

© А.Р.Волкова, О.Д.Дыгун, Б.Г.Лукичев, С.В.Дора, О.В.Галкина, 2018

УДК 616.61-036.12 : 616.441

Для цитирования: Волкова АР, Дыгун ОД, Лукичев БГ, Дора СВ, Галкина ОВ. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. Нефрология 2018; 22 (4): 40–49

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49

For citation: Volkova AR, Dygun OD, Lukichev BG, Dora SV, Galkina OV. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 40–49 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49

А.Р. Волкова^{1,}, О.Д. Дыгун¹, Б.Г. Лукичев², С.В. Дора¹, О.В. Галкина³*

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

¹Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ² кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ³ лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

A.R. Volkova¹, O.D. Dygun¹, B.G. Lukichev², S.V. Dora¹, O.V. Galkina³

THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE STATE OF THE PROBLEM AND THE WAYS OF SOLVING

¹ Department of the Faculty therapy First Pavlov St. Petersburg State Medical University, ²Department of Propaedeutics of Internal Diseases First Pavlov St. Petersburg State Medical University, ³Laboratory of biochemical homeostasis of the Nephrology Scientific Research Institute First Pavlov St. Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Нарушение функционального состояния щитовидной железы часто выявляется у больных различных профилей. Особенностью пациентов с патологией почек является более высокая встречаемость различных нарушений функции щитовидной железы, особенно гипотиреоза. Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) нарушено выведение йода из организма, так как в норме 90% йода выводится с мочой. Накопление высоких концентраций неорганического йода приводит к формированию эффекта Вольфа–Чайкова: подавлению органификации йода в щитовидной железе и нарушению синтеза гормонов щитовидной железы. Нарушается также периферический метаболизм тиреоидных гормонов, а именно, подавляется активность дейодиназы I типа и угнетается периферическая конверсия Т4 в Т3 (так называемый синдром низкого Т3). Поэтому у больных с ХБП часто выявляют гипотиреоз, и происхождение гипотиреоза не всегда связано с исходом аутоиммунного тиреоидита. В статье представлен обзор большого количества популяционных исследований по изучению дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП, а также данные экспериментальных работ, уточняющие патогенетические механизмы дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП. Лечебная тактика до сих пор не регламентирована. Однако в ряде исследований заместительная терапия тиреоидными гормонами у больных с ХБП имела некоторые преимущества.

Ключевые слова: щитовидная железа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз, тиреотропный гормон гипофиза, скорость клубочковой фильтрации

ABSTRACT

Disturbance of the thyroid function is often detected in patients with different profiles. A special feature of patients with chronic kidney disease is the higher incidence of various thyroid function disturbances, especially hypothyroidism. It is known that in patients with chronic kidney disease (CKD) iodine excretion from the body is violated, since normally 90% of iodine is excreted in urine. Accumulation of high concentrations of inorganic iodine leads to the formation of the Wolf-Chaikoff effect: suppression of iodine organization in the thyroid gland and disruption of the thyroid hormones synthesis. Peripheral metabolism of thyroid hormones is also disturbed, namely, deiodinase type I activity is suppressed and peripheral conversion of T4 into T3 is inhibited (so-called low T3 syndrome). Therefore, patients with CKD are often diagnosed with hypothyroidism, and the origin of hypothyroidism is not always associated with the outcome of autoimmune thyroiditis. The article presents an overview of a large number of population studies of thyroid gland dysfunction in patients with CKD, as well as experimental data specifying the pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in patients with CKD. Therapeutic tactics are still not regulated. However, in a number of studies, replacement therapy with thyroid hormones in patients with CKD had some advantages.

Keywords: thyroid gland, chronic kidney disease, hypothyroidism, pituitary thyroid-stimulating hormone, glomerular filtration rate

*Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7 921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru

В последние десятилетия активно изучается функциональное состояние щитовидной железы у больных различных профилей. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют состояние всех органов и систем в организме человека, прежде всего процессы роста, созревания и дифференцировки клеток. Хорошо изучены эффекты тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему [1]. Тиреоидные гормоны регулируют процессы систолического сокращения и диастолического расслабления сердечной мышцы, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), синтез структурных белков миокарда. Тиреоидные гормоны регулируют активность рецептора апоВ в гепатоцитах геномным и негеномным путем, опосредуя катаболизм атерогенных липопротеинов низкой плотности. В условиях гипотиреоза, как правило, выявляют атерогенную дислипидемию. Для гипотиреоза характерны гипергомоцистеинемия, периферическая инсулинорезистентность. Таким образом, снижение функциональной активности щитовидной железы, так называемый гипотиреоз, рассматривают в настоящее время как фактор сердечно-сосудистого риска. Известно, что у больных с ХБП также часто выявляется нарушение функционального состояния щитовидной железы, особенно различной степени выраженности гипотиреоз. Активно изучается вклад гипотиреоза в патогенетические механизмы формирования хронических болезней почек. В то же время, вопросы выявления заболеваний щитовидной железы у больных с ХБП не разработаны. Четкие рекомендации по лечебной тактике у больных с ХБП с нарушением функции щитовидной железы не представлены [2].

Распространенность гипотиреоза, особенно субклинического гипотиреоза (СГ), достаточно велика и может достигать 10–20% среди больных старшей возрастной группы. Следует отметить, что клинические симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны, особенно у пожилых пациентов, и отсутствие каких-либо симптомов не исключает наличие гипотиреоза по лабораторным данным [3]. Поэтому в соответствии с существующими клиническими рекомендациями необходимо проводить скрининговое определение уровня ТТГ у всех больных с атерогенной дислипидемией, избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом 1 и 2 типа, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. В то же время, вопросы скринингового определения функционального состояния щитовидной железы остаются недостаточно проработанными

[3], особенно у больных с ХБП. Большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) всем больным, обратившимся за помощью. В отечественной литературе какие-либо крупные когортные исследования по изучению функционального состояния щитовидной железы у больных с ХБП не представлены. Изучение распространенности дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП и формирование рекомендаций по лечению нарушений функции щитовидной железы у больных с ХБП представляются крайне важными [4, 5].

Распространенность гипотиреоза как явного, так и субклинического активно изучается при ХБП. В проспективном исследовании по изучению риска атеросклероза в США [6] было обследовано 15 792 человека из четырех штатов США. Определяли уровень ТТГ, свободные Т3 и Т4, антитела к ТПО и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) исходно и в динамике. Период последующего наблюдения составил 19,6 года. По результатам обследования 82% популяции находилось в состоянии эутиреоза. Гипотиреоз был выявлен у 6,5% обследованных, гипертиреоз – у 4,9% обследованных, АТ к ТПО были положительными у 13,7% обследованных. Средняя СКФ была 96,4 мл/мин, и 2% обследованных имели снижение почечной функции (СКФ <60 мл/мин). Снижение СКФ было ассоциировано с повышением уровня ТТГ (ОР 1,87, 95% ДИ 1,25–2,81; $p=0,002$). Аналогичные результаты были получены в исследованиях NHANES III и the HUNT study [7,8].

По результатам изучения базы данных крупного госпиталя в Индии [9] было показано, что распространенность СГ и манифестного гипотиреоза среди недиализных больных с ХБП за период 2013–2015 гг. составила 10,84%. Средний возраст больных был $55,88 \pm 12,85$ и $55,16 \pm 14,25$ лет для СГ и манифестного гипотиреоза соответственно. Известно, что частота гипотиреоза и ХБП коррелирует с возрастом и чаще выявляется у пожилых больных. Однако в представленном исследовании показано, что взаимосвязь между снижением функциональной активности щитовидной железы и снижением СКФ не зависела от пола и возраста больных. Выявление гипотиреоза в популяции, как правило, ассоциируется с женским полом и старшим возрастом, так как основной причиной гипотиреоза в йодобеспеченной популяции является исход аутоиммунного тиреоидита. В условиях ХБП и сниженной СКФ механизмы формирования гипотиреоза чаще всего другие (эффект

Вольфа–Чайкова, системный ацидоз, нарушение периферической конверсии Т4 в Т3). Частота гипотиреоза увеличивалась по мере прогрессирования ХБП. Так, в группе больных с СКФ ≥ 30 мл/мин частота гипотиреоза составила 32,68%, а в группе больных с СКФ < 30 мл/мин – 66,32%.

В исследовании J.C. Lo и соавт. [10] также была показана высокая распространенность субклинического гипотиреоза (23,1%) у больных ХБП с СКФ < 30 мл/мин. В исследовании M. Chopchoi и соавт. [11] распространенность гипотиреоза у больных с ХБП, не получающих диализ, была 18–20%.

Исследование пациентов старческого возраста (85 лет и старше) выявило зависимость между повышением уровня ТТГ и снижением уровня СКФ среди жителей города Лейден (Нидерланды) [12]. У больных с манифестным гипотиреозом (7,2% обследованных) и СГ (6,3% обследованных) СКФ была 53,7 и 55,7 мл/мин соответственно. В состоянии эутиреоза СКФ была 59,7 мл/мин ($p=0,02$). Дальнейшее проспективное наблюдение в течение 5 лет не подтвердило исходных закономерностей.

Данные проспективных наблюдений достаточно противоречивы. Так, известное Роттердамское исследование не выявило взаимосвязи между гипотиреозом и прогрессированием ХБП [13]. Исходно обследовано 5103 пациента (средний возраст 63,6 года). Повышение уровня ТТГ ассоциировано со снижением СКФ и было независимым фактором риска ХБП. Период последующего наблюдения составил 8,1 года. По результатам проспективного наблюдения было показано, что снижение функциональной активности щитовидной железы не ухудшало течение ХБП.

Учеными США было представлено исследование по изучению функционального состояния щитовидной железы и смертности у больных национального центра перитонеального диализа [14]. Исходно среди 1484 обследованных больных частота гипертиреоза и гипотиреоза составила 7 и 18% соответственно. Длительность последующего наблюдения составила 5 лет. Как низкий ТТГ ($\text{ТТГ} \leq 0,1$ мМЕ/л), так и высокий ТТГ ($\text{ТТГ} \geq 5$ мМЕ/л) были ассоциированы с увеличением смертности больных с ХБП, находящихся на перитонеальном диализе.

Еще одно крупное когортное исследование по изучению функционального состояния щитовидной железы было представлено учеными США [15]. Было обследовано 461 607 ветеранов с различными стадиями ХБП (от 3 до 5). Всем участни-

кам исследования проводили измерение сывороточного креатинина и ТТГ в определенные отрезки времени с октября 2004 г. по сентябрь 2006 г. Функция почек определялась по расчету СКФ в соответствии с формулой СКД-ЕРІ. Гипотиреозом считали повышение уровня ТТГ $> 5,0$ мМЕ/л и/или заместительную терапию тиреоидными гормонами. Ассоциацию между СКФ и сывороточным ТТГ рассчитывали с помощью линейной регрессии. По результатам исследования исходно 68,9, 25,5, 25,3 и 0,3% больных имели 3А, 3Б, 4 и 5 стадию ХБП, соответственно. На каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения СКФ риск гипотиреоза увеличивался на 18% (ОР 1,18, 95% ДИ 1,17–1,20; $p < 0,001$). Было показано, что снижение СКФ на 10 мл/мин/1,73 м² было ассоциировано с увеличением ТТГ на 0,11 мМЕ/л (95% ДИ 0,10–0,11, $p < 0,001$). Таким образом, в крупном когортном исследовании в США было показано, что у больных с различной степенью ХБП имеется обратная зависимость между СКФ и риском гипотиреоза.

Ретроспективное когортное исследование по изучению дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП было предпринято японскими учеными по результатам анализа базы данных Департамента здоровья (г. Тайпей) [16]. В исследование включено 41 454 пациента старше 65 лет. Уровень ТТГ был ранжирован следующим образом: гипертиреоз – ТТГ $< 0,1$ мМЕ/л, эутиреоз – ТТГ 0,1–5,0 мМЕ/л, гипотиреозом считали повышение ТТГ выше 5,0 мМЕ/л. Период последующего наблюдения составил 5 лет. Высокий уровень ТТГ был ассоциирован с развитием ХБП в последующем. Пациенты с субклиническим гипотиреозом и манифестным гипотиреозом имели увеличение риска развития ХБП в последующем: (ОР=1,15, 95% ДИ 1,05–1,26) и (ОР=1,27, 95% ДИ 1,04–1,55), соответственно. Далее было проведено ретроспективное когортное исследование по изучению взаимосвязи между уровнем ТТГ и смертностью от всех причин у больных с ХБП [17]. В исследование было включено 23 786 больных с ХБП старше 65 лет в г. Тайпей (Япония). Ретроспективный анализ базы данных лечебных учреждений г. Тайпей проводился с 2005 по 2010 г. Уровень ТТГ был ранжирован следующим образом:

- низконормальный уровень ТТГ 0,34–1,074 мМЕ/л;
- средненормальный уровень ТТГ 1,074–2,46 мМЕ/л;
- высоконормальный уровень ТТГ 2,46–5,2 мМЕ/л;

- повышенный I уровень ТТГ 5,2–10,0 мМЕ/л;
- повышенный II уровень ТТГ ТТГ >10 мМЕ/л.

Риск смертности рассчитывали с помощью регрессионной модели Кокса с учётом пола, возраста, наличия диабета, гипертензии, стадии ХБП. Риск смерти от всех причин был увеличен в группе повышенного ТТГ I (ОР 1,21; 95% ДИ 1,02–1,45) и в группе повышенного ТТГ II (ОР 1,30; 95% ДИ 1,00–1,69) по сравнению с референсной группой (средненормальный уровень ТТГ). Была выявлена высокозначимая ассоциация между повышением уровня ТТГ и смертностью от всех причин у больных старшей возрастной группы с ХБП. Тем не менее, авторы полагают, что преимущества лечения субклинического гипотиреоза у пожилых больных с ХБП требуют уточнения в хорошо спланированных рандомизированных, контролируемых исследованиях.

Ученые Кореи изучали влияние ежегодной динамики изменения уровня ТТГ на встречаемость ХБП. Представлены результаты наблюдения за 24 184 пациентами госпиталя Сеула с 2006 по 2012 г. [18]. В итоговый статистический анализ включено 17 067 корейских взрослых с нормальной функцией щитовидной железы и отсутствием заболеваний щитовидной железы в анамнезе. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² расценивали как ХБП. За период последующего наблюдения (период наблюдения составил 5,2 года) был зарегистрирован 561 случай ХБП. Риск ХБП был значимо выше у лиц с быстрым увеличением (квантиль 5) или уменьшением (квантиль 1) ТТГ по сравнению с референсной группой (квантиль 3). Риск ХБП был 3,15 (95% ДИ 2,34–4,24; $p < 0,001$) и 3,37 (95% ДИ 2,52–4,51; $p < 0,001$) у больных с низким и высоким значением ТТГ соответственно. Риск ХБП у наблюдаемых в исследовании больных увеличивался по мере изменения уровня ТТГ от исходного.

Нарушения гемодинамики и функции почки у больных гипотиреозом

Нарушение гемодинамики у больных с гипотиреозом хорошо изучено. Известно, что гипотиреоз ассоциирован с выраженными нарушениями сократительной способности сердца и снижением сердечного выброса, нарушением диастолического расслабления миокарда, снижением насыщения миокарда кислородом, сосудистой резистентностью. Это опосредуется нарушениями в транскрипции генов, которые осуществляют контроль сократительной функции миокарда [19–21]. Показано, что при гипотиреозе нарушен синтез эндотелиальных факторов вазодилатации, что ведет к

повышению жесткости сосудистой стенки, повышению системной сосудистой резистентности и диастолической гипертензии [22–26]. Гипотиреоз ассоциирован со сниженной чувствительностью к β -адренергическим стимулам, уменьшением экспрессии гена ренина и секреции ренина [27], а также уменьшению активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Это приводит к нарушению почечной ауторегуляции [28, 29]. Другие гемодинамические нарушения при гипотиреозе включают уменьшение уровня предсердного натрийуретического пептида, снижению продукции эритропоэтина, что, в свою очередь, уменьшает объем циркулирующей крови (ОЦК) [27, 30].

Экспериментальные модели на животных показали, что в условиях гипотиреоза снижена активность Na^+/K^+ -АТФазы и Na^+/H^+ -транспортера [31]. Показано, что в условиях гипотиреоза происходит нарушение реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце. Это приводит к увеличению объема фильтрата и перегрузке объемом канальцевого аппарата. В свою очередь, перегрузка объемом канальцевой системы ведет к стимуляции macula densa и адаптивной вазоконстрикции приносящей артериолы. Эти факторы в конечном счете приводят к снижению СКФ [32]. Нарушение активности каналов хлоридов (ClC-2) активизирует тубулогломерулярную обратную связь, что также ведет к снижению СКФ [30]. Интратенальная вазоконстрикция может уменьшать почечный ток крови и predispose к прerenальному повреждению почки [19, 33]. У больных с гипотиреозом показано уменьшение экспрессии ренальных вазодилаторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [34]. Показано также уменьшение матрикса Gla-протеина – потенциального ингибитора сосудистой кальцификации [35]. Повышение гломерулярной капиллярной проницаемости приводит к повышению экскреции альбумина [36].

Увеличение потери с мочой Na и бикарбоната приводит к нарушению ацидификации мочи (за кислнения мочи). Снижение осмотического давления в мозговом веществе почки уменьшает способность почки к концентрации мочи [37]. Увеличивается чувствительность собирательных трубочек к действию антидиуретического гормона (АДГ), что ведет к росту реабсорбции жидкости [38].

Таким образом, типичными осложнениями гипотиреоза являются гипонатриемия и нарушение экскреции свободной воды. Это сопровождается снижением СКФ, реабсорбции натрия, относи-

тельным повышением секреции вазопрессина и чувствительности почки к действию АДГ [39].

Особенности системы щитовидная железа–гипофиз–гипоталамус у больных с ХБП

Синтез и секреция гормонов щитовидной железы хорошо изучены. Исходное вещество для синтеза тиреоидных гормонов – йод. Неорганический йод (I^-) поступает в организм человека в составе солей – NaI и KI. Фолликулярные клетки тиреоидного эпителия захватывают неорганический йод (I^-). Далее происходит окисление (организация) йода с помощью ключевого фермента гормонотенеза – тиреоидной пероксидазы. Образовавшийся органический йод (I^0) участвует в процессе йодирования молекулы тиреоглобулина, образуются моно- и дийодтиронины (T1 и T2). В последующем происходит реакция конденсации, и синтезируются готовые к секреции тиреоидные гормоны (T3 и T4), которые запасаются в коллоиде тиреоидного фолликула. В последующем с помощью рецептора (мегалин) происходит захват тиреоглобулина, и тиреоглобулин поступает в фолликулярную клетку. После расщепления лизосомальными ферментами происходит секреция T3 и T4 в кровь (рис. 1).

Экскреция йода из организма у людей с нормальной функцией почек в основном происходит с мочой (до 90%). У больных с нормальной почечной функцией 56% 10 мг йодной нагрузки экскретируется за 24 ч по сравнению с 11% экскреции у больных с ХБП (клиренс креатинина <44 мл/мин) [40]. Концентрация неорганического йода в сыворотке у лиц с тПН увеличивается в 4–9 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек благодаря почечной экскреции йода (<5 мл/мин) [41]. После диетических ограничений поступления йода в течение 2–15 нед наблюдения у больных с клиренсом креатинина 5–44 мл/мин сывороточный уровень йода был в 3,5 раза выше нормы. Хотя неорганический йод удаляется при всех видах диализа, концентрация йода в сыворотке была увеличена у 84% больных, получающих постоянный гемодиализ, и у 92% больных, получающих перитонеальный диализ. При нарушении выведения неорганического йода у больных с ХБП в организме формируется большое депо йода. Известно, что йод накапливается в жировой ткани, слизистой оболочке желудка, слюнных железах, молочных железах. В физиологических условиях, возможно, это определенные механизмы адаптации организма к дефициту йода. Однако в условиях заболеваний, в частности при ХБП, это может иметь

негативные последствия и поддерживать патологический процесс.

У больных с тПН суточный ритм ТТГ, его пики в позднее вечернее время и ранние утренние часы и пульсаторное высвобождение могут быть нарушены. У 10 больных с тПН секреции периодичность ТТГ была короче, пульсовая амплитуда была меньше и вечернее повышение уровня ТТГ было уменьшено или отсутствовало. Клиренс ТТГ (выведение) был сокращен на 57% от нормы у больных с ХБП [43], что может отражать уменьшение почечного клиренса, стертость вариации ТТГ и сокращение пульсовой амплитуды ТТГ у больных тПН.

Ночное повышение уровня ТТГ также отсутствовало у 90% эутиреоидных больных с тПН, в то время как базальная утренняя концентрация ТТГ была в норме [44] (рис. 2). Однако эти механизмы центральной дисрегуляции ТТГ не сокращают продукцию и секрецию свободного T4 щитовидной железой. Гликозилирование молекулы ТТГ также нарушено у больных с тяжелыми нетиреоидными заболеваниями, включая тПН. Гликозилирование молекулы ТТГ может изменять период полувыведения молекулы ТТГ в плазме. Пока-

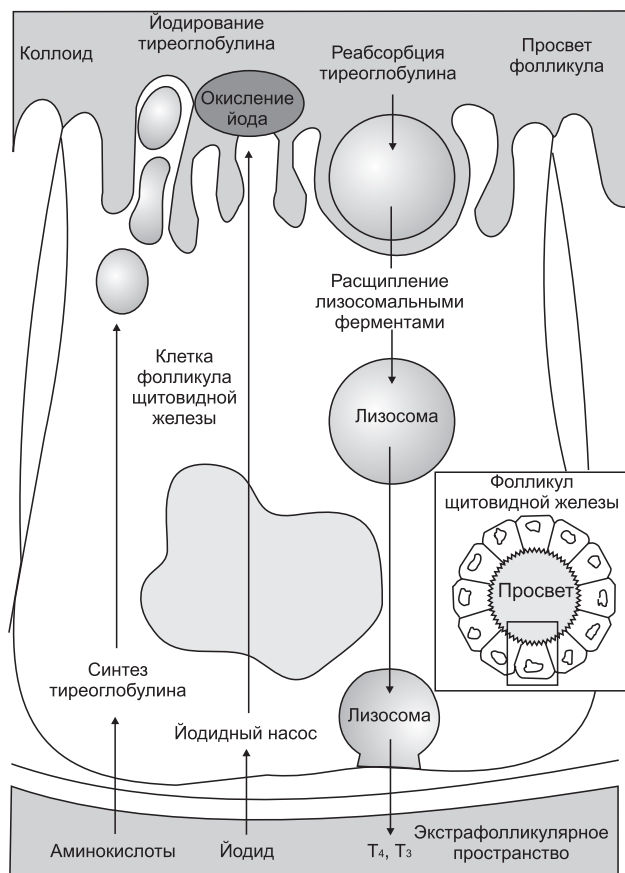


Рис. 1. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы [42].
Figure 1. Synthesis and secretion of thyroid hormones [42].

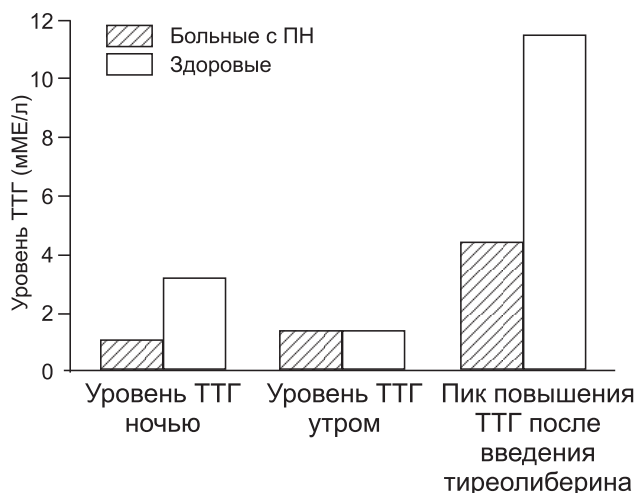


Рис. 2. Уровень тиреотропного гормона гипофиза в ночные и утренние часы и пик тиреотропного гормона после введения тиролиберина у больных с почечной недостаточностью и у здоровых лиц (адаптировано с Bartalena L. et al. [44]).

Figure 2. The level of the thyroid-stimulating hormone at night and in the morning and the peak of the thyroid-stimulating hormone after administration of thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and in healthy individuals (adapted from Bartalena L. et al. [44]).

зано, что α -субъединица молекулы ТТГ была в 14 раз выше у эутиреоидных больных с тПН, чем у здоровых эутиреоидных лиц. В то же время, ответ ТТГ и α -субъединицы ТТГ на экзогенное введение тиролиберина либо нормальный, либо нарушен [45]. Низкий Т4 св. в сыворотке у больных с тПН в основном связан с нарушением связывания Т4 с белками плазмы. Свободные фракции Т4 у больных на диализе, как правило, в норме или увеличены [46–48]. Тироксин-связывающий глобулин в норме или повышен. Концентрация транстирети-на, как правило, в норме, а концентрация сыворо-точного альбумина снижена.

Концентрация общего и свободного Т3 у боль-ных с тПН чаще уменьшена, как и в случае других нетиреоидных заболеваний. Из 287 эутиреоидных больных с тПН 76% имели общий Т3 ниже 100 нг/дл и 66% больных имели индекс свободного Т3 ниже 100 [49]. Низкий уровень Т3 связывают с на-рушением периферической конверсии Т4 в Т3 у тя-желых больных, в то время как синтез и секреция Т3 щитовидной железой не нарушены [50, 51].

Больные с тПН имеют нормальный сывороточ-ный реверсивный Т3, в то время как в большин-стве других нетиреоидных заболеваний имеется увеличение реверсивного Т3. У больных с тПН нормальный сывороточный общий реверсивный Т3 ассоциирован с увеличением концентрации свободного реверсивного Т3 в связи с уменьше-нием скорости выведения (клиренса) свободного реверсивного Т3. Имеется определенный шифт

реверсивного Т3 из сосудов в экстраваскулярные пространства. Происходит увеличение связыва-ния реверсивного Т3 в тканях.

Заболевания щитовидной железы у больных ХБП и трансплантацией почки

Пациенты с ХБП могут иметь большую ча-стоту зоба, узловых образований, гипотиреоза и тиреоидной карциномы, чем в общей популя-ции. Первичный гипотиреоз развивается у 9,5% боль-ных с тПН по сравнению с 0,6–1,1% в общей по-пуляции. В исследовании (Лос-Анджелес) 2,6% из 306 больных с тПН имели первичный гипо-тиреоз, который характеризовался повышением уровня ТТГ >20 мМЕ/л, уменьшением Т4 св. и индекса Т4 св. Среди гипотиреоидных больных 88% были женщины старше 50 лет, 50% из них имели повышение антимикросомальных анти-тел, 50% – зоб, 50% – СД. Частота гипертиреоза у больных с тПН была такая же, как в общей по-пуляции, однако в литературе описано всего 10 случаев. Все пациенты были женского пола, 5 человек старше 60 лет, 5 человек моложе 40 лет. Гипертиреоз был связан с болезнью Грейвса у 8 больных, и у 2 пациентов был выявлен многоу-зловой токсический зоб [52].

Вероятно, повышение интратиреоидной кон-центрации йода в определенной степени способ-ствует индукции и поддержанию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе бо-лезни Грейвса, а также провоцирует формиро-вание узлов щитовидной железы.

Частота тиреоидной дисфункции при ХБП мо-жет увеличиваться у больных старшего возраста, с СД и нагрузкой йодом. В 1991 г. 45% больных с ХБП были старше 65 лет, и 33% тПН обуслов-лено СД [53]. Частота зоба у больных с тПН мо-жет варьировать от 0% в Великобритании до 50% в США, что предполагает определенные геогра-фические различия [49]. Имеет значение способ определения зоба: так, в Дании не выявляли зоб при пальпации, и до 60% больных имели зоб по данным УЗИ.

В Лос-Анджелесе 43% больных с тПН имели пальпируемый зоб по сравнению с 6,5% госпита-лизированных больных, сопоставимых по полу, возрасту и расе [49] без каких-либо заболеваний почек. Зоб был чаще (50%) у диализных больных по сравнению с больными без хронического ге-модиализа (39%). Частота зоба у больных с тПН не зависела от возраста, расы, СД, уровня ТТГ или тиролиберина, или антитиреоидных антител. Формирование зоба у больных с ХБП связано с повышением неорганического йода в плазме, так

как высокая концентрация интратиреоидного йода может подавлять процессы органификации йода в щитовидной железе и, соответственно, синтез тиреоидных гормонов. Имеет значение предшествующая патология щитовидной железы – тиреотоксикоз Хашимото, история лечения болезни Грейвса, гемитиреоидэктомия, а также у больных со сравнительно нормальной щитовидной железой [54, 55]. Объем щитовидной железы и функциональное состояние ЩЖ в определенной степени зависят от нагрузки йодом. Так, у нормальных лиц без заболеваний почек на фоне 4-й недели йодной нагрузки (27 мг ежедневно) произошло увеличение объема щитовидной железы на 16% с 16,5 до 19,1 г. Исследование проводилось с использованием УЗИ-аппаратуры с высокой разрешающей способностью. У этих участников исследования имелось транзиторное уменьшение Т4 св., повышение ТТГ и сывороточного тиреоглобулина. Эти изменения отражают транзиторное ингибирование синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов, связанное с высокой интратиреоидной концентрацией йода и подавлением процессов органификации йода в щитовидной железе. По данным УЗИ, узловые образования были выявлены у 55% из 60 женщин, получавших гемодиализ. В то же время, у женщин сопоставимого возраста без заболевания почек узловые образования щитовидной железы, по данным УЗИ, выявляли в 21%.

Риск злокачественных новообразований щитовидной железы у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, был изучен в США у 28 049 больных отделения хронического гемодиализа. Относительный риск злокачественных новообразований щитовидной железы был увеличен в 2,9 раза у женщин, но не у мужчин (1,2 раза) [56]. Каких-либо дополнительных факторов риска рака щитовидной железы выявлено не было. У 913 больных с трансплантацией почки в США 5,3% имели тиреоидную карциному по сравнению с 1,2% в общей популяции [57,58]. Из этих злокачественных новообразований у 64% были папиллярные карциномы, у 18% фолликулярный рак, у 2,6% – медулярный рак, 15% – случайные находки при паратиреоидэктомии и у 7,7% имелся рецидив опухолевого роста, закончившийся смертью одного больного. По данным Соединенного Королевства (EDTA-ERA регистры), частота тиреоидного рака была в 4,8 раза больше среди молодых женщин, получающих диализ (15–44 года) и в 2 раза чаще у больных старшего возраста по сравнению с общей популяцией [59].

Лечебная тактика при сочетании ХБП с гипотиреозом

В настоящее время лечение субклинического гипотиреоза у больных с ХБП разработано недостаточно. Крупных рандомизированных, контролируемых проспективных исследований не опубликовано. Как правило, в литературе приводятся исследования с участием небольшого количества больных с ХБП и гипотиреозом, и сроки наблюдения составляют 2–3 года.

В исследование D.H. Shin и соавт. [60] было включено 309 пациентов. Группа лечения состояла из 180 (58,3%) пациентов, получающих терапию левотироксином. Контрольную группу составили 129 (41,7%) пациентов, не получающих лечения. Период наблюдения был $34,8 \pm 24,3$ мес. По результатам исследования динамика снижения СКФ была значимо больше в группе контроля по сравнению с группой лечения ($-5,93 \pm 1,65$ против $-2,11 \pm 1,12$ мл/мин/год/1,73 м²). На основании анализа Каплана–Мейера было показано, что выживаемость у пациентов без почечных событий была значимо ниже в группе контроля ($p < 0,01$). По результатам регрессионного анализа Кокса было выявлено, что заместительная терапия левотироксином была независимым предиктором улучшения почечных исходов у обследованных больных (ОР 0,28, 95% ДИ 0,12–0,68; $p = 0,01$).

В исследовании J.D. den Hollander и соавт. [61], включавшем 37 пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ и 14 пациентов с тиреотоксикозом (болезнь Грейвса), было выявлено значимое улучшение функции почек в ходе лечения гипотиреоза и ее снижение на фоне лечения тиреотоксикоза. Также была выявлена сильная положительная корреляция между функцией щитовидной железы ($\log_{10}$ (Т4 св. после лечения/Т4 св. до лечения) и изменениями функции почек на фоне проводимой терапии левотироксином (сывороточный креатинин $r^2 = 0,81$, $p < 0,0001$; СКФ $r^2 = 0,69$, $p < 0,0001$). Таким образом, лечение гипотиреоза у больных с ХБП способствовало улучшению почечных показателей (креатинин, СКФ).

По результатам исследования J. Montenegro и соавт. [39] также было показано положительное влияние терапии левотироксином на почечную функцию. У пациентов с гипотиреозом ($n = 41$) было выявлено значимое снижение уровня креатинина после 2-месячной терапии левотироксином (креатинин до $1,16 \pm 0,04$ мг/дл, креатинин после $0,87 \pm 0,02$ мг/дл, $p < 0,05$).

В ретроспективный анализ японских ученых Y. Nataa и соавт. [62] был включен 51 пациент

с первичным гипотиреозом и ХБП. Функция почки изучалась до и после лечения гипотиреоза. СКФ быстро увеличилась за первые 6 мес у всех больных с ХБП. Была выявлена корреляционная связь между СКФ и тяжестью гипотиреоза независимо от возраста. Более значимое улучшение СКФ было у больных с более низким значением СКФ изначально и увеличивалось приблизительно на 30% ($47,5 \pm 7,7$ по сравнению с $62,1 \pm 9,5$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,01$). Авторы полагают, что всем больным с ХБП необходимо скрининговое определения уровня ТТГ, и при выявлении гипотиреоза следует назначать заместительную терапию тиреоидными гормонами.

Таким образом, по имеющимся литературным данным, терапия левотироксином у больных с ХБП и гипотиреозом способствует улучшению показателей функции почки. Однако для формирования четких рекомендаций по лечению больных с ХБП и гипотиреозом требуются дополнительные проспективные наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Duntas LH, Biondi B. New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:27–34. doi:10.1055/s-0030-1270068
- Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012;4–26. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA i dr. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Clinicheskaja nefrologija* 2012;4–26]
- Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2012;8:9–16. doi:10.4158/EP12280.GL [Fadееv VV. Based on the clinical recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association for Diagnosis and Treatment of Hypothyroidism in Adults. *Clinicheskaja i eksperimental'naia tireoidologija* 2012;8:9–16. doi:10.4158/EP12280.GL]
- Сазонова ЕГ, Мохорт ТВ. Тиреоидная функция при сахарном диабете, осложненном хронической болезнью почек. *Международный эндокринологический журнал* 2013;50:62–67. [Sazonova EG, Mohort TV. Thyroid function in diabetes mellitus complicated by chronic kidney disease. *Mezhdunarodnyj i endokrinologicheskij zhurnal* 2013;50:62–67]
- Орлова ММ, Родионова ТИ. Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор). *Медицинский альманах* 2013;112–114. [Orlova MM, Rodionova TI. Kidney function in patients with hypothyroidism (review). *Meditsinskij al'manah* 2013;112–114]
- Schultheiss UT, Daya N, Grams ME et al. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1874–1881. doi:10.1093/ndt/gfw301
- Åsvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: The HUNT study. *Eur J Endocrinol* 2011;164:101–105. doi:10.1530/EJE-10-0705
- Inoue K, Tsujimoto T, Saito J et al. Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States. *Thyroid* 2016;26:thy.2016.0156. doi:10.1089/thy.2016.0156
- Meuwese CL, Gussekloo J, de Craen AJ et al. Thyroid status and renal function in older persons in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2689–2696. doi:10.1210/jc.2013-3778
- Lo JC, Chertow GM, Go AS et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:1047–1052. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x
- Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1296–1300. doi:10.2215/CJN.00800208
- Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35:165–168. doi:10.1016/j.krcp.2016.06.003
- Chaker L, Sedaghat S, Hoorn EJ et al. The association of thyroid function and the risk of kidney function decline: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:653–660. doi:10.1530/EJE-16-0537
- Rhee CM, Ravel VA, Streja E et al. Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4054–4061. doi:10.1210/jc.2016-1691
- Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:282–287. doi:10.1093/ndt/gfu303
- Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Abnormal Thyroid-Stimulating Hormone and Chronic Kidney Disease in Elderly Adults in Taipei City. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1267–1273. doi:10.1111/jgs.14102
- Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Association of TSH Elevation with All-Cause Mortality in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2017;12:e0168611. doi:10.1371/journal.pone.0168611
- Lee DY, Jee JH, Jun JE et al. The effect of TSH change per year on the risk of incident chronic kidney disease in euthyroid subjects. *Endocrine* 2017;55:503–512. doi:10.1007/s12020-016-1138-8
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501–509. doi:10.1056/NEJM200102153440707
- Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol* 2016;41:65–92. doi:10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
- Cini G, Carpi A, Mechanick J et al. Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother* 2009;63:742–753. doi:10.1016/j.biopha.2009.08.003
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–1735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326
- Koch CA, Chrousos GP. Overview of Endocrine Hypertension. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): 2000
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:513–520
- Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S et al. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens* 2007;25:993–999. doi:10.1097/HJH.0b013e328082e2ff
- Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. Hypothyroidism and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1559–1565. doi:10.1586/erc.10.141
- Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154:197–212. doi:10.1530/eje.1.02093
- Ichihara A, Kobori H, Miyashita Y et al. Differential effects

of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol* 1998;274: E224-31

29. Vargas F, Rodriguez-Gomez I, Vargas-Tendero P et al. The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations. *J Endocrinol* 2012; 213: 25–36. doi:10.1530/JOE-11-0349

30. van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol* 2009; 160:205–215. doi:10.1016/j.ygcen.2008.12.008

31. Barlet C, Doucet A. Lack of stimulation of kidney Na-K-ATPase by thyroid hormones in long-term thyroidectomized rabbits. *Pflugers Arch* 1986;407:428–431

32. Zimmerman RS, Ryan J, Edwards BS et al. Cardio-renal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. *Am J Physiol* 1988;255:R61-6. doi:10.1152/ajpregu.1988.255.1.R61

33. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;37:164–178

34. Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C et al. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2004;50:228–231. doi:10.1373/clinchem.2003.021022

35. Sato Y, Nakamura R, Satoh M et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res* 2005;97: 550–557. doi:10.1161/01.RES.0000181431.04290.bd

36. Suher M, Koc E, Ata N et al. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005;27:739–742

37. Michael UF, Barenberg RL, Chavez R et al. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micro-puncture studies. *J Clin Invest* 1972;51:1405–1412. doi:10.1172/JCI106936

38. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet (London, England)* 1997;350:755–756. doi:10.1016/S0140-6736(05)62563-9

39. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195–198

40. Sato K, Okamura K, Yoshinari M et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:253–259

41. Gardner DF, Mars DR, Thomas RG et al. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986;7:471–476

42. Кеттайл ВМ, Арки РА. Патопизиология эндокринной системы. BINOM Publishers 2001. 81. [Kettaïl VM, Arki RA. *Patofiziologija e'ndokrinnoi' sistemy*. BINOM Publishers 2001. 81.]

43. Beckers C, Machiels J, Soye C et al. Metabolic clearance rate and production rate of thyroid-stimulating hormone in man. *Horm Metab* 1971; 3:34–36. doi:10.1055/s-0028-1095044

44. Bartalena L, Pacchiarotti A, Palla R et al. Lack of nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge in patients with chronic renal failure undergoing regular maintenance hemofiltration: a case of central hypothyroidism. *Clin Nephrol* 1990; 34:30–34

45. Medri G, Carella C, Padmanabhan V et al. Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: evidence for an uncontrolled alpha-subunit release. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 169–174. doi:10.1007/BF03344939

46. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT et al. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 181–189. doi:10.1210/jcem-57-1-181

47. Hershman JM, Krugman LG, Kopple JD et al. Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialysis: unexplained low serum thyroxine concentration. *Metabolism* 1978;27:755–759

48. Faber J, Heaf J, Kirkegaard C et al. Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3,5,3' and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-, 3,3'-, and 3',5'- diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 211–217.

doi:10.1210/jcem-56-2-211

49. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:187–197

50. Lim VS, Fang VS, Katz AI et al. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977;60: 522–534. doi:10.1172/JCI108804

51. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev* 1982;3:164–217. doi:10.1210/edrv-3-2-164

52. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45–63. doi:10.1210/edrv-17-1-45

53. US Renal Data System 1994 annual data report, the National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases, Bethesda, MD. *Am J kidney Dis* 1994;24 (suppl.: S12–94).

54. Namba H, Yamashita S, Kimura H et al. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 605–608. doi:10.1210/jcem.76.3.8445017

55. Konno N, Makita H, Yuri K et al. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 393–397. doi:10.1210/jcem.78.2.8106628

56. Kantor AF, Hoover RN, Kinlen LJ et al. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 370–376

57. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747

58. Schneider AB. Carcinoma of follicular epithelium. In: Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 1991. 1121–1129

59. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 1:74–80

60. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2732–2740. doi:10.1210/jc.2012-1663

61. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ et al. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 423–427. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x

62. Hataya Y, Igarashi S, Yamashita T et al. Thyroid hormone replacement therapy for primary hypothyroidism leads to significant improvement of renal function in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:525–531. doi:10.1007/s10157-012-0727-y

Сведения об авторах:

Проф. Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7 921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru

Prof. Anna R. Volkova MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6–8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone +79213342963, E-mail: volkovaa@mail.ru

Дыгун Ольга Дмитриевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра те-

рапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ассистент. Тел.: +7 965-797-11-79, E-mail: dod.90@mail.ru

Olga D. Dygun MD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone +79657971179, E-mail: dod.90@mail.ru

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 921-572-31-50

Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone +7 921-572-31-50

Дора Светлана Владимировна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7 921-319-49-73, E-mail: doras2001@mail.ru

Ass. Svetlana V. Dora MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone +79213194973, E-mail: doras2001@mail.ru

Галкина Ольга Владимировна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория биохимического гомеостаза научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7 921-385-52-86, E-mail: ovgalkina@mail.ru

Head Olga V. Galkina, MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone +7 921-385-52-86, E-mail: ovgalkina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 21.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 21.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018