

НА СТИКУ ТИРЕОЇДОЛОГІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ ДЛЯ КЛІНІЦИСТІВ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Хронічна хвороба нирок (ХХН) уражає кожного сьомого дорослого в США, при цьому >12% дорослих американців протягом життя матимуть патологію щитоподібної залози (ЩЗ). Враховуючи велику поширеність перехресних захворювань ЩЗ та нирок, значна кількість пацієнтів перебувають у групі ризику розвитку комбінованої патології.

Такі пацієнти потребують індивідуального догляду та вдумливої уваги щодо особливостей одночасного захворювання ЩЗ та нирок. У цьому огляді висвітлено ключові моменти, особливо важливі для клініцистів, щодо впливу коморбідної патології ЩЗ та нирок на патофізіологію захворювань, клінічну картину, а також діагностичні, прогностичні та лікувальні можливості.

Синтез і регуляція гормонів ЩЗ контролюються віссю гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ. Гіпоталамус продукує тиреотропін-релізінг-гормон, або тироліберин (ТЛБ), який стимулює передню частку гіпофіза виробляти тиреотропний гормон (ТТГ), а потім ЩЗ – синтезувати тироксин (Т4) і трийодтиронін (Т3). Переважна більшість йоду виводиться сечовидільною системою й лише незначна його кількість екскретується через шлунково-кишковий тракт. Ниркова недостатність (НН) і спричинені нею хронічний метаболічний ацидоз, гіпоальбумінемія й уремія впливають на синтез, регуляцію, метаболізм тиреоїдних гормонів (ТГ) та виведення йоду.

Протягом багатьох десятиліть добре відомий зв'язок між функцією ЩЗ та нирок [1]. ТГ відіграють вирішальну роль в адекватному рості та розвитку нирок. Гіпер- і гіпофункція ЩЗ асоційовані зі значними змінами водного й електролітного обміну, що впливає на серцево-судинні та ниркові функції.

У цьому огляді узагальнено ключові клінічні міркування щодо хворих на ХХН (яку визначають як зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м² протягом щонайменше 3 місяців незалежно від етіології):

- ▣ очікувані зміни в синтезі, регуляції та виведенні йоду з організму;
- ▣ вплив гіпер- і гіпотиреозу на наслідки НН;
- ▣ лікування та спостереження за хворими на рак ЩЗ;
- ▣ дозування, терміни проведення й ефективність терапії радіоактивним йодом (¹³¹I) – РайТ.

ФУНКЦІЯ ЩЗ ТА НЕФРОЛОГІЯ

◎ ТЛБ і ТТГ

Відповідь ТТГ на екзогенний ТЛБ притупляється в пацієнтів з термінальною НН (тНН), які перебувають в еутиреоїдному стані як до, так і після діалізу [1]. Це може бути пов'язано з підвищенням пікових рівнів, подовженням періоду напіввиведення, зменшенням кліренсу екзогенного ТЛБ у хворих на тНН.

У пацієнтів з тНН спостерігають зміни фізіологічного циркадного ритму пульсувальної секреції ТТГ. Природний пік вечірньої секреції ТТГ й амплітуда пульсації ТТГ у цих хворих знижені [2]. Доведено, що в пацієнтів з тНН кліренс ТТГ знижується на 57%, що може бути пов'язано зі зменшенням ниркового кліренсу [3]. На щастя, ці зміни не впливають на продукцію Т4 у хворих на тНН, завдяки чому вони підтримують нормальний стабільний стан.

Аналогічно на тлі тяжких захворювань, не пов'язаних з ЩЗ, глікозилювання ТТГ в еутиреоїдних пацієнтів з тНН змінюється [1]. Це може змінювати період напіввиведення ТТГ з плазми та його біо-активність. Окрім того, рівень α -субодиниць ТТГ значно вище в еутиреоїдних пацієнтів з тНН порівняно зі здоровими еутиреоїдними особами [4].

☉ Тироксин

Приблизно 99,98% Т4 зв'язується з Т4-зв'язувальними білками: тироксинозв'язувальним глобуліном, транстиретином, альбуміном і ліпопротеїнами. У пацієнтів з ХХН низький рівень альбуміну спричиняє зниження як загальної концентрації, так і вмісту вільних ТГ [5].

Дослідження аналогів тироксину рутинно використовуються в клінічній практиці. Ці аналізи опосередковано оцінюють фракцію вільного (не зв'язаного з білками) Т4 (вТ4) [6]. Дослідження аналогів тироксину ґрунтується на зв'язуванні вТ4 з білком. У пацієнтів з тНН аналізи на вТ4 можуть бути хибнонизькими в разі гіпоальбумінемії. Прямий аналіз вТ4 можна використовувати для безпосереднього визначення рівня циркулювального рівня вТ4. При цьому підході фізично відокремлюють вТ4 за допомогою ультрафільтрації або рівноважного діалізу [7]. За цим кроком слідує вимірювання вільних гормонів за допомогою радіоімунного аналізу або рідинної хроматографії / тандемної мас-спектрометрії.

На точність визначення вТ4, крім гіпоальбумінемії, також може впливати уремія, котра провокує отримання хибнонизьких показників [6]. До досліджень, здатних надати хибнонизькі показники Т4 при НН, відносять імунофазовий і ліквізольний методи [1]. Враховуючи ці чинники, визначення рівня вТ4 за допомогою діалізу вважають кращою методикою точного оцінювання рівня Т4 у хворих на ХХН і тНН [6].

Уведення гепарину під час гемодіалізу (ГД) може спричинити хибне підвищення загального рівня Т4 та вТ4 [8]. Повідомляється про 5-разове підвищення концентрації вТ4 протягом 2-15 хвилин унаслідок утворення неетерифікованих жирних кислот. Цей факт зафіксовано при використанні різноманітних аналізів, включаючи прямий імуноферментний аналіз, ультрацентрифугування та рівноважний діаліз. Ми рекомендуємо проводити аналіз крові щонайменше через 10 годин після останнього введення гепарину.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Пацієнти з тНН можуть мати хибнонизький рівень вТ4 при використанні аналогових тестів унаслідок гіпоальбумінемії та уремії.

- Рекомендується використовувати пряме визначення вТ4 за допомогою ультрафільтраційного рівноважного діалізу в клінічних ситуаціях, коли рівень вТ4 не корелює з клінічною симптоматикою у хворих на ХХН/тНН.

- Низький рівень вТ3 є найпоширенішою патологією ЩЗ у пацієнтів з ХХН/тНН.

- Низький рівень вТ3 корелює з підвищеною смертністю у хворих на тНН.

- Існує обмежена кількість даних щодо клінічних переваг призначення левотироксину еутиреоїдним пацієнтам з ХХН/тНН.

- Існує кілька ключових способів диференціювання нетиреоїдних захворювань у еутиреоїдних пацієнтів з ХХН/тНН:

- ТТГ має тенденцію бути низьким за нетиреоїдних захворювань і нормальним/підвищеним у разі ХХН/тНН.

- Зворотний Т3 зазвичай високий за нетиреоїдних захворювань і нормальний/підвищений у разі ХХН/тНН.

- У пацієнтів з ХХН/тНН змінюється захоплення йоду ЩЗ, але органофікація залишається незмінною.

- Зниження екскреції йоду із сечею у хворих на ХХН/тНН призводить до підвищення впливу йоду, що може спричинити зростання захворюваності на волю в цієї когорти пацієнтів.

ГІПОТИРЕОЗ І НЕФРОЛОГІЯ

Наявність ХХН пов'язана зі зростанням поширеності неавтоімунного субклінічного та первинного гіпотиреозу. Національна програма перевірки здоров'я та харчування продемонструвала, що на гіпотиреоз страждають 10,9% хворих на ХХН 2-ї стадії, 21,0% пацієнтів з ХХН 3-ї стадії та 23,1% осіб з ХХН 4-5-ї стадії [18]. У когорті пацієнтів з гіпотиреозом 56% хворих мали субклінічний гіпотиреоз. Перехресний аналіз даних 3089 пацієнтів довів, що поширеність субклінічного гіпотиреозу у хворих на ХХН,

які не потребують діалізу, становить 18% [19]. У пацієнтів з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² удвічі частіше розвивається гіпотиреоз порівняно з хворими з ШКФ >90 мл/хв/1,73 м² [20]. Зафіксовано зворотний зв'язок між ШКФ і ризиком розвитку гіпотиреозу незалежно від віку, статі, раси, супутньої патології [19]. Наразі не доведено причинно-наслідковий зв'язок між гіпотиреозом і ХХН.

Зростання кількості доказів указує на те, що гіпотиреоз, імовірно, пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, несприятливими наслідками, зниженням виживаності пацієнтів із прогресивною ХХН і тНН [20]. Серед пацієнтів з ХХН гіпотиреоз асоціюється з вищим рівнем смертності від усіх причин незалежно від діалізного статусу, соціодемографічних показників або супутніх захворювань [5]. Утім, субклінічний гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка в пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі, навіть з поправкою на вік, цукровий діабет і попередню ішемічну хворобу серця [21].

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Спостерігають підвищення частоти неавтоімунного субклінічного та первинного гіпотиреозу у хворих на ХХН/тНН порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією нирок.

Можливі двоспрямовані механізми розвитку гіпотиреозу в пацієнтів з ХХН/тНН:

- порушення розвитку та структури нирок [20];
- порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і ниркової перфузії [5];
- зниження експресії ниркових каналцевих іонних транспортерів (наприклад, Na⁺-K⁺-АТФази), що призводить до посилення тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [5];

• затримка ниркової перфузії при гіпотиреозі зумовлена зниженням серцевого викиду, продукції ниркових вазодилаторів і синтезу еритроцитів [5].

Нелікований субклінічний і первинний гіпотиреоз асоційовані зі зворотним посиленням прогресування НН у пацієнтів з ХХН [5].

Доведено, що призначення левотироксину пацієнтам з ХХН і субклінічним гіпотиреозом затримує прогресування НН і, можливо, запобігає розвитку тНН [25].

◎ Гіпертиреоз і нефрологія

Припускають, що феномен Jod-Basedow і затримка йоду на тлі тНН спричиняють розвиток гіпертиреозу у хворих на тНН [22]. Однак представлено лише кілька повідомлень про йод-індукований гіпертиреоз у пацієнтів з тНН [5]. Огляд 14 випадків гіпертиреозу на тлі тНН довів, що в третини пацієнтів гіпертиреоз розвивається протягом одного року від початку ГД [26]. Утім, поширеність гіпертиреозу в пацієнтів з ХХН і тНН є порівнянною з такою в загальній популяції.

Гіпертиреоз впливає на кілька фізіологічних процесів, які опосередковують ключові ниркові показники. Підвищений рівень ТГ знижує системний судинний опір, збільшує серцевий викид, підвищує ендотеліальну продукцію оксиду азоту (ТГ безпосередньо індукують синтазу оксиду азоту), підсилює активацію ниркових β_1 -адренергічних рецепторів, підвищує чутливість макули, збільшує активацію РААС і експресію генів реніну безпосередньо за допомогою Т3, активує синтез ангіотензину в печінці, посилює тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок, збільшує нирковий кровотік, підвищує активність Na⁺-K⁺-АТФази [27]. Завдяки зазначеним механізмам гіпертиреоз збільшує ШКФ на 18-25% [27]. Зменшення креатиніну поєднується зі зниженням м'язової маси, що притаманне гіпертиреозу. Зростання ШКФ на тлі гіпертиреозу зазнає зворотного розвитку, щойно на тлі адекватного лікування досягається стан еутиреозу. Отже, корекція гіпертиреозу може виявити пацієнтів з НН.

НН здатна швидко прогресувати в разі нелікованого гіпертиреозу. Кілька механізмів відповідають за цю особливість [13]. Підвищений нирковий кровотік у разі гіпертиреозу спричиняє внутрішньоклубочкову гіпертензію та гіперфільтрацію. Підвищений фільтраційний тиск, своєю чергою, призводить до протеїнурії, яка синергічно зумовлює безпосереднє пошкодження нирок. Окрім того, гіпертиреоз збільшує мітохондріальний енергетичний метаболізм, одночасно знижуючи регуляцію супероксиддисмутази. Ці процеси спричиняють підвищення вмісту вільних радикалів у разі гіпертиреозу, що безпосередньо прискорює розвиток НН. Опосередковано окислювальний стрес у разі тиреотоксикозу призводить до підвищення артеріального тиску, що зумовлює прогресування ниркової патології. Крім того, гіпертиреоз і активація РААС спричиняють фіброз нирок і прогресування гломерулосклерозу [28]. Нелікований гіпертиреоз значно прискорює прогресування ХХН через ці патофізіологічні процеси та потребує швидкого виявлення й лікування.

Антитиреоїдні препарати є основою в лікуванні тиреотоксикозу. Метимазол метаболізується печінкою та виводиться нирками. Немає потреби корегувати дозу метимазолу в пацієнтів з ХХН. Komine та співавт. досліджували фармакокінетику метимазолу у хворих на тНН у недіалізні дні, а також його діалізаційну здатність [26]. Вони виявили, що період напіввиведення метимазолу із сироватки крові у хворих на тНН подібний до такого у хворих зі збереженою функцією нирок. Також науковці визначили, що 30-40% метимазолу виводиться під час ГД [26].

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Поширеність гіпертиреозу серед пацієнтів з ХХН і тНН порівнянна з такою в загальній популяції. У пацієнтів з гіпертиреозом ШКФ підвищується на $\approx 18-25\%$ [27]. Адекватне лікування гіпертиреозу може допомогти виявити пацієнтів з фововою патологією нирок.

Нелікований гіпертиреоз прискорює прогресування ХХН [28].

Хворим на ХХН не слід корегувати дозу метимазолу.

Існують докази, що 30-40% метимазолу може виводитися під час ГД [26]. Подальші дослідження необхідні для з'ясування особливостей метаболізму та виведення метимазолу в пацієнтів з ХХН/тНН.

Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної РайТ хворих на гіпертиреоз і ХХН/тНН.

ВУЗЛИ/РАК ЩЗ ТА РАК НИРОК

Рак ЩЗ та рак нирок являють собою два окремі види злоякісних пухлин, кожна з яких має власну унікальну епідеміологію, чинники ризику та підходи до лікування. Проте бувають випадки, коли ці два види раку можуть співіснувати в одного пацієнта як окремі первинні злоякісні пухлини або як метастази. Карцинома ЩЗ є полігенним захворюванням, яке може співіснувати з іншими злоякісними пухлинами. З погляду чинників ризику рак ЩЗ та рак нирок пов'язані з певними генетичними синдромами. Однак більшість випадків раку ЩЗ та нирок є спорадичними.

Добре відомо, що зовнішнє опромінення та РайТ мають потенційний канцерогенний ефект. Обсерваційні дослідження підтвердили підвищення ризику розвитку вторинних пухлин після лікування диференційованого раку ЩЗ [30, 31]. В одному дослідженні з середнім періодом спостереження 8 років встановлено, що жінки з диференційованою карциномою ЩЗ мають вищий ризик розвитку другого раку сечостатевої системи та нирок [31].

Subramanian і співавт. у систематичному огляді та метааналізі досліджували стандартизовані показники частоти виникнення інших первинних злоякісних новоутворень в осіб, які вижили після раку ЩЗ, порівняно з особами без раку ЩЗ [30]. Вони продемонстрували, що пацієнти, які вижили після раку ЩЗ, мають підвищений ризик виникнення другої первинної злоякісної пухлини. Це може бути пов'язано зі специфічним лікуванням хвороби або генетичною схильністю. Стандартизований індекс частоти наступних вторинних первинних злоякісних новоутворень слинної залози, шлунка, товстої/прямої кишки, молочної залози, простати, нирок, головного мозку / центральної нервової системи, саркоми м'яких тканин, негоджкінської лімфоми, множинної мієломи, лейкемії, кісток/суглобів і надниркових залоз був значно підвищений.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Рівень захворюваності на рак ЩЗ хворих на ХХН/тНН подібний до такого в загальній популяції.

Пацієнти з папілярним раком ЩЗ та тНН можуть мати вищий рівень агресивних характеристик порівняно з хворими на папілярний рак ЩЗ та збереженою функцією нирок [34].

Зафіксовано значну поширеність вузлів ЩЗ у жінок з тНН порівняно з пацієнтками з нормальною функцією нирок [40].

РАЙТ РАКУ ЩЗ ТА НЕФРОЛОГІЯ

Диференційований рак ЩЗ зазвичай лікується частковою/тотальною тиреоїдектомією з можливою дисекцією лімфатичних вузлів. За пухлин проміжного/високого ризику рекомендується абляційна РайТ у разі неповної резекції з метою зменшення рецидиву пухлини та смертності [43]. Ізотоп

радіоактивного ^{131}I йода (Рай) випромінює β - та γ -частинки з періодом напіврозпаду близько 8 днів [44]. Після перорального приймання Рай 20% дози поглинається тканиною ЩЗ [45]. Решта (до 75%) виводиться переважно із сечею [45]. На сьогодні існують нечисленні дослідження, в яких вивчали ефективність РайТ гемодіалізних хворих. Поки що офіційні клінічні настанови не розроблені. Є декілька поодиноких досліджень у цій популяції пацієнтів, які можуть бути використані як настанови [45].

Пацієнти, які перебувають на ГД й отримують Рай, стикаються з двома складними ситуаціями. По-перше, через тривалий період напіврозпаду ізотопу, обмежену екскрецію йоду із сечею при НН близькі члени сім'ї й особи, які доглядають за хворими, піддаються підвищеному ризику радіаційного опромінення. По-друге, доступ до добре обладнаного закладу для проведення діалізу в добре захищеному радіаційному відділенні після введення Рай надзвичайно обмежений [46]. Вирішальне значення в координації оптимального плану лікування таких пацієнтів має багатодисциплінарна команда із залученням фахівців з ядерної медицини, нефрологів та ендокринологів [46].

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

Пацієнти з тНН, які перебувають на ГД й отримують РайТ із приводу раку ЩЗ, мають підвищений ризик тривалого передавання радіації через обмежену екскрецію йоду із сечею.

Не існує узгоджених рекомендацій щодо дозування та часу введення Рай пацієнтам з тНН.

- Період напіввиведення Рай у гемодіалізних пацієнтів може бути в 4,5 рази вище порівняно з хворими зі збереженою функцією нирок [46].

- Існують суперечливі дані щодо використання підвищених/знижених емпіричних доз Рай у гемодіалізних хворих на ХХН і рак ЩЗ [46-48]. Більшість досліджень рекомендують використовувати нижчу емпіричну дозу Рай.

- Дозиметричні дослідження є оптимальним способом визначення індивідуальних доз Рай у гемодіалізних хворих на тНН і рак ЩЗ. Однак цей ресурс є обмеженим.

З метою координації та оптимізації РайТ гемодіалізних хворих на тНН і рак ЩЗ краще використовувати багатодисциплінарну команду із залученням фахівців з ядерної медицини, нефрологів, ендокринологів [46].

Необхідні подальші дослідження для вивчення метаболізму, ефективності, екскреції Рай в осіб з тНН на ГД.

ВИСНОВКИ

Субклінічний гіпотиреоз значно поширений у пацієнтів з тНН. Хоча механістичний зв'язок між ЩЗ та нирками недостатньо вивчений, дедалі більше доказів підтверджують двоспрямований зв'язок між гіпотиреозом і ХХН. Нелікований гіпотиреоз на тлі НН асоціюється з погіршенням ШКФ. Лікування гіпертиреозу в пацієнтів зі збереженою функцією нирок може допомогти виявити невідому ХХН. Окрім того, нелікований гіпертиреоз значно прискорює розвиток ХХН. Поширеність раку ЩЗ у пацієнтів з ХХН подібна до такої в загальній популяції. Папілярний рак ЩЗ у пацієнтів з тНН має значно вищі агресивні характеристики. Існує нагальна потреба в проведенні подальших досліджень щодо найкращого лікування раку ЩЗ у хворих на НН за допомогою Рай. Рекомендується зменшити дозу Рай у гемодіалізних хворих на рак ЩЗ на 13-28% [46, 47]. Існує потреба в розробленні рекомендацій щодо дозування та часу проведення абляції раку ЩЗ за допомогою Рай у цій групі пацієнтів.

Література

Chehade J.M., Belal H.F. Cross-section of thyroidology and nephrology: literature review and key points for clinicians. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2024 Jul 7; 37: 100359. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100359.