



О СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ОСОБЕННОСТЯМИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ

© Л.М. Карзакова^{1*}, О.И. Автономова², С.И. Кудряшов¹, Н.Д. Ухтерова¹, Н.А. Комелягина¹

¹Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

²Диализный центр «Фрезениус Нейфрокеа», Новочебоксарск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Выделяют четыре клинических варианта гломерулонефрита (ГН) – мочевого (латентный), гипертонический, нефротический и смешанный. Установлено, что особенности клинических проявлений ГН, определяющие его клинический вариант, не зависят от этиологии, патогенеза и морфологической формы заболевания. Обратив внимание на имеющиеся в литературе сведения об ассоциации нефротического синдрома с гипофункцией щитовидной железы, мы предположили, что на формирование клинических вариантов ГН могут влиять особенности тиреоидного статуса больных.

ЦЕЛЬ. Изучить связь вариантов клинических проявлений ГН с показателями тиреоидного статуса.

МЕТОДЫ. В исследование были включены больные первичным ГН, получавшие стационарное лечение в условиях нефрологического отделения многопрофильной больницы. Больных отбирали в 4 группы в зависимости от клинического варианта ГН (мочевого, нефротический, гипертонический и смешанный варианты). При отборе пациентов добивались сопоставимости групп по возрасту, полу, морфологическим вариантам и продолжительности заболевания. Помимо общепринятых методов исследования, больным проводили: 1) оценку тиреоидного статуса (тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (Т4св.), свободный трийодтиронин (Т3св.), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО), (Т3св.+Т4св.)/ТТГ, Т4св./Т3св., Т4св./ТТГ); 2) определение уровней интерлейкинов – IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови; 3) ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. Полученные данные сравнивали с таковыми у группы здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов с нефротическим вариантом ГН в 50% случаев обнаруживалось снижение уровня Т4св. на фоне повышения уровня ТТГ, в 26,7% выявлялось умеренное повышение содержания ТТГ при неизменных концентрациях Т4св. и Т3св. У больных мочевым вариантом ГН тиреоидный статус не отличался от такового у здоровых, а цитокиновый профиль характеризовался одновременным повышением содержания провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-10. У 82% больных гипертоническим вариантом ГН установлено изолированное повышение содержания ТТГ. В группе больных смешанным вариантом ГН преобладали изменения в тиреоидных индексах в сочетании с большой вариабельностью уровня продукции IL-1 β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии на формирование различных клинических вариантов ГН функционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы, зависящего, в свою очередь, преимущественно от уровня продукции противовоспалительного цитокина IL-10.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидный статус; гломерулонефрит; цитокины; синдром нетиреоидных заболеваний.

ABOUT CONNECTION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF GLOMERULONEPHRITIS WITH FEATURES OF THE THYROID STATUS OF PATIENTS

© Louise M. Karzakova^{1*}, Olga I. Avtonomova², Sergey I. Kudryashov¹, Nadezhda D. Ukhterova¹, Nadezhda A. Komelyagina¹

¹The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

²Dialysis Center «Fresenius Nephroka», Novocheboksarsk, Russia

BACKGROUND: There are four clinical variants of glomerulonephritis (GN) - urinary (latent), hypertensive, nephrotic and mixed. It was found that the features of clinical manifestations of GN that determine its clinical variant do not depend on the etiology, pathogenesis and morphological form of the disease. Taking into account the obtained data on the association of nephrotic syndrome with hypofunction of the thyroid gland, we suggested, that the formation of clinical variants of GN may be influenced by the features of the thyroid status of patients.

AIM: Study the relationship of variants of clinical manifestations of GN with indicants of thyroid status.

MATERIALS AND METHODS: The study included patients with primary GN who received in-treatment in the nephrology unit of a general hospital. Patients were selected into 4 groups depending on the clinical variant of GN (urinary, nephrotic, hypertensive and mixed variants). When selecting patients, we achieved comparability of groups by age, gender, morphological variants and duration of the disease. In addition to the generally accepted methods of research, patients

were performed: 1) assessment of the thyroid status (thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (free T4), free triiodothyronine (free T3), antibodies to thyroperoxidase (anti-TPO), (free T3+free T4)/TSH, free T4/free T3, free T4/TSH); 2) determination of levels of interleukin - IL-1 β , IL-4 and IL-10 in blood serum; 3) ultrasound (US) examination of the thyroid gland. The obtained data were compared with those of healthy people.

RESULTS: The group of patients with the nephrotic variant of GN in 50% of cases showed a decrease of the level of free T4 with the increase of TSH level, 26.7% showed a moderate increase of TSH at unchanged concentrations of free T4 and free T3. In patients with the urinary variant of GN, the thyroid status did not differ from that in healthy patients, and the cytokine profile was characterized by a simultaneous increase in the content of the proinflammatory cytokine IL-1 β and the anti-inflammatory cytokine IL-10. The group of patients with the hypertonic variant of GN in 82% of cases showed an isolated increase in TSH content. In the group of patients with a mixed variant of GN, changes in thyroid indices were predominant, combined with a large variability in the level of IL-1 β production.

CONCLUSIONS: The results of the study indicate the influence of the functional state of the pituitary-thyroid system on the formation of different clinical variants of GN, which depends mainly on the level of production of the anti-inflammatory cytokine IL-10.

KEYWORDS: *thyroid status; glomerulonephritis; cytokines; euthyroid sick syndrome*

ОБОСНОВАНИЕ

Гломерулонефриты (ГН) – группа различных по этиологии и морфологической картине заболеваний почек, в основе которых лежит иммуновоспалительное поражение преимущественно клубочков. В зависимости от морфологических изменений ГН делят на 2 основные группы – пролиферативные и непролиферативные ГН. В группу пролиферативных ГН входят: диффузный эндокапиллярный ГН, экстракапиллярный ГН с образованием полулуний, мембранозно-пролиферативный ГН (МПГН), мезангиопротролиферативный ГН (МезПГН). Группа непролиферативных ГН в англоязычной литературе позиционируется как нефропатии, к которым относят нефропатию с минимальными изменениями (НПМИ), мембранозную нефропатию (МНП) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Данные морфологические формы ГН могут иметь различные клинические проявления, не зависящие ни от этиологии, ни от морфологических особенностей поражения клубочков. Выделяют 4 варианта клинического течения ГН: нефротический, гипертонический, смешанный (триадная развернутая форма ГН при остром течении заболевания) и латентный (мочевой вариант, или ГН с изолированным мочевым синдромом) [1]. Достаточно полно охарактеризованы механизмы формирования отдельных синдромов ГН – нефротического, нефритического, сочетания которых в различной вариации наблюдаются при различных клинических вариантах ГН. Однако не описаны факторы, оказывающие определяющее влияние на формирование клинического варианта ГН. Мы обратили внимание на имеющиеся в литературе сведения об ассоциации нефротического синдрома с гипопункцией щитовидной железы [2]. С другой стороны, известны данные о влиянии провоспалительных цитокинов на показатели тиреоидного статуса [3]. Мы предположили, что состояние функционирования щитовидной железы может влиять на развитие не только нефротического синдрома, но и других синдромов ГН. С целью проверки данной гипотезы нами проведено исследование тиреоидного статуса и цитокинового профиля у больных с различными клиническими вариантами ГН.

ЦЕЛЬ

Изучить связь вариантов клинических проявлений ГН с показателями тиреоидного статуса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Под нашим наблюдением находились больные первичным ГН, пребывавшие на стационарном лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2015–2017 гг. За данный период пролечено 827 пациентов с различными вариантами первичного ГН. В обсервационное одноцентровое одномоментное исследование отобраны 4 группы больных первичным ГН, сопоставимые по возрасту, полу, морфологическим вариантам и продолжительности заболевания. 1-я группа включала больных мочевым вариантом ГН, 2-я – нефротическим, 3-я – гипертоническим и 4-я – смешанным. В качестве контрольной группы использовали когорту практически здоровых лиц.

Критерии соответствия

В исследование отбирали больных обоих полов, находящихся на стационарном лечении, в возрасте от 18 до 65 лет с подтвержденным диагнозом первичного ГН. Диагноз ГН устанавливали на основании результатов клинико-лабораторных, лучевых и гистоморфологических методов исследования. При отборе больных исключали из исследования лиц, имеющих сопутствующие заболевания (желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые, эндокринные, в т.ч. хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет), вторичные ГН в рамках системных аутоиммунных заболеваний, почечную недостаточность (креатинин сыворотки крови выше 200 мкг/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин), возраст больше 65 лет, беременность.

В контрольную группу включали практически здоровых лиц обоего пола от 18 до 65 лет, с нормальными показателями функционального состояния почек и артериального давления, у которых отсутствовали хронические заболевания и указания на острые заболевания в течение последнего месяца.

Условия проведения

В исследование были включены больные, получавшие стационарное лечение в нефрологическом отделении многопрофильного медицинского учреждения – БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, которое обладает возможностями проведения высокотехнологичных методов исследования и лечения больных нефрологического профиля.

Продолжительность исследования

Исследование больных осуществлялось в 2015–2017 гг. Анализ полученных данных проводился в 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

При обследовании пациентов проводили: сбор анамнеза, жалоб, объективное физикальное обследование, отбор образцов крови и мочи для определения лабораторных показателей, СКФ, чрескожную пункционную нефробиопсию для гистоморфологических анализов нефробиоптатов, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, УЗИ щитовидной железы.

Основной исход исследования

Конечными точками исследования считались количественные показатели тиреоидного статуса у обследованных пациентов: тиреотропный гормон – ТТГ, тироксин свободный (Т4св.), трийодтиронин свободный (Т3св.), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО).

Дополнительные исходы исследования

Получение данных о корреляционной связи показателей тиреоидного статуса с уровнями циркулирующих в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов IL-1 β , IL-4 и IL-10.

Анализ в подгруппах

1-я группа включала больных мочевым вариантом ГН, 2-я – нефротическим, 3-я – гипертоническим и 4-я – смешанным. В 1-ю группу отбирали пациентов с отсутствием клинических симптомов ГН, однако имевших изменения в анализах мочи – слабо выраженную протеинурию от 0,03 до 1,5 г в сутки, микрогематурию – 6–30 эритроцитов в поле зрения. Во 2-ю группу включали больных, у которых ГН проявлялся нефротическим синдромом (выраженные отеки, вплоть до анасарки, протеинурия более 3,5 г в сутки, гипопротеинемия ниже 60 г/л, гипоальбуминемия ниже 37 г/л). В состав 3-й группы вошли пациенты, у которых ГН с самого начала заболевания проявлялся артериальной гипертензией (140/80 мм рт.ст. и выше) интермиттирующего или постоянного характера при скудных изменениях в анализах мочи (умеренная протеинурия и гематурия). В 4-ю группу включали больных ГН, объединявшим признаки гипертонического и нефротического вариантов заболевания (артериальная гипертензия, отеки разной степени выраженности, начиная с пастозности лица до анасарки, протеинурия выше 1–2 г в сутки, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия). В ходе отбора пациентов группы были уравновешены по показателям длительности, морфологической картины заболевания,

пола, возраста, социального статуса, наличия вредных привычек у больных.

Методы регистрации исходов

Тиреоидный статус: в сыворотке венозной крови определяли ТТГ, свободные фракции тиреоидных гормонов – Т4св., Т3св., анти-ТПО методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов ООО «НПО «Диагностические системы»» (Нижний Новгород) в соответствии с прилагаемыми к наборам методиками на иммуноферментном анализаторе BioRad Evolis Twin Plus (BioRad, Франция). Диапазоны референсных значений: ТТГ – 0,35–4,0 мМЕ/л, Т4св. – 10,3–24 пмоль/л, Т3св. – 2,6–5,8 пмоль/л, анти-ТПО – до 30 МЕ/мл. С целью получения дополнительной информации о функциональном состоянии гипотазарно-тиреоидной системы вычисляли вспомогательные диагностические индексы: интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) = (Т3св.+Т4св.)/ТТГ; индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК) = Т4св./Т3св. и индекс Т4св./ТТГ.

Цитокины: определяли уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови методом ИФА в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с методикой производителя тест-наборов на иммуноферментном анализаторе BioRad Evolis Twin Plus (BioRad, Франция).

Этическая экспертиза

Перед началом исследования получали от больных и здоровых лиц добровольное информированное согласие на исследование в письменной форме. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол заседания №3/2 от 30.11.2015).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica – v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представляли в формате Me (P₂₅–P₇₅), где Me – медиана, P₂₅–P₇₅ – граница варьирования индивидуальных значений показателей от нижнего до верхнего квартилей в группе исследования. Для оценки различий между 4 группами больных по изучаемым параметрам применяли непараметрический дисперсионный анализ с использованием критерия Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test). При выявлении различий между исследуемыми группами больных проводили апостериорные сравнения с помощью непараметрического метода – критерия Манна–Уитни (p_{m-w}). Различия показателей в группах больных считали достоверными при p_{m-w} < 0,05. Достоверность отличий относительных величин исследовали по критерию χ^2 . Достоверность считалась приемлемой при χ^2 < 0,05. Корреляционный анализ осуществляли по непараметрическому методу Спирмена.

Таблица 1. Состав исследуемых групп больных

Показатели	Группы больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	мочевой вариант ГН	нефротический вариант ГН	гипертонический вариант ГН	смешанный вариант ГН
Общее число больных, % (абс.)	100 (30)	100 (30)	100 (28)	100 (28)
Острый ГН, % (абс.)	20 (6)	20 (6)	17 (5)	17 (5)
Хронический ГН, % (абс.)	80 (24)	80 (24)	83 (23)	83 (23)
Мужчины, % (абс.)	57 (17)	60 (18)	57 (16)	57 (16)
Установлен морфологический вариант, % (абс.)	100 (29)	100 (21)	100 (18)	100 (18)
В том числе: МезПГН, % (абс.)	65 (19)	62 (13)	61(11)	67 (12)
МПГН, % (абс.)	10 (3)	19 (4)	17 (3)	11 (2)
МНП, % (абс.)	10 (3)	9,5 (2)	11 (2)	11 (2)
НПМИ, % (абс.)	14 (4)	9,5 (2)	11 (2)	11 (2)
Возраст, годы	33,8±9,1	32,6±8,7	36,6±9,0	33,9±8,9
Продолжительность заболевания, годы	12,4±2,3	6,6±0,8	7,9±5,1	6,1±2,6

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Общее число отобранных в 4 группы исследования больных составило 116 человек, контрольная группа была сформирована из 40 практически здоровых лиц. Длительность заболевания у обследованных составила в среднем $8,1 \pm 6,1$ года. 22 пациента на момент включения в исследование имели дебют ГН. У остальных 94 пациентов наблюдалось обострение хронического ГН. У 86 больных была выполнена диагностическая пункционная нефробиопсия с последующим морфологическим исследованием биоптата для установления морфологической формы ГН. В результате у 55 больных обнаружен МезПГН, у 12 – МПГН, у 9 – МНП и у 10 – НПМИ. В табл. 1 приведены основные демографические и клинические характеристики больных 4 групп исследования. Группы не различались ни по гендерно-возрастным показателям, ни по представленности в каждой группе морфологических вариантов ГН и продолжительности заболевания.

В 1-ю группу были отобраны 30 больных латентным вариантом ГН. У этих пациентов не было субъективных признаков заболевания. Объективные данные были скудными. У преобладающего числа пациентов артериальное давление колебалось в пределах нормальных значений. У 2 пациентов спорадически наблюдалось краткосрочное повышение артериального давления (систолического до 140–146 мм рт. ст., диастолического до 90–96 мм рт. ст.). Отеки не обнаруживались. Протеинурия была незначительной – от 0 до 1,5 г/л. Чаще обнаруживалась микроальбуминурия (0,03–0,3 г/л). Типичным было обнаружение слабовыраженной, непостоянной гематурии (от 1 до 20–40 эритроцитов в поле зрения). Цилиндрурия была представлена гиалиновыми цилиндрами и составляла 1–3 в поле зрения. Канальцевая реабсорбция колебалась в диапазоне 97–100%. Уровень сывороточного креатинина составлял 60–120 мкмоль/л. Значения СКФ, вычисленные по методу Реберга–Тареева, колебались в пределах 65–90 мл/мин. Продолжительность болезни

составляла от 1 месяца до 14 лет. Во 2-ю группу были включены 30 больных нефротическим вариантом ГН. В соответствии с данными анамнеза заболевания отечный синдром у большинства больных возникал и прогрессировал постепенно: в начале появлялись параорбитальные отеки по утрам, отеки лодыжек по вечерам, по мере развития заболевания отеки распространялись на все туловище и приобретали постоянный характер. У 4 больных были выявлены при физикальном и инструментальном исследовании признаки асцита и гидроторакса. Артериальное давление не превышало порог 140/90 мм рт.ст. Протеинурия колебалась у разных пациентов в пределах 3,0–7,0 г/л, гематурия – 4–50 в поле зрения, цилиндрурия – 2–6 в поле зрения, СКФ – 62–85 мл/мин, длительность заболевания – от 1 месяца до 7 лет.

В 3-ю группу вошли 28 больных гипертоническим вариантом ГН. В клинической картине у этих пациентов основным синдромом выступало повышение артериального давления, которое длительное время имело интермиттирующий характер, затем по мере прогрессирования заболевания приобретало постоянный характер. Отеки у преобладающего большинства отсутствовали. Однако у трех больных отмечалась пастозность лица. Патологические изменения в анализах мочи были умеренной степени выраженности: уровень белка в моче составлял менее 0,5 г/л, число цилиндров 2–4 в поле зрения, число эритроцитов 2–50 в поле зрения. Показатели длительности заболевания варьировали от 1 месяца до 13 лет.

В 4-ю группу были отобраны 28 больных смешанным вариантом заболевания. Начало заболевания у большинства больных сопровождалось нарастающей гипертензией, отеками различной степени выраженности – от параорбитальных до массивных, полостных отеков. Изменения в моче проявлялись выраженной протеинурией (больше 2 г/сут), гематурией различной выраженности (от микро- до макрогематурии). Обнаруживались гипоальбуминемия, гиперлипидемия, гиперфибриногенемия. Продолжительность заболевания составляла от 2 месяцев до 9 лет.

Контрольная группа включала 18 женщин, 22 мужчины, средний возраст которых составил $35,8 \pm 8,2$ года. Значения гендерно-возрастных показателей здоровых лиц контрольной группы не различались от соответствующих показателей групп больных ($p > 0,05$ для всех показателей).

Основные результаты исследования

УЗИ щитовидной железы

УЗИ структуры щитовидной железы показало, что частота распространенности органической патологии щитовидной железы при каждом варианте ГН существенно не отличается от таковой в других группах больных и в группе здоровых (табл. 2).

Тиреоидный статус

Во всех группах больных ГН, кроме группы пациентов с мочевым вариантом заболевания, обнаруживалось существенное увеличение лиц с пониженными значениями тиреоидных индексов – ИТИ и Т4св./ТТГ относительно значений здоровых. Помимо этого, в группах пациентов с нефротическим и гипертоническим вариантами заболевания чаще обнаруживали сдвиги индивидуальных значений ТТГ и ТЗсв. Тиреоидные статусы групп больных нефротическим и смешанным вариантами объединяло увеличение частоты снижения уровня Т4св. относительно здоровых (табл. 3). Медианы значений ТТГ, ИТИ, Т4св./ТТГ во всех группах больных ГН, за исключением мочевого (латентного) варианта, отличались от значений контрольной группы.

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты распространенности органической патологии щитовидной железы у больных гломерулонефритом и здоровых лиц

Эхографическая картина щитовидной железы	Здоровые	Группы больных			
		мочевой вариант ГН	нефротический вариант ГН	гипертонический вариант ГН	смешанный вариант ГН
Всего, % (абс.)	100 (40)	100 (30)	100 (30)	100 (28)	100 (28)
Отсутствие патологии, % (абс.)	60 (24)	63,3 (19)	60 (18)	57,2 (16)	60,6 (17)
Узловой зоб, % (абс.)	15 (6)	16,6 (5)	20 (6)	21,4 (6)	14,4 (4)
Диффузный зоб, % (абс.)	25 (10)	20,1 (6)	20 (6)	21,4 (6)	25,0 (7)

Таблица 3. Частоты изменения показателей тиреоидного статуса относительно значений здоровых лиц при различных вариантах гломерулонефрита

Показатель тиреоидного статуса		Группы больных			
		мочевой вариант ГН, % (абс.)	нефротический вариант ГН, % (абс.)	гипертонический вариант ГН, % (абс.)	смешанный вариант ГН, % (абс.)
ТТГ	Увеличение	13,3 (4)	76,7 (23)***	85,7 (24)***	7,1 (2)
	Снижение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Норма	86,6 (26)	56,6 (17)	14,3 (4)	92,9 (26)
Т4св.	Увеличение	3,3 (1)	0 (0)	3,6 (1)	0 (0)
	Снижение	3,3 (1)	50 (15)***	3,6 (1)	25 (7)***
	Норма	93,4 (28)	50 (15)	92,8 (26)	75 (21)
ТЗсв.	Увеличение	6,7 (2)	50 (15)	25 (7)***	7,1 (2)
	Снижение	6,7 (2)	23,3 (7)*	10,7 (3)	3,6 (1)
	Норма	86,6 (26)	26,7 (8)	64,3 (18)	89,3 (25)
(ТЗсв.+ Т4св.)/ ТТГ	Увеличение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Снижение	13,3 (4)	76,7 (23)***	35,7 (10)***	25 (7) *
	Норма	86,6 (26)	23,3 (7)	64,3 (18)	75 (21)
Т4св./ТЗсв.	Увеличение	6,6 (2)	6,7 (2)	25 (7)***	0 (0)
	Снижение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7,1 (2)
	Норма	(28)	93,3(28)	75 (21)	92,9 (26)
Т4св./ТТГ	Увеличение	6,6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Снижение	3,3 (1)	76,7 (23)***	75 (21)***	25 (7)***
	Норма	90,1 (27)	23,3 (7)	25 (7)	75 (21)

Примечания: * – $\chi^2 < 0,05$; *** – $\chi^2 < 0,001$ – степени достоверности отличий показателей больных ГН относительно значений здоровых лиц.

Таблица 4. Показатели тиреоидного статуса при различных вариантах гломерулонефрита

Показатель, ед. измерения	Группы больных					P _{m-w}
	Здоровые n=40	мочевой вариант ГН (n=30)	нефротический вариант ГН (n=30)	гипертониче- ский вариант ГН (n=28)	смешанный вариант ГН (n=28)	
	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	
1	2	3	4	5	6	7
ТТГ, мМЕ/л	1,9 (0,4–2,8)	2,2 (1,2–3,7)	5,4*** (3,2–7,1)	3,4* (3,2–4,2)	2,5* (2,0–4,1)	^{3,4} =0,007 ^{3,5} =0,001
Анти-ТПО, МЕ/мл	2,3 (0–28,0)	1,26 (0,06–2,12)	2,06 (0,04–180)	2,08 (0,04–14,5)	4,1 (0,19–26,0)	NS
T4св., пмоль/л	17,5 (12,0–22,1)	16,1 (13,6–20,5)	12,6** (10,5–16,8)	17,8 (14,5–20,2)	13,8* (12,4–15,7)	NS
T3св., пмоль/л	4,9 (3,2–7,2)	4,2 (3,2–8,9)	7,5 (3,5–13,6)	4,3 (3,4–9,6)	3,5 (3,1–6,9)	NS
(T3св.+ T4св.)/ТТГ	11,2 (7,04–27,21)	9,4 (7,1–14,9)	4,5*** (3,4–6,8)	6,9*** (5,3–8,6)	6,6*** (4,9–8,7)	^{3,4} =0,022
T4св./T3св.	3,4 (1,37–4,43)	3,5 (2,7–4,9)	2,7 (0,8–4,7)	4,0* (2,3–5,2)	3,3 (3,1–3,9)	NS
T4св./ТТГ	9,0 (6,1–10,7)	7,5 (5,2–11,7)	2,6*** (1,4–5,6)	5,1*** (4,3–6,1)	5,8*** (5,2–7,3)	^{3,4} =0,021 ^{3,5} =0,028

Примечание. * – p_{m-w} < 0,05; ** – p_{m-w} < 0,01; *** – p_{m-w} < 0,001 – степени достоверности отличий показателей больных ГН относительно значений здоровых лиц по критерию Манна–Уитни.

ной группы (табл. 4). Уровни T4св. были ниже значений контрольной группы у больных нефротическим и смешанным вариантами заболевания. Медиана значений T4св./T3св. оказалась выше значений здоровых лиц у больных гипертоническим вариантом ГН.

Дисперсионный анализ с использованием Н-критерия Краскела–Уоллиса выявил различия в зависимости от клинического варианта ГН в значениях ТТГ (N=9,2; p=0,026), T4св./ТТГ (N=9,9; p=0,018) и ИТИ (N=8,9; p=0,029). Между группами больных мочевым и нефротическим ГН были различия по всем трем показателям – ТТГ, T4св./ТТГ и ИТИ (см. табл. 4). Между группами пациентов с мочевым вариантом ГН и гипертоническим вариантом выявлялись различия в значениях ТТГ и T4св./ТТГ.

Корреляционные связи показателей тиреоидного статуса

Корреляционный анализ позволил установить существование при ГН корреляционных взаимоотношений между показателями гипофизарно-тиреоидной системы и цитокинового статуса больных (табл. 5). В выявленных корреляционных связях чаще участвовал уровень провоспалительного цитокина IL-10, который коррелировал отрицательно с уровнем ТТГ, положительно с содержанием T4св. и ИТИ. Уровень провоспалительного цитокина IL-1β имел отрицательные связи с показателями ИТИ и содержания T4св. Обращает внимание тот факт, что лишь один показатель тиреоидного статуса – T4св. имел корреляционные связи с общеклиническими

Таблица 5. Статистически значимые корреляционные связи показателей тиреоидного статуса с лабораторными параметрами крови и мочи

Показатель тиреоидного статуса	Лабораторный показатель	r _s	P _{rs}
ТТГ	IL-10	-0,43	0,004
	IL-1β	-0,34	0,001
	IL-10	0,51	0,002
	C-реактивный белок	-0,56	0,001
T4св.	Число палочкоядерных нейтрофилов, %	-0,51	0,002
	Креатинин сывороточный	-0,36	0,001
	Эритроциты крови	0,35	0,001
	Белок мочи	-0,37	0,001
	Удельный вес мочи	0,34	0,001
(T3св.+T4св.)/ТТГ	IL-1β	-0,64	0,001
	IL-10	0,57	0,001

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

и биохимическими лабораторными показателями крови и мочи.

Дополнительные результаты исследования

Цитокиновый статус

Уровни цитокинов у больных ГН во всех 4 изучаемых группах существенно отличались от референсных значений (табл. 6). Кроме того, обнаруживалось межгрупповое различие по уровню IL-10, о чем свидетельствовал результат дисперсионного анализа по H-критерию Краскела–Уоллиса (H=12,2; p=0,006). Уровень IL-10 был ниже в группах больных нефротоксическим и гипертоническим вариантами ГН по сравнению с таковым в группе пациентов с мочевым вариантом.

Нежелательные явления

В ходе проведенного исследования нежелательные явления не наблюдались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования демонстрируют существенные отличия показателей тиреоидного статуса и цитокинового профиля у больных ГН по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Кроме того, при ГН обнаруживались межгрупповые различия в ряде показателей тиреоидного статуса и уровнях IL-10.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время детально исследованы и описаны в литературе иммунологические механизмы патогенеза ГН, однако до сих пор мало известно о механизмах формирования клинических вариантов ГН – нефротического, гипертонического, смешанного и латентного (мочевого). В этой связи наше внимание привлекли литературные данные о способности тиреоидных гормонов оказывать влияние на развитие и функции почек [4, 5, 6]. При обследовании больных первичным гипотиреозом обнаружено повышение уровня креатинина в крови на фоне снижения СКФ [7]. В свою очередь, функциональное состояние

щитовидной железы зависимо от особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов. В эксперименте продемонстрировано угнетение продукции тиреоидных гормонов под влиянием провоспалительных цитокинов [8].

Проведенное нами определение уровней гормонов и циркулирующих в крови цитокинов у больных различными вариантами ГН показало, что их распределение в группах исследования отличалось от правильного, в связи с чем были использованы для анализа результатов исследования непараметрические методы статистики. Характер изменений в тиреоидном статусе больных зависел от клинического варианта заболевания.

Мочевой вариант ГН

Тиреоидный статус у больных мочевым вариантом ГН не отличался от такового у здоровых лиц. Умеренное повышение образования основного провоспалительного цитокина – IL-1 β , выявленное у больных данной группы, видимо, нивелируется параллельным повышением продукции противовоспалительного цитокина – IL-10 и не оказывает влияния на состояние гипофизарно-тиреоидной системы. Тиреоидный статус больных с изолированным мочевым синдромом не отличался от здоровых и по тиреоидным индексам, что свидетельствует о сохранении сбалансированности функционирования системы «гипофиз – щитовидная железа» в условиях активации продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Дисперсионный анализ показал, что внутригрупповые различия по значениям ТТГ, ИТИ, Т4с./ТТГ заключались в отличии показателей групп пациентов с нефротическим вариантом и гипертоническим вариантом относительно показателей группы пациентов с мочевым вариантом заболевания. В этой связи тиреоидный статус группы пациентов с изолированным мочевым синдромом служил своего рода эталоном, с которым сравнивали тиреоидные профили других групп больных.

Нефротический вариант ГН

У 50% пациентов с нефротическим вариантом ГН обнаруживалось повышение уровня ТТГ на фоне снижения содержания Т4св. У 26,7% выявлялось умеренное повышение содержания ТТГ при неизменных

Таблица 6. Уровни цитокинов при различных вариантах гломерулонефрита

Цитокин, пг/мл	Группы больных					P _{m-w}
	Здоровые n=40	мочевой вариант ГН (n=30)	нефротический вариант ГН (n=30)	гипертониче- ский вариант ГН (n=28)	смешанный вариант ГН (n=28)	
	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	Me (P _{25'} ; P _{75'})	
1	2	3	4	5	6	7
IL-1 β	1,4 (0; 5,1)	12,8*** (1,8; 202)	117,5*** (12,2; 258)	13,8*** (2,9; 173)	25,9*** (1,9; 800)	NS
IL-4	1,4 (0; 3,7)	2,3 (1,9; 4,2)	7,9*** (5,1; 10,8)	4,1 (2,6; 7,1)	8,1*** (5,1; 12)	NS
IL-10	0,1 (0; 0,4)	5,3*** (1,9; 8,9)	2,9*** (1,9; 3,4)	2,7*** (1,8; 5,9)	3,8*** (1,7; 7,9)	^{3,4} = 0,007; ^{3,5} = 0,004

Примечание. *** – p_{m-w} < 0,001 – достоверность отличий показателей у больных ГН относительно значений здоровых лиц по критерию Манна–Уитни.

концентрациях Т4св. и Т3св. Значения ИТИ и Т4св./ТТГ у пациентов с нефротическим ГН были ниже по сравнению с аналогичными показателями у больных латентным вариантом. Значительное уменьшение данных тиреоидных индексов указывает на нарушение реципрокной связи между гипофизом и щитовидной железой: преобладание активности гипофиза, на которую не может реагировать адекватно щитовидная железа. Выявленные изменения в тиреоидном статусе у больных нефротическим вариантом ГН, по всей видимости, носят функциональный характер и являются проявлениями «синдрома эутиреоидной патологии» или «синдрома нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ), развивающегося в отсутствие органической патологии щитовидной железы при тяжелых заболеваниях различного происхождения, после травм, хирургических вмешательств и при других заболеваниях и состояниях [9].

Известно об ассоциации развития СНТЗ с продукцией провоспалительных цитокинов – IL- β 1, IL-6, TNF α , IFN γ [8], являющихся, как известно, продуктами активации клеток врожденного иммунитета. По современным представлениям, иммунный ответ развивается в результате узнавания сигнальными рецепторами клеток врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки) микробных паттернов и эндогенных веществ, представляющих опасность для организма. Наиболее значимыми среди сигнальных рецепторов являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Предполагают, что TLR играют важную роль в обеспечении связи между иммунной системой и эндокринными органами [10]. Оказалось, что эти рецепторы экспрессируются не только на клетках врожденного иммунитета, как полагали ранее, но и на клетках гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, тиреоцитах, мезангиальных клетках почек и др. [11]. В эксперименте показано, что при стимуляции клеток щитовидной железы такими микробными паттернами, как вирусная РНК и бактериальный полисахарид, происходит выраженная экспрессия на тиреоцитах генов TLR3 и TLR4 соответственно, а также – ряда хемокинов и цитокинов [12]. Параллельно индукции образования провоспалительных цитокинов в ответ на активацию TLR происходит снижение экспрессии матричной РНК (мРНК) тиреоглобулина, рецептора ТТГ и дейодиназы [13].

В целом для группы больных нефротическим ГН было характерно повышение уровня ТТГ по сравнению с показателями группы как здоровых, так и пациентов с мочевым вариантом ГН. Повышение уровня ТТГ, коррелировавшего отрицательно с уровнем циркулирующего в крови противовоспалительного IL-10, сочеталось со снижением уровня последнего и повышенным уровнем провоспалительного цитокина – IL-1 β . Близки к нашим данным результаты исследования Marchiori R. и соавт., обнаруживших у больных аутоиммунным тиреоидитом с низкими уровнями тиреоидных гормонов повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, INF- γ и TNF α) на фоне снижения IL-10 [3]. В условиях снижения продукции IL-10 проявляется отрицательное влияние на функции щитовидной железы провоспалительных цитокинов, способных блокировать, как это было показано ранее, транскрипцию генов внутреннего мембранного белка, обеспечивающего активный транспорт йодидов в тиреоциты, а также уменьшать рост тиреоцитов, организацию йодидов, синтез тиреоглобулина

и снижать выработку тиреоидных гормонов [8, 14]. Можно полагать, что Т4 положительно влияет на клубочковую (фильтрационную) функцию почек, о чем свидетельствует обнаруженная нами отрицательная корреляционная связь уровня свободной фракции данного гормона с содержанием в крови креатинина. В наших исследованиях уровень Т4св. положительно коррелировал с числом эритроцитов в крови. Т4 обладает антипротеинурическим эффектом (обнаружена отрицательная связь уровня Т4св. с концентрацией белка в моче) и положительным влиянием на концентрационную функцию почек (прямая связь уровня Т4св. с удельным весом мочи). Снижение содержания тиреоидных гормонов, наблюдаемое у половины больных нефротическим вариантом ГН, видимо, обуславливает снижение СКФ. Известно, что в условиях снижения уровней тиреоидных гормонов возникают структурные изменения в клубочках (утолщение базальной мембраны клубочков, пролиферация мезангиального матрикса), вызывающие нарушение фильтрационной функции клубочков, а также уменьшается сердечный выброс и увеличивается величина периферического сопротивления кровотоку, снижается почечный кровоток [5, 6]. Показано, что низкие уровни тиреоидных гормонов, даже в пределах нормального, эутиреоидного диапазона, отрицательно влияют на фильтрационную функцию почек [4]. При снижении содержания тиреоидных гормонов повышается чувствительность собирательных трубочек к антидиуретическому гормону (АДГ), в результате повышается реабсорбция воды. Снижение уровней тиреоидных гормонов обуславливает повышение проницаемости клубочкового фильтра для протеинов [15]. В итоге к повышенной проницаемости клубочков и протеинурии, вызванной основным патогенетическим фактором ГН – иммунокомплексным повреждением клубочков [16], добавляются обусловленные снижением тиреоидных гормонов: снижение клубочковой фильтрации, нарушение реабсорбции воды, повышенная чувствительность почек к АДГ, что приводит к задержке жидкости, развитию отеков, являющихся основными клиническими проявлениями нефротического ГН. Guo Q.Y. и соавт. привели доказательства того, что назначение L-тироксина способствует ускорению регрессии нефротического синдрома [17]. Кроме того, в экспериментах показано, что тироксин способен блокировать NF- κ B – сигнальный путь активации макрофагов и индукции цитокинов [18]. Результаты клинических исследований также свидетельствуют о противовоспалительном действии тироксина. Так, терапия L-тироксина больных гипотиреозом, вызванным аутоиммунным тиреоидитом, обеспечивала достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов и восстановление эутиреоидного состояния [3]. Представленные данные позволяют ожидать повышения эффективности лечения нефротического варианта ГН при включении в существующие схемы его терапии L-тироксина.

Хотя очевидна важная роль цитокинов в развитии патологического процесса в почках и параллельно происходящих изменениях в системе «гипофиз – щитовидная железа», возникает вопрос, не преувеличивается ли значимость цитокинов в развитии изменений в тиреоидном статусе у больных ГН и не упускается ли из поля зрения влияние гломерулярного повреждения на тиреоидный

статус. Повышенная проницаемость почечного фильтра при ГН, вызывающая повышенную экскрецию белков, в том числе тироксинсвязывающего белка, а также тиреоидных гормонов, ТТГ, казалось бы, должна способствовать снижению их содержания в сыворотке крови. Известны исследования, результаты которых подтверждают связь развития гипотиреоза у пациентов с нефротическим синдромом с повышенной экскрецией с мочой белков и тиреоидных гормонов [19, 20]. Между тем в другом крупном когортном исследовании показано, что гипотиреоз ассоциирован не с протеинурией, а с нарушением клубочковой фильтрации [21]. Huang Y. и соавт. обосновали факт отсутствия достоверной корреляции между гипотиреозом и суточной протеинурией у больных с нефротическим синдромом, связанным с идиопатической мембранозной нефропатией [22]. Известно, что тироксинсвязывающий белок, преальбумин и альбумин, частично проникают через клубочковую мембрану, реабсорбируются с помощью мультитрансмиттерных рецепторов – мегалина и кубилина в проксимальном отделе канальцев. Т4св. также реабсорбируется в почечных канальцах. Экскретируется лишь Т3св. [23]. Экскреция ТТГ с мочой увеличивается по мере повышения его содержания в сыворотке крови [24]. Мы не обнаружили селективного снижения Т3 св. у исследованных пациентов. Корреляционный анализ не выявил связи уровней тиреоидных гормонов и ТТГ с сывороточным уровнем альбумина. Уровень Т4св. слабо коррелировал по механизму обратной связи с уровнем протеинурии и положительно – с удельным весом мочи. Сильнее были корреляционные связи уровня Т4св. с остро-воспалительными маркерами (IL-1 β , С-реактивный белок, процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови). Все приведенное позволяет думать, что тиреоидный дисбаланс, возникающий при ГН, связан преимущественно с продукцией цитокинов. Нельзя пренебречь влиянием почечной патологии на сывороточный уровень йода, который может модулировать процесс образования тиреоидных гормонов. Из литературных данных известно, что на уровень йода влияет клубочковая фильтрация. При значительном снижении СКФ повышается содержание йода в сыворотке крови [6]. В настоящем исследовании при отборе пациентов в группы исследования мы исключали больных с существенным снижением СКФ, поэтому влиянием почек на содержание йода можно пренебречь.

Известные в настоящее время данные литературы и полученные нами результаты не могут дать полного представления о причинно-следственных связях между функциональными нарушениями щитовидной железы и гломерулопатиями. Даже те авторы, которые приписывают основную роль в нарушении тиреоидного статуса при нефротическом синдроме гиперпротеинурии, допускают существование других механизмов взаимосвязи функциональных нарушений щитовидной железы и почек. В частности, Jain D. и соавт. обсуждают возможность иммуноопосредованной сопряженности патологических процессов, происходящих в щитовидной железе и почках при нефротическом синдроме [20]. В своей работе мы затронули лишь одну сторону рассматриваемой проблемы – роль цитокинов в процессах взаимовлияния функционального состояния щитовидной железы и почек при первичном ГН. Полученные нами данные позво-

ляют полагать, что иммунопатологические механизмы, запускающиеся при развитии ГН, повреждают почечные клубочки и одновременно индуцируют изменения в гипофизарно-тиреоидной системе.

Гипертонический вариант ГН

Уровень ТТГ у больных гипертоническим вариантом ГН превышал аналогичный показатель у пациентов с мочевым вариантом заболевания. Анализ индивидуальных значений показателей тиреоидного статуса в группе больных гипертоническим вариантом ГН выявил у 82% больных изолированное повышение содержания ТТГ, что характерно для СНТЗ, развивающегося на фоне инфекционных процессов [25]. В соответствии с данными литературы повышение уровня ТТГ при нормальных значениях тиреоидных гормонов (тракуемое как состояние субклинического гипотиреоза) обуславливает развитие гипергомоцистеинемии [26], ассоциированной с ремоделированием сосудов и развитием реноваскулярной гипертензии [27]. Показано, что в условиях изолированного повышения ТТГ снижается активность флавопротеинметилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, участвующего в метаболизме гомоцистеина и его реметилировании до метионина, в результате происходит накопление и повышение содержания гомоцистеина [26].

Смешанный вариант ГН

Тиреоидный статус больных при смешанном варианте ГН ни по одному показателю не отличался от такового у пациентов с изолированным мочевым синдромом, однако при этом имел отличия от референсных значений по большинству показателей – ТТГ, Т4св., ИТИ, Т4св./ТТГ. Снижение индексов Т4св./ТТГ и ИТИ свидетельствует о разбалансированности функционирования гипофизарно-тиреоидной оси. Цитокиновый профиль этой группы больных отличался значительный размах межквартильных значений IL-1 β – от 1,9 до 800 пг/мл. Данный факт свидетельствует о неоднородности группы больных ГН, проявляющимся смешанным вариантом его течения, что подтверждается и разнообразием синдромов у данных пациентов, торпидностью к проводимому лечению и склонностью к неуклонному прогрессированию с развитием почечной недостаточности.

Итак, при всех клинических вариантах первичного ГН, за исключением мочевого варианта, обнаруживались изменения в тиреоидном статусе по типу СНТЗ. Особенности проявления последнего были связаны с клиническим вариантом ГН и цитокиновым профилем больных. Медиана первостепенного провоспалительного IL-1 β имела максимальное значение в группе больных нефротическим ГН, однако дисперсионный анализ по критерию Н Краскела–Уоллиса не выявил различий между группами больных по содержанию этого цитокина. При этом выявлялось различие по уровню противовоспалительного цитокина IL-10, продукция которого, как известно, так же, как и у IL-1 β , индуцируется в результате активации TLR в присутствии инфекционных патогенов, но уже по другим сигнальным путям [28]. IL-10 играет решающую роль в предотвращении развития аутоиммунных заболеваний за счет ограничения воспалительных реакций. Нами установлены существенно низкие уровни данного цитокина у больных нефротическим и гипертоническим вариантами относительно показателя группы пациентов с мочевым вариантом заболевания. Уровень IL-10 коррелировал

отрицательно с концентрацией ТТГ и положительно – Т4св. У больных нефротическим ГН фиксировались наивысшие уровни IL-1 β , ТТГ при низких уровнях IL-10 и Т4св. При гипертоническом варианте наблюдалось умеренной выраженности повышение медианы значений IL-1 β на фоне низкого уровня IL-10, при этом преобладало в тиреоидном статусе повышение уровня ТТГ. Для смешанного варианта было характерно наличие выраженного размаха колебаний значений IL-1 β , специфические черты в тиреоидном статусе отсутствовали. Полученные данные свидетельствуют о том, что особенности тиреоидного статуса при различных клинических вариантах ассоциированы в большей степени не с уровнем продукции провоспалительного цитокина, как ожидалось исходя из имеющихся литературных данных, а с уровнем противовоспалительного цитокина IL-10.

Чем определяются особенности цитокинового статуса, ассоциированные с различными клиническими вариантами ГН и влияющие на типы формирования СНТЗ? Скорее всего, генетическими факторами, в частности полиморфизмом генов цитокинов, а возможно и генов TLR. Описаны аллели генов IL-1 β , IL-10, TLR4, определяющие низкий или высокий уровни экспрессии TLR и различные уровни продукции цитокинов в ответ на один и тот же патоген [29].

Ограничения исследования

Авторы полагают, что проведенное исследование имеет определенное ограничение, заключающееся в относительно небольшом объеме выборки для подобного рода исследований, что было связано с трудностью подбора однородных групп пациентов исследования по показателям длительности, морфологической картины заболевания, пола, возраста, социального статуса, наличия вредных привычек у больных. Хотя полученные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления ГН зависят от особенностей тиреоидного статуса больных, однако это должно быть подтверждено с использованием более крупной когорты пациентов и многоцентрового исследования. Продолжение исследований в этом направлении имеет важное клиническое значение, открывая перспективы для разработки новых информативных методов прогнозирования различных вариантов клинического течения ГН, а также – для изучения возможности использования тиреотропных препаратов в патогенетическом лечении ГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном влиянии на формирование различных клинических вариантов ГН состояния гипотизарно-тиреоидной системы, зависящего, в свою очередь, от уровней продукции цитокинов. В условиях недостаточной продукции противовоспалительного цитокина IL-10 возникают изменения в тиреоидном статусе по типу СНТЗ с низкими уровнями Т3 и Т4 на фоне высокого ТТГ и формируется нефротический вариант ГН. В случае умеренного повышения продукции IL-1 β , уравновешенного параллельным повышением образования противовоспалительного цитокина IL-10, на фоне сбалансированного тиреоидного статуса развивается мочевого (латентный) вариант ГН. Вариант СНТЗ по типу «высокий уровень ТТГ» на фоне низкого уровня продукции IL-10 обуславливает формирование гипертонического варианта заболевания. Полученные данные могут лечь в основу разработки лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать клинический вариант ГН и своевременно определить необходимую схему лечения.

СНТЗ можно рассматривать как один из патогенетических механизмов ГН. Различия в типах СНТЗ, формирующихся при различных вариантах ГН, могут зависеть от генетических факторов – от полиморфизма генов IL-10 и TLR. Перспективы дальнейшего изучения рассматриваемой проблемы связаны с изучением ассоциации различных аллелей генов IL-10 и разных типов TLR у больных первичным ГН с показателями тиреоидного статуса и клиническими проявлениями заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Л.М. Карзакова; сбор материалов – О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина; анализ полученных данных, написание текста – Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, Н.Д. Ухтерова; статистическая обработка данных – С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина; составление плана текста, редакция текста – Л.М. Карзакова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 816 с. [Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii. Ed. by Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p. (In Russ).]
2. Mario F, Pofi R, Gigante A, et al. Hypothyroidism and nephrotic syndrome: why, when and how to treat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(5):398–403. doi: 10.2174/1570161115999170207114706F.
3. Marchiori R, Pereira L, Naujorks A, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.
4. Anderson JL, Gruppen EG, van Tienhoven-Wind L, et al. Glomerular filtration rate is associated with free triiodothyronine in euthyroid subjects: Comparison between various equations to estimate renal function and creatinine clearance. *Eur J Intern Med*. 2018;48:94–99. doi: 10.1016/j.ijem.2017.10.009.
5. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis G, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs*. 2014;37(1):1–12. doi: 10.5301/ijao.5000300.
6. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):131–144. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7.
7. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503–515. doi: 10.1530/eje-08-0837.
8. De Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225(3):R67–81. doi: 10.1530/JOE-15-0133.
9. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic value of thyroid profile in critical care condition. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):387–391. doi: 10.4103/ijem.ijem_20_18.

10. Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):14801–14806. doi: 10.1073/pnas.1313945110.
11. Devarapu SK, Anders HJ. Toll-like receptors in lupus nephritis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):35. doi: 10.1186/s12929-018-0436-2.
12. Harii N, Lewis CJ, Vasko V, et al. Thyrocytes express a functional toll-like receptor 3: overexpression can be induced by viral infection and reversed by phenylmethimazole and is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Mol Endocrinol*. 2005;19(5):1231–1250. doi: 10.1210/me.2004-0100.
13. Yamazaki K, Suzuki K, Yamada E, et al. Suppression of iodide uptake and thyroid hormone synthesis with stimulation of the type I interferon system by double-stranded ribonucleic acid in cultured human thyroid follicles. *Endocrinology*. 2007;148(7):3226–3235. doi: 10.1210/en.2006-1638.
14. Zygner W, Gójska-Zygner O, Bąska P, Długosz E. Low T3 syndrome in canine babesiosis associated with increased serum IL-6 concentration and azotaemia. *Vet Parasitol*. 2015;211(1-2):23–27. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.04.023.
15. Wheatley T, Edwards O. Mild hypothyroidism and oedema: evidence for increased capillary permeability to protein. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(6):627–635. doi: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb00601.x.
16. Шилов Е.М., Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И. Иммуные механизмы развития первичных гломерулонефритов // *Клиническая медицина*. — 2018. — Т.96. — №11. — С. 977–986. [Shilov EM, Karzakova LM, Avtonomova OI, Kudryashov SI. Immune mechanisms of development of primary glomerulonephritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(11):977–986. (In Russ.)]
17. Guo QY, Zhu QJ, Liu YF, et al. Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):1033–1038. doi: 10.1007/s00467-013-2727-x.
18. Zhu S, Wang Y, Liu H, et al. Thyroxine affects lipopolysaccharide-induced macrophage differentiation and myocardial cell apoptosis via the NF-κB p65 pathway both in vitro and in vivo. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2098972. doi: 10.1155/2019/2098972.
19. Di MF, Pofi R, Gigante A, et al. Hypothyroidism and nephrotic syndrome: why, when and how to treat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(5):398–403. doi: 10.2174/1570161115999170207114706.
20. Jain D, Aggarwal HK, Pavan Kumar YM, Jain P. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):139–144. doi: 10.15386/mpr-1091.
21. Chang YC, Chang CH, Yeh YC, et al. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate and proteinuria: a large cross-sectional population study. *Sci Rep*. 2018;8(1):2031. doi: 10.1038/s41598-018-19693-4.
22. Huang Y, Feng L, Li X, et al. Clinical observation and analysis of thyroid hormone levels in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19106. doi: 10.1097/MD.00000000000019106.
23. Jung SH, Lee JE, Chung WY. Changes in the thyroid hormone profiles in children with nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr*. 2019;62(3):85–89. doi: 10.3345/kjp.2018.06891.
24. Yoshida K, Sakurada T, Kaise K, et al. Measurement of thyroid stimulating hormone (TSH) in human urine. *Endocrinol Jpn*. 1988;35(5):733–739. doi: 10.1507/endocrj1954.35.733.
25. Яглова Н.В. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические механизмы и методы коррекции // *Вестник РАМН*. — 2013. — №3. — С. 24–32. [Yaglova NV. Non-thyroid disease syndrome in acute bacterial endotoxemia: pathogenetic mechanisms and methods of correction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(3):24–32. (In Russ.)]
26. Morris M, Bostom A, Jacques P, et al. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):195–200. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00537-2.
27. Weber GJ, Pushpakumar S, Tyagi SC, Sen U. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt A):300–312. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.002.
28. Guven-Maiorov E, Keskin O, GURSOY A, et al. The architecture of the TIR domain signalosome in the toll-like Receptor-4 signaling pathway. *Sci Rep*. 2015;5:13128. doi: 10.1038/srep13128.
29. Dvornikova KA, Bystrova EY, Platonova ON, Churilov LP. Polymorphism of toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102496. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102496.

Рукопись получена: 09.10.2019. Одобрена к публикации: 06.04.2020. Опубликовано online: 25.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Карзакова Луиза Михайловна**, д.м.н., профессор [Louise M. Karzakova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., д. 15 [address: 15 Moskovskii' pr., 428015 Cheboksary, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>; eLibrary SPIN: 5974-2432; e-mail: luizak58@mail.ru

Автономова Ольга Ильинична, к.м.н. [Olga I. Avtonomova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-2661>; eLibrary SPIN: 5441-7423; e-mail: olga-aoi@yandex.ru

Кудряшов Сергей Игоревич [Sergey I. Kudryashov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>; eLibrary SPIN: 2884-9339; e-mail: medicpro21@mail.ru

Ухтерова Надежда Димитриевна, к.м.н., доцент [Nadezhda D. Ukhterova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>; eLibrary SPIN: 8533-5288; e-mail: 55dd@mail.ru

Комелягина Надежда Анатольевна, к.м.н., доцент [Nadezhda A. Komelyagina, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>; eLibrary SPIN: 8014-5415; e-mail: Comelya76@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И., Ухтерова Н.Д., Комелягина Н.А. О связи клинических проявлений гломерулонефрита с особенностями тиреоидного статуса больных // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С. 13–23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11825>

FOR CITATION:

Karzakova LM, Avtonomova OI, Kudryashov SI, Ukhterova ND, Komelyagina NA. About connection of clinical manifestations of glomerulonephritis with features of the thyroid status of patients. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):13–23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11825>