

УДК 616-078+616.441-008.61+616.61

О.М. Дідушко, О.Г. Попадинець

**МОРФОЛОГІЧНЕ ПІДГРУНТЯ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК
У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У роботі представлено результати електроно-мікроскопічного встановлення морфофункціонального стану структурних компонентів нирок. Дослідження проводилося в експерименті на 20 білих безпородних щурах-самцях статевозрілого віку, яким змодельовано гіпотиреоз, та розподілено їх на дві експериментальні групи: I група – змодельовано мерказоліл-індукований гіпотиреоз; II група – змодельовано ожиріння за умов гіпотиреозу. Виявлено, що за умов змодельованого гіпотиреозу спостерігаються виражені дис-

трофічні процеси з деструктивними явищами, які розвиваються в структурних складових як фільтраційного, так і реабсорбційного апаратів нирки. Дистрофічні зміни більше виражені за наявності ожиріння. У пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом також відзначається дисфункція нирок, яка більш виражена у хворих на гіпотиреоз із ожирінням.

Ключові слова: гіпотиреоз, ожиріння, морфофункціональний стан структурних компонентів нирок.

Вступ. За останні роки рівень захворюваності на гіпотиреоз у середньому по Україні збільшився вдвічі. Загалом у світі поширеність маніфестного гіпотиреозу у всій популяції досягла 2-3 % випадків, у той час як субклінічного гіпотиреозу (СГ) у жінок незалежно від віку становить у середньому 10 %, а у віці понад 60 років зростає до 20 %. Протягом першого року 5-15 % випадків СГ переходить у маніфестну форму з розвитком серцево-судинних ускладнень у 70-80 % випадків. Ниркова функція на тлі гіпотиреозу погіршується вторинно, залучаючи гетерогенні механізми, серед яких домінують гемодинамічні порушення: негативний інотропний ефект на серце, зменшення об'єму циркулюючої крові, підвищення загального периферичного опору судин, що супроводжується нирковою вазоконстрикцією. Первинний гіпотиреоз також пов'язаний із порушенням клубочкової фільтрації, яка є зворотною на тлі замісної гормональної терапії приблизно в 55 % випадків [4]. З іншого боку, навіть незначне зниження функції нирок асоціюється із підвищенням серцево-судинного ризику, який зростає обернено-пропорційно до рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Мета дослідження. Вивчити особливості функціонального стану нирок у хворих на гіпотиреоз та встановити морфофункціональні особливості нирки при змодельованому гіпотиреозі та при ожирінні за умов гіпотиреозу.

Матеріал і методи. Клінічні та функціонально-біохімічні обстеження хворих виконані на базі ендокринологічного відділення, диспансерного ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

У дослідження увійшли 220 хворих на первинний гіпотиреоз. Критеріями включення слугували: вік пацієнтів від 36 до 60 років, вперше виявлений або декомпенсований гіпотиреоз. Наявність будь-якого гострого або хронічного захворювання нирок, ішемічна хвороба серця були критеріями виключення. Діагноз встановлювався на підставі скарг, даних анамнезу, характерної клінічної картини маніфестного гіпотиреозу і

підтверджувався результатами гормонального дослідження (тиреотропного гормону (ТТГ) понад 4 мМОд/л і вільний тироксин (вТ₄) нижче 10,3 пмоль/л). Група порівняння включала 22 людини без порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), порівнянних за статтю і віком.

Всім пацієнтам проводили комплексне загальноклінічне обстеження, визначення окружності талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ), визначення рівня сечовини, креатиніну, загального білка. Для детальнішої характеристики отриманих результатів всі пацієнти проаналізовані за значенням ІМТ. До першої групи увійшли хворі на гіпотиреоз з ІМТ < 24,9 кг/м², до другої групи – хворі на гіпотиреоз із ІМТ > 25 кг/м². Також проводився розрахунок ШКФ за формулами СКД-ЕРІ. Рівень гормонів ЩЗ (вТ₄), а також ТТГ визначали в імунологічній лабораторії обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора StatFax 303 та набору реактивів DRG (USA).

Обов'язкове інструментальне обстеження включало вимірювання артеріального тиску, ультразвукове дослідження органів сечової системи, ультразвукову доплерографію ниркового кровотоку.

Експериментальні дослідження виконані при дотриманні правил проведення робіт із використанням лабораторних тварин (1977 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (1986 р.), Директиви ЄЕС №609 (1986 р.) та Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про заходи по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Для досягнення поставленої мети використано 20 білих безпородних щурів-самців статевозрілого віку, яких розподілили на дві експериментальні групи. Гіпотиреоз змодельовано шляхом ентерального введення препарату Мерказоліл («Здоров'я» Україна) з питною водою з розрахунку 7,5 мг/100 г маси тіла тварини впродовж 28 діб (після 14-ї доби – 3,5 мг на 100 г маси тіла тварини) – 10 щурів [5]. Ожиріння за умов гіпотиреозу

(10 щурів) моделювали паралельно із використанням препарату Мерказоліл у вищезазначених дозах застосуванням висококалорійної дієти, яка складалася зі стандартної їжі (47 %), солодкого концентрованого молока (44 %), кукурудзяної олії (8 %) і рослинного крохмалю (1 %) [3, 6]. Контролем відтворення аліментарного ожиріння було зважування тварин. Всіх тварин утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Усі маніпуляції проведено з дотриманням вимог етики та гуманного поводження з тваринами. Забір матеріалу проводили на 28-му добу мерказоліл-індукованого гіпотиреозу і змодельованого ожиріння за умов гіпотиреозу. Евтаназія – шляхом уведення тіопенталу натрію (2% розчин у дозі 25 мг/кг маси тварини). Застосовано гістологічний та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом. При аналізі матеріалу розраховували середні величини (M), їх стандартні похибки (m) і довірчий інтервал. Вірогідність відмінностей оцінювали за t -критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, при нерівномірності розподілів використовували непараметричний критерій Mann-Whitney (U), Wilcoxon (W). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою варіаційної і описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Statistica 6.0, Foxbase, Excel 6.0 на персональному комп'ютері Pentium III.

Результати дослідження та їх обговорення.

На 28-му добу змодельованого гіпотиреозу помітна мозаїчність у структурі кіркової речовини, коли є чергування великих та малих ниркових тілець із розширеними або, навпаки, зі звуженими просторами капсули. У цих ниркових тільцях клубочкова капілярна сітка, відповідно, набрякла із явищами стазу в просвіті судин або візуалізується як конгломерат запустілих судин. Морфологічних змін зазнають також і ниркові трубочки. В усіх полях зору прослідковуються дистрофічні зміни епітеліоцитів, проявом яких є зернистість просвітленої цитоплазми. Перитубулярна сітка представлена різнокалібрними кровоносними судинами.

При ожирінні за умов гіпотиреозу ниркові тільця в більшості полів зору зморщені, клубочкова капілярна сітка склерозована. Спостерігаються також і явища діapedезу та депозити гомогенних мас. Помітна адгезія пристінкового та нутрощового шарів клубочкової капсули, що унеможливує візуалізацію сечового простору. Стінка ниркових трубочок представлена дистрофічно зміненим епітелієм, у просвіті нерідко виявляються його десквмати (рис. 1).

Привертає увагу деформація стінки перитубулярної сітки та екстравазати, формуються перитубулярні та периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати.

Ультраструктурно підтверджуються результати світлооптичного дослідження. В умовах

змодельованого гіпотиреозу ядра ендотеліоцитів клубочкової капілярної сітки деформовані, хроматин сконденсований під ядерною оболонкою. Профілі мембранних органел зменшуються. Основна перетинка деформована, має нечітку структуру. Ядерна оболонка подоцитів також у багатьох локусах інвагінована, хроматин у стані маргінальної агрегації. Складові апарату Гольджі та ендоплазматичної сітки дезінтегровані. Матрикс мітохондрій просвітлений, їх гребені редуковані. Цитоплазма слабкої електронної щільності, клітинні перекладки (цитотрабекули) вакуолізовані, цитоподії місцями деформовані (рис. 2). Таких же змін зазнають і мезангіоцити.

В апікальному полюсі епітеліоцитів проксимальних ниркових трубочок спостерігається десквамація щіточкової облямівки. Ядро має інвагіновану ядерну оболонку. Апарат Гольджі представлений чисельними пухирцями, а ендоплазматична сітка – розширеними трубочками і цистернами. Мітохондрії зосереджені поблизу базального полюса, мають просвітлений матрикс та нечітко контуровані гребені. Основно-бічна складчаста облямівка деформована. Перитубулярна судинна сітка з явищами сладжу. У дистальних ниркових трубочках також помітні дистрофічні зміни.

Більш виражені субмікроскопічні зміни виявляються при ожирінні за умов гіпотиреозу. Часто трапляються явища стазу як у клубочковій капілярній сітці, так і в перитубулярних кровоносних судинах. Спостерігається виражена вакуолізація ендотеліоцитів. Основна перетинка візуально втрачає свою тришаровість. Клітинні перекладки та ніжки подоцитів у більшості полів зору деформовані, що зумовлює зміни щілинних діафрагм. Ядерна оболонка мезангіоцитів утворює численні інвагінації, під нею конденсуються грудочки гетерохроматину (рис. 3). Добре виражений мезангіальний матрикс.

Як у проксимальних, так і в дистальних ниркових трубочках спостерігаються виражені дистрофічні зміни, що супроводжуються деструктивними процесами. Так, нерідко виявляються локуси руйнування клітинної оболонки епітеліоцитів із виходом органел у просвіт каналців. У збережених епітеліоцитах виражена вакуолізація цитоплазми. Основна перетинка має вигляд просвітленої смужки.

Отже, на 28-му добу експерименту морфологічно-функціональні зміни, порівнюючи з 14-денним спостереженням [1, 2], посилюються. При цьому більш виражені дистрофічні процеси з деструктивними явищами спостерігаються при ожирінні за умов гіпотиреозу і розвиваються вони в структурних складових як фільтраційного, так і реабсорбційного апаратів нирки.

Клінічним відображенням порушень функції нирок при гіпотиреозі є наступні зміни. Рівні сечовини сироватки крові в групі пацієнтів із гіпотиреозом статистично значимо перевищували дані показники порівняно з групою контролю: сечовина – $5,54 \pm 0,18$ і $3,8 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,05$);

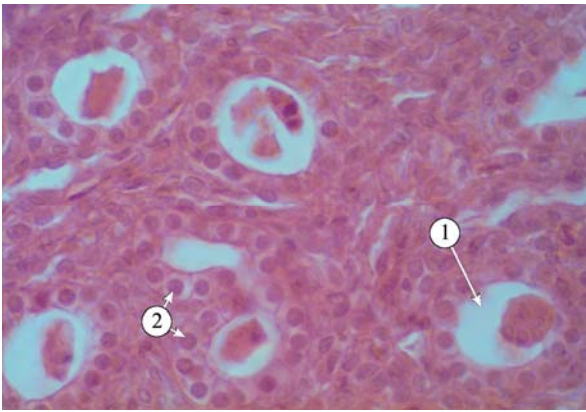


Рис. 1. Ниркові трубочки. 1 – у просвіті дистального канальця конгломерат десквамованого епітелію, 2 – ядро епітеліоцита стінки канальця. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок. 10, об. 40

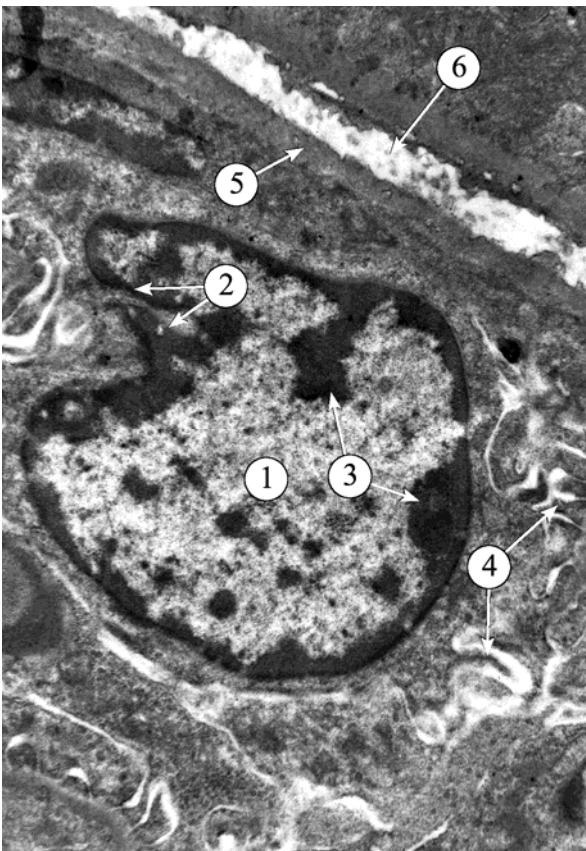


Рис. 3. Фрагмент ниркового тільця. 1 – ядро мезангіоцита, 2 – інвагінація ядерної оболонки, 3 – конденсовані гранули гетерохроматину, 4 – міжклітинні каналці, 5 – основна перетинка, 6 – мезангіальний матрикс. Зб.: 8000

подібна тенденція відзначалася в групі пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням: $5,98 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,04$). При цьому медіана даного показника в обох групах пацієнтів не перевищувала верхньої межі відповідного референтного інтервалу (8,07 ммоль/л для сечовини). Незважаючи на те, що рівень креатиніну сироватки крові перебував у межах референтного інтервалу (у чоловіків – 62-106 мкмоль/л, у жінок – 44-80 мкмоль/л для креатиніну), виявлено статистично значимі відмінності в другій групі пацієнтів порівняно з контрольною групою: $94,69 \pm 2,29$ і $65,63 \pm 0,82$ мкмоль/л ($p < 0,05$); подібне спостерігалось в першій групі

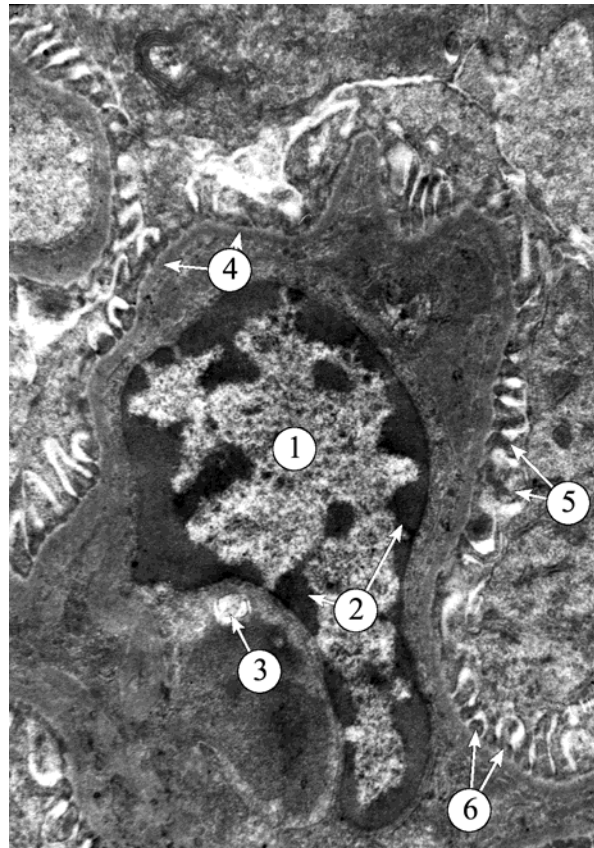


Рис. 2. Фрагмент ниркового тільця. 1 – ядро мезангіоцита, 2 – сконденсовані гранули гетерохроматину, 3 – вакуолі, 4 – основна перетинка, 5 – деформовані клітинні ніжки, 6 – структуровані клітинні ніжки. Зб.: 8000

пацієнтів порівняно з контролем: $87,18 \pm 0,18$ $p < 0,05$ і $65,63 \pm 0,82$ мкмоль/л. При цьому в групі пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням у семи пацієнтів рівень креатиніну перевищував 110 мкмоль/л. Разом з тим при розрахунку ШКФ за формулою СКД-ЕПІ з урахуванням статі і віку виявлено її значне зниження: у групі пацієнтів з гіпотиреозом до $74,6 \pm 2,25$ мл/хв/1,73 м², що мало статистично значимі відмінності за даним показником з групою контролю: $106,53 \pm 1,39$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), у пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням спостерігалось більш значне зниження ШКФ – до $69,32 \pm 2,13$ мл/хв/1,73 м².

При проведенні ультразвукового дослідження нирок, ультразвукової доплерографії ниркового кровотоку патології не виявлено.

Висновки

1. При ожирінні за умов змодельованого гіпотиреозу спостерігаються виражені дистрофічні процеси з деструктивними явищами, які розвиваються в структурних складових як фільтраційного, так і реабсорбційного апаратів нирки.

2. У пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом також наявна дисфункція нирок, яка більш виражена у хворих на гіпотиреоз із ожирінням.

Перспективи подальших досліджень. 3 метою зменшення кардіоваскулярного ризику подальші наукові дослідження будуть спрямовані на вивчення шляхів оптимізації профілактики та лікування порушення функції нирок.

Література

1. Кузьменко Ю.Ю. Морфофункціональні зміни паренхіми нирки щурів при тривалому експериментальному гіпотиреозі / Ю.Ю. Кузьменко // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 60-62.
2. Морфофункціональні особливості органів сечостатевої системи при експериментально змодельованих станах / О.Г. Попадинець, О.М. Дідушко, В.М. Перцович [та ін.] // Гал. лікар. вісник. – 2015. – Т. 22, № 3 (Ч. 2). – С. 53-55.
3. М'ялюк О.П. Жовчоутворювальна функція печінки за умови експериментального аліментарного ожиріння / О.П. М'ялюк, І.М. Кліщ, М.І. Марущак // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2014. – Вип. 4, Т. 1 (113). – С. 164-167.
4. Орлова М.М. Возрастные особенности функции почек у пациентов с манифестным гипотиреозом / М.М. Орлова, Т.И. Родионова // Мед. науки. – 2012. – № 4. – С. 347-351.
5. Чарнош С.М. Порівняльна характеристика трьох експериментальних моделей гіпотиреозу / С.М. Чарнош // Вісн. наук досліджень. – 2007. – № 2. – С. 113-115.
6. Von Diemen V. Experimental model to induce obesity in rats / V. Von Diemen, E.N. Trindade, M.R. M. Trindade // Acta Cirurgica Brasileira. – 2006. – Vol. 21 (6). – P. 425-429.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ

О.Н. Дідушко, О.Г. Попадинець

Резюме. В работе представлены результаты электронно-микроскопического исследования морфофункционального состояния структурных компонентов почек, которое проводилось в эксперименте на 20 белых беспородных крысах-самцах половозрелого возраста, распределенных на две экспериментальные группы: I группа – смоделирован мерказолил-индуцированный гипотиреоз, II группа – смоделировано ожирение в условиях гипотиреоза. Выявлено, что в условиях смоделированного гипотиреоза наблюдаются выраженные дистрофические процессы с деструктивными явлениями, которые возникают в структурных составляющих как фильтрационного, так и реабсорбционного аппаратов почки, данные изменения более выражены при ожирении. У пациентов с манифестным гипотиреозом также имеется дисфункция почек, которая более выражена у больных гипотиреозом с ожирением.

Ключевые слова: гипотиреоз, ожирение, морфофункциональное состояние структурных компонентов почек.

MORPHOLOGICAL BACKGROUND OF RENAL MALFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

О.М. Didushko, О.Н. Popadynets

Abstract. The work highlights the findings of electron microscopic study of morphofunctional condition of renal structural components, which was conducted during the experiment over 20 white outbred mature male rats with induced hypothyroidism. They were divided into two experimental groups: Group I involved rats with mercaptoimidazole-induced hypothyroidism and Group II – rats with obesity induced in terms of hypothyroidism. It has been revealed that in case of induced hypothyroidism expressed dystrophic processes marked by degenerative phenomena developing in structural components of both filtration and reabsorption renal apparatuses take place, but such changes are more prominent with obesity. Patients with manifested hypothyroidism also develop renal malfunction that is more prominent in patients with hypothyroidism accompanied by obesity.

Key words: hypothyroidism, obesity, morphological and functional state of kidney structural components.

HSEI "National Medical University" Ivano-Frankivsk

Рецензент – д. мед. н. В.Г. Хоперія

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 26-29

Надійшла до редакції 21.01.2016 року