преобладания активации гуморального механизма адаптивного иммунного ответа, связанного, как известно, с функцией хелперных клеток типа Th2 []. Авторы, занимавшиеся изучением НС у детей, пришли к заключению, что данный синдром ассоциируется с атопическими проявлениями, повышенным уровнем сывороточного IgE и, следовательно, с преобладанием функции Th2 [11]. Действительно, *in vitro* показано, что IL-4 и IL-13, продуцируемые Th2, способны оказывать повреждающее действие на подоциты путем связывания с рецепторами IL-4R2, предполагается, что данные цитокины играют важную роль в патогенезе специфических изменений в структуре подоцитов и клубочковой проницаемости у больных ГН с минимальными изменениями [2].

Обнаружена связь уровней продукции IL-1 β , IL-4 и IFN- γ у обследуемых больных с содержанием в крови тиреоидных гормонов (табл. 2). Уровень IL-1 β имел, кроме того, прямую связь с концентрацией ТТГ.

Анализ показателей тиреоидного статуса выявил у пациентов с нефротическим ГН повышение уровня ТТГ и снижение Т₄ св. (табл. 3). У 16 больных (53%) с данным вариантом ГН содержание в крови Т₄ св. было на уровнях ниже 10 перцентильного значения здоровых, а уровень ТТГ выше значения, соответствующего 90 перцентилем здоровых. Следовательно, у 53% больных нефротическим ГН имелись признаки гипотиреоза. Между уровнем ТТГ и Т₄ имеется отрицательная логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации Т₄ св. трансформируется в значительно большее увеличение уровня ТТГ. У 11 пациентов (37%) обнаружено повышение уровня ТТГ на фоне сохранения концентрации Т₄ св. на уровнях референсных значений, что дает основание расценивать изменения в тиреоидном статусе данных больных как субклинический гипотиреоз, для которого характерно умерен-

Таблица 2

Статистически значимые корреляционные связи показателей цитокинового и тиреоидного статуса у больных ГН

Цитокин	Показатели тиреоидного статуса	r _s	p _{rs}
IL-1 β	ТТГ	0,33	0,004
	Т ₄ св.	0,21	0,012
IL-4	Т ₄ св.	0,38	0,003
IFN- γ	Т ₃ св.	0,33	0,004

ное повышение концентрации ТТГ в крови при нормальных уровнях Т₄ св. и Т₃ св. [12].

Таким образом, у 90% больных нефротическим вариантом ГН выявлены лабораторные признаки гипотиреоза разной степени выраженности, связанного, по всей видимости, с избыточной продукцией провоспалительного цитокина — ИЛ-1β. Известно, что провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1β, блокируют транскрипцию генов внутреннего мембранного белка, обеспечивающего активный транспорт йодидов в клетки щитовидной железы, уменьшают организацию йодидов, синтез тиреоглобулина и снижают выработку тиреоидных гормонов [13, 14]. Возможно, что тиреотропные эффекты цитокинов обусловлены активацией аутоиммунных процессов повреждения щитовидной железы, о чем свидетельствует повышение медианы концентрации анти-ТПО при нефротическом варианте ГН.

В ряде работ обсуждается роль тиреоидных гормонов при патологии почек [15—17]. В преобладаю-

щем числе публикаций сообщается об обнаружении у пациентов с патологией почек признаков гипотиреоза в рамках варианта «синдрома нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ) — «синдрома низкого ТЗ» [16, 17].

Уровень Т₄ св. обнаруживал корреляционные связи с рядом лабораторных показателей мочи и крови, характеризующих функциональное состояние почек (табл. 4).

Анализируя выявленные связи, можно заключить, что Т₄ св. положительно влияет на клубочковую (азотвыделительную) функцию почек, о чем свидетельствует обратная связь уровня данного гормона с содержанием в крови креатинина. Кроме того, Т₄ св. положительно коррелирует с числом эритроцитов в крови, что косвенно указывает на его стимулирующее влияние на эритропоэтическую функцию почек. Обладает антипротеинурическим эффектом (отрицательная связь Т₄ св. с концентрацией белка в моче) и положительным влиянием на концентрационную функцию почек (прямая связь Т₄ св. с удельным весом

Таблица 3

Показатели тиреоидного статуса у больных нефротическим вариантом ГН и группы сравнения

Показатель, ед. измерения		Референсные значения (здоровые), n = 40	Нефротический вариант ГН, n = 30	Группа сравнения, n = 48	P _{m-w}
		Me P ₁₀ — P ₉₀	Me P ₁₀ — P ₉₀	Me P ₁₀ — P ₉₀	
ТТГ, мМЕ/л	(1)	1,9	5,4 ^{###} 2,5-7,3	2,3 1,2-3,8	0,000
	(2)	0,4-2,8	2,6 ^{**} 1,2-4,3	2,2 1,0-5,6	NS
Т ₃ св., пмоль/л	(1)	4,8	7,5 2,9-16,5	4,3 3,2-8,1	NS
	(2)	3,2-7,2	4,4 3,4-9,8	4,0 3,2-8,9	NS
Т ₄ св., пмоль/л	(1)	17,4	11,6 ^{**} 5,0-17,2	16,2 12,7-20,0	0,004
	(2)	12,0-22,1	13,0 ^{###} 10,3-13,7	15,8 12,1-21,2	0,000
Анти-ТПО, ЕД/мл	(1)	14,2	91,2 ^{**} 0-361,8	21,2 0-45,1	0,000
	(2)	0-28,0	81,6 ^{**} 0-329,0	18,6 0-29,5	0,000

Таблица 4

Статистически значимые связи уровней Т св. и ИЛ-1β с лабораторными показателями крови и мочи

Лабораторные показатели	Т ₄ св.	ИЛ-1β
	r _s (p _{rs})	r _s (p _{rs})
Кровь		
Эритроциты	0,24 (0,001)	—
С-РБ	—	0,29 (0,001)
Креатинин	0,21 (0,041)	0,60 (0,000)
Моча		
Креатинин	0,23 (0,002)	—
Удельный вес	0,23 (0,003)	-0,24 (0,001)
Белок	0,36 (0,000)	—
Зернистые цилиндры	0,25 (0,001)	0,25 (0,001)
Эритроциты	—	0,22 (0,002)

мочи), уменьшает повреждение почек (отрицательная связь с числом зернистых цилиндров в моче). Противоположно влияние на большинство из названных почечных функций у провоспалительного цитокина — IL-1 β .

Установленное у больных нефротическим вариантом ГН статистически значимое повышение сывороточного уровня креатинина до $126 \pm 8,8$ мкмоль/л (против $104,9 \pm 32,3$ мкмоль/л в группе сравнения, $p < 0,05$), протеинурия нефротического уровня — $3,3 \pm 3,5$ г/л (в группе сравнения — $0,3 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,001$), увеличение содержания зернистых цилиндров в моче до $3,5 \pm 0,5$ в поле зрения (в группе сравнения — $1,1 \pm 0,5$ в поле зрения, $p < 0,001$), низкие значения содержания эритроцитов — $3,5 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /л (в группе сравнения — $4,1 \pm 0,5 \times 10^{12}$ /л, $p < 0,01$) и общего белка — $58,5 \pm 7,3$ г/л (в группе сравнения — $72,1 \pm 6,4$ г/л, $p < 0,001$) в крови могут быть связаны с гипотиреозом, развившимся в условиях продукции высокого уровня IL-1 β . При обследовании больных первичным гипотиреозом также обнаруживали повышение уровня креатинина в крови на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. Такие же изменения уровня креатинина и СКФ описаны при субклиническом гипотиреозе [19]. В снижении СКФ при гипотиреозе могут быть задействованы различные патогенетические механизмы: снижение клубочковой фильтрации вследствие уменьшения сердечного выброса (отрицательные хронотропный и инотропный эффекты) и нарастание периферического сопротивления кровотоку из-за повышенного тонуса, а также внутриспеченная вазоконстрикция, снижение экспрессии генов таких почечных дилататоров, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) [20]. Кроме того, снижению СКФ при гипотиреозе способствуют структурные изменения в клубочках — утолщение базальной мембраны клубочков, пролиферация мезангиального матрикса, усугубляющие изменения в клубочках, связанные с ГН [21].

Изменения канальцевой функции почек связаны преимущественно с угнетением активности Na⁺/K⁺-АТФазы клеток на ранних сроках гипотиреозного состояния в проксимальных канальцах, а позже практически во всех сегментах нефрона [22], в чего результате уменьшается реабсорбция натрия и бикарбоната. Сниженная реабсорбтивная мощность приводит к неспособности поддерживать определенный уровень осмотического давления в мозговом слое, являющегося движущей силой концентрационной функции почек. При гипотиреозе повышается чувствительность собирательных трубочек к действию антидиуретического гормона (АДГ), что приво-

дит к повышению реабсорбции воды. Гипотиреоз сопровождается снижением сердечного выброса, что запускает стимуляцию каротидных барорецепторов и в конечном итоге увеличивает неосмотическую секрецию АДГ [23]. Гипотиреоз приводит к повышению проницаемости клубочкового фильтра для белков и развитию протеинурии [24]. Снижение СКФ, нарушение реабсорбции натрия, бикарбонатов, относительное увеличение продукции АДГ и повышенная чувствительность почек к нему, протеинурия приводят к задержке и накоплению жидкости, развитию отеков.

Развивающийся при нефротическом ГН гипотиреоз связан с нарушением баланса продукции провоспалительного цитокина — IL-1 β и его рецепторного антагониста в сторону преобладания первого. Известно, что циркулирующие провоспалительные цитокины, наряду со снижением уровня инсулиноподобного ростового фактора, ацидозом, при почечной патологии являются основными факторами развития гиперкатаболического состояния [25]. Изменение продукции тиреоидных гормонов по типу гипотиреоза той или иной степени выраженности является компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на снижение энергетических затрат в организме. Показано, что длительно существующий гипертиреоз у экспериментальных животных приводит к возникновению или отягощению патологии почек из-за оксидативного стресса, активности ренин-ангиотензиновой системы, клубочковой гиперфильтрации и сопутствующей протеинурии [6]. Вместе с тем, есть данные о связи гипотиреозного состояния с высоким риском летальности у пациентов с хроническими заболеваниями почек. Авторы предполагают, что развивающееся при почечной патологии гипотиреозное состояние не столько адаптационное, сколько неадекватное [25].

Таким образом, у больных ГН с исходно повышенной продукцией IL-1 β и активностью гуморальной составляющей адаптивного иммунного ответа, связанной с функцией Th2, создаются условия для развития гипотиреоза. Гипотиреоз, возникающий как компенсаторная реакция в ответ на развитие катаболических процессов у больных ГН, инициированных циркулирующим в крови провоспалительным цитокином — IL-1 β , вызывает снижение клубочковой, эритропоэтической, концентрационной функций почек, задержку жидкости, обуславливая в целом формирование нефротического синдрома.

References

1. Coers W., Vos J.T., Van der Meide P.H., Van der Horst M.L., Huitema S., Weening J.J. Interferon-gamma (IFN-gamma) and IL-4 expressed during mercury-induced

membranous nephropathy are toxic for cultured podocytes. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102(2): 297-07.

2. Van Den Berg J.G., Aten J., Annink C., Ravesloot J.H., Weber E., Weening J.J. Interleukin-4 and -13 promote basolateral secretion of H⁺ and cathepsin L by glomerular epithelial cells. *Am J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 282(1): F26-33.

3. Vashurina T.V., Sergeeva T.V., Cygin A.N., Sencova T.B. Levels interleukin-1 and interleukin-2 at primary chronic glomerulonephritis in children. In: *Theses reports of the 2th congress of pediatricians-nephrologists of Russia [Tezisy dokladov II sezda pediatrov-nefrologov Rossii]*, Moscow; 2000: 70-3. (in Russian)

4. Jordan S.C., Querfeld U., Toyoda M., Prehn J. Serum interleukin-2 levels in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. Relationship to clinical course and cyclosporin A therapy. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4(2): 166-68.

5. Gavin C., Meggison H., Ooi T.C. Proposing a causal link between thyroid hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism. *Med. Hypotheses.* 2008; 70(5): 1024-28.

6. Van Hoek I., Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009; 160: 205-15.

7. Uwaezuoke S.N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. *Ital. J. Pediatr.* 2015; 41: 19.

8. Buttini M., Boddeke H. Peripheral Lipopolysaccharide Stimulation Induces Interleukin-1 β Messenger RNA in Rat Brain Microglial Cells. *Neuroscience.* 1995; 65(2): 523-30.

9. Huang H.Y., Wen Y., Kruessel J.S., Raga F., Song Y.K., Polan M.L. Interleukin (IL)-1 β regulation of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1387-93.

10. Tipping P.G., Kitching A.R. Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new? *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142(2): 207-15.

11. Bagga A., Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J. Med. Res.* 2005; 122: 13-28.

12. ALGani F.A. The Use of Thyroid-Stimulating Hormone for Description Sub-Clinical Hypothyroidism. *Int. J. Biol. Med. Res.* 2011; 2(4): 1175-77.

13. Dohan O., De la Vieja A., Carrasco N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000; 11(3): 99-105.

14. Dubois J.M., Dayer J.M., Siegrist-Kaiser C.A., Burger A.G. Human recombinant interleukin-1 β decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats. *Endocrinology.* 1988; 123: 2175-81.

15. Tanaka A., Maeda K., Sawai K., Okuda J., Sugawara A., Kuwahara T. Concealed hypothyroidism in patients with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibodies- (MPO-ANCA) positive renal disease. *Clin. Nephrol.* 1999; 52(2): 91-5.

16. Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Streja E., Carro J.-J., Ma J.Z., Lu J.L. et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(2): 282-87.

17. Xu G., Yan W., Li J. An update for the controversies and hypotheses of regulating nonthyroidal illness syndrome in chronic kidney diseases. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18(6): 837-43.

18. Karanikas G., Schutz M., Szabo M. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 41-5.

19. Verhelst J., Berwaerts J., Marescau B. Serum creatinine, creatinine, and other guanidino compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism.* 1997; 46: 1063-67.

20. Dousdampanis P., Trigka K., Vagenakis G.A., Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int. J. Artif. Organs.* 2014; 37(1): 1-12.

21. Bradley S.E., Coelho J.B., Sealey J.E., Edwards K.D., Stephan F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. *Life Sci.* 1982; 30: 633-9.

22. 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; 106: 568-72.

23. Hanna F.W., Scanlon M.F. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet.* 1997; 350: 755-6.

24. Wheatley T., Edwards O.M. Mild hypothyroidism and oedema: Evidence for increased capillary permeability to protein. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1983; 18: 627-35.

25. Carrero J.J., Park S.H., Axelsson J., Lindholm B., Stenvinkel P. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin. Dial.* 2009; 22: 381-6.

Сведения об авторах:

Автономова Ольга Ильинична, аспирант каф. госпитальной терапии № 2 с курсом клинической иммунологии

Кудряшов Сергей Игоревич, аспирант каф. госпитальной терапии № 2 с курсом клинической иммунологии

Комелягина Надежда Анатольевна, канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии № 2 с курсом клинической иммунологии

Ухтерова Надежда Димитриевна, канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии № 2 с курсом клинической иммунологии