

ГИПОТИРЕОЗ И ПОДАГРА: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Присяжнюк М.В.

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г.Донецк

Ключевые слова: гипотиреоз и подагра, метаболическая взаимосвязь.

Резюме. Цель работы - исследование взаимосвязи пуринового обмена и функции щитовидной железы при подагре. Обследовано 47 мужчин, страдающих подагрой. Констатировано развитие вторичного гипотиреоза на фоне экспериментальной гиперурикемии. Применение аллопуринола способствует восстановлению функции щитовидной железы.

Resume. The aim of this work is to study the relationship between purine metabolism and thyroid function in gout. 47 men with gout were examined. The development of secondary hypothyroidism against the background of experimental hyperuricemia was established. The use of allopurinol helps to restore the function of the thyroid gland.

Актуальность. Распространённость подагры (П) среди населения Европы колеблется от 0,1 до 0,7%, причем в некоторых странах (например, в Германии), заболеваемость увеличилась за последнюю четверть столетия более чем в 20 раз [1]. Считается, что в среднем 2,8% мужчин-европейцев страдает этим заболеванием [2].

За последние годы увеличилась распространённость тиреоидной недостаточности в общей популяции [3], в том числе субклинический гипотиреоз - пограничное состояние между нормой и клинически явной формой первичного гипотиреоза. Взаимоотношение системы гипофиз-щитовидная железа и пуринового обмена остается мало изученной, а статистические данные о частоте развития дисфункции щитовидной железы при подагре в литературе отсутствуют. Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует аденилатциклазный механизм синтеза аденозинтрифосфорной кислоты которая, вступая во взаимодействие с рибозо-5-фосфатом, является начальным звеном синтеза пуриновых нуклеотидов. В свою очередь, синтез последнего находится под непосредственным контролем тироксина (Т₄) [4].

Цель: оценка взаимосвязи пуринового обмена и функции щитовидной железы у больных подагрой.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 мужчин первичной П без сопутствующей патологии и предшествующего недельного приема лекарственных препаратов, которые могли бы оказывать влияние на функциональное состояние щитовидной железы. В качестве базисной терапии использовали аллопуринол в дозе 300-500 мг/сутки, дозу которого изменяли в зависимости от уровня урикемии. Из исследования были исключены пациенты с подагрической нефропатией и почечной недостаточностью для устранения вероятности получения недостоверных результатов, связанных с нарушением ренального метаболизма гормонов.

Средний возраст пациентов составил 46,3 ± 1,60 лет, а длительность заболевания 12,6 ± 1,39 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин аналогичного возраста. Больные были распределены в зависимости от тяжести течения П на: лёгкую

1(2,2%), средней тяжести 24(51,0%) и тяжёлую 22(46,8%). По форме артрита классифицировали хронический 37(78,7%) и интермиттирующий 10(21,3%). Периферические тофусы выявлены у 19(40,4%) больных.

Состояние пуринового обмена оценивали по уровню мочевой кислоты (МК) и оксипуринола (ОП) крови. Исследование Т₃, Т₄, ТТГ проводили радиоиммунным методом. Показатели пуринового обмена, функции гипофиза и щитовидной железы исследовали до лечения и спустя 3 месяца от начала терапии.

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы для статистической обработки «Statistica 5.1» с подсчетом критерия t. Статистически значимые различия показателей считали при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В крови больных людей установлено достоверное повышение уровня МК и ОП, концентрация которых снижалась до нормальных значений на фоне гипоурикемической терапии (табл. 1).

При исходном определении уровня гормонов у больных оказалось, что содержание Т₃ и Т₄ снижено в сравнении со здоровыми. Проводимое лечение способствовало увеличению уровня Т₃ до нормы, тогда как уровень Т₄ и ТТГ оставались неизменными (табл. 2).

В литературе представлены случаи развития П у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом [5-6], однако до сих пор остается не выясненным механизм взаимосвязи этих патологических процессов.

Наиболее частой причиной развития субклинического первичного гипотиреоза является токсическое влияние солей свинца и химическое загрязнение окружающей среды выхлопными газами автомобилей, которые оказывают блокирующее воздействие на процессы выделения ТТГ гипофизом [7]. При контакте со свинцом развитие гиперурикемии рассматривается в качестве раннего признака свинцовой нефропатии [8]. Солям свинца отводится роль индуктора нарушений пуринового обмена, особенно в связи с интенсивным ростом заболеваемости П и «бессимптомной» гиперурикемии в индустриально развитых странах [9].

Основными биологическими регуляторами транспортных процессов петли Генле помимо инсулина, паратиреоидных гормонов, являются тиреоидные гормоны, участвующие в регуляции реабсорбции моноурата натрия в проксимальных канальцах, оказывающие влияние на уровень МК в организме. Следовательно, снижение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови может гипотетически изменять реабсорбцию МК в проксимальных канальцах, приводить к избыточному накоплению ее в крови с возникновением клинических симптомов П.

Синтез тиреоидных гормонов регулируется ТТГ, а секреция последнего, в свою очередь, зависит от выработки тирелиберина в преоптической области гипоталамуса [7], поэтому в качестве одного из возможных механизмов сниженной функции щитовидной железы следует рассматривать подавление секреции тирелиберина в ядрах гипоталамуса за счет гиперпродукции МК. В настоящее время подтверждено существование А1 рецепторов аденозина в аденогипофизе, которые играют роль в регуляции секреции адренокортикотропного и ТТГ, посредством которых можно пояснить развитие дисбаланса в функционировании системы гипофиз-щитовидная железа при П, зависящей от состояния пуринового обмена. Нельзя недооценивать и роль МК в образовании иодтираминов - предшественников Т₃ и Т₄, патологическое изменение синтеза

которых лежит в основе развития первичного гипотиреоза. Вместе с тем, хорошо известна способность саллицилатов и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов, применяющихся в лечении П снижать, и даже блокировать связь гормонов щитовидной железы с транспортными протеинами, что приводит к относительному изменению уровня гормонов в сыворотке крови и может приводить к развитию вторичного, медикаментозно индуцированного гипотиреоза [8]. Остается не изученным содержание в сыворотке крови йода для определения йодного дефицита у пациентов, страдающих П.

Выводы: установлены признаки дисфункции щитовидной железы при П у человека. Результаты свидетельствуют о вторичности дисгормональных нарушений, которые зависят от состояния пуринового обмена. Применение аллопуринола способствует восстановлению функции щитовидной железы.

Табл. 1. Показатели пуринового обмена до и после лечения у больных, а также у здоровых людей (M±m)

Показатели пуринового обмена	Больные		Здоровые
	до лечения	после лечения	
МК крови (ммоль/л)	0,45±0,020 ^{*)}	0,25±0,015 ^{**)}	0,27±0,020
ОП крови (мкмоль/л)	89,5±10,62 ^{*)}	63,6±12,30 ^{*)}	20,4±4,79

Примечание: ^{*)} различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны при $p \leq 0,05$; ^{**)} различия между показателями до и после лечения статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

Табл. 2. Содержание тиреоидных гормонов в крови у больных и здоровых (M±m)

Тиреоидные гормоны	Больные		Здоровые
	до лечения	после лечения	
T ₃ (нмоль/л)	1,13±0,116 ^{**)}	1,35±0,197 ^{*)}	1,45±0,053
T ₄ (нмоль/л)	96,14±6,870 ^{**)}	104,29±15,054	148,35±11,242
ТТГ (мЕд/л)	1,9±0,127	1,8±0,105	2,05±0,115

Примечание: ^{*)} различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны при $p \leq 0,05$; ^{**)} различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

Литература

1. Барскова В. Г. Диагностика и лечение подагры / В. Г. Барскова // Мет. Рекомендации. Москва, 2009. - 24с.
2. Денисов И. С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре / И. С. Денисов, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. - 2013. - №5. - С. 569-573.
3. Киеня Т. А. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение / Т. А. Киеня, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. - №2. – С. 64-72.
4. Национальное руководство «Эндокринология» Москва, «Геотар-Медиа», 2016. - С. 635-645.
5. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Акад. РАМН Е.Л. Насонова. - 2-е изд.,

испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.

6. Хабижанова В. Б. Подагрическая нефропатия / В. Б. Хабижанова // Алматы, 2015. - 168 с.

7. Grunenwald S. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care / S. Grunenwald, P. Caron // Pituitary. - 2015. - №18(1). – С.169-175.

8. Narrow individual variations in serum T 4 and T 3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease / S. Andersen, K. M. Pedersen, N. H. Bruun, P. Laurberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - №87. - С.1068-1072.

9. Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges / L. Persani // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2012. - №97. - С. 3068-3078.