

М.М. Орлова, Т.И. Родионова

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ СДВИГ У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
410012, ул. Б. Казачья, 112, тел.: 8(8452) 66-97-00, e-mail meduniv@sgmu.ru, г. Саратов

В ряде работ показано, что при гипофункции щитовидной железы происходит выраженная активация иммунной системы, проявляющаяся увеличением уровня цитокинов в сыворотке крови. Существуют данные о влиянии некоторых цитокинов на клетки щитовидной железы [4].

Цель настоящей работы заключалась в оценке функции почек и определении содержания цитокинов сыворотки крови и мочи у больных с гипотиреозом. Нами изучены провоспалительные цитокины в сыворотке крови и в моче у 80 пациентов с гипофункцией щитовидной железы.

Материалы и методы

В одномоментное поперечное когортное исследование были включены 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом, подтвержденным результатами исследования ТТГ выше 4 мМЕд/л и T_4 св ниже 11 пмоль/л. Критериями включения служили: возраст пациентов от 21 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз (уровень ТТГ > 4,0 мМЕд/мл при fT_4 < 11 пмоль/л). Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии 2,3 стадии, ИБС являлись критериями исключения. Исследовалась концентрация провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, а также ФРЭС (фактор роста эндотелия сосудов) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа реактивами фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Исследование концентрации хемокинов в моче осуществляли методом ИФА, для определения MCP-1 использовали набор фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), RANTES - «Biosource» (Бельгия). Группа сравнения включала 32 чел. без нарушения функции щитовидной железы, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических статистических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Фишера (Z). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 12 мужчин и 68 женщин; возраст — 47,0 [41,0; 50,0] лет, ИМТ — 29,18 [24,89; 34,78] кг/м². При использовании Z-критерия Фишера значимых различий групп по возрасту ($p=0,61$), ИМТ ($p=0,15$) выявлено не было.

Результаты исследования концентрации цитокинов в сыворотке крови представлены в табл. 1. В группе пациентов с ХАИТ наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 сыворотки крови, статистически значимо различалось

Резюме

Целью исследования явилось изучение сывороточной концентрации иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) у больных манифестным гипотиреозом. Обследовано 48 пациентов, страдающих хроническим аутоиммунным гипотиреозом, и 32 пациента с послеоперационным гипотиреозом. Показано, что при аутоиммунном тиреоидите наблюдается нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа, что играет значительную роль в развитии аутоиммунного состояния, прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, аутоиммунный тиреоидит, цитокины.

М.М. Orlova, T.I. Rodionova

THE PRO INFLAMMATORY CYTOKINES DEVIATION IN PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM

Saratov state medical university
named after V.I. Razumovsky, Saratov

Summary

The research goal was to study serum concentration of immunoregulatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) in patients with clinical hypothyroidism. 48 patients suffering from chronic autoimmune hypothyroidism and 32 patients with postoperative hypothyroidism were examined. It was revealed that autoimmune hypothyroidism effects balance disturbance of cytokine-producing activity Th1 and Th2 types, this plays an important role in development of autoimmune state, disease progress.

Key words: thyroid hormones, autoimmune hypothyroidism, cytokines.

по сравнению с контролем: ИЛ-6 — 19,2 [9,8; 24,6], vs 2,49 [1,24; 4,8] пг/мл, ($p(Z)=0,038$). Содержание ФРЭС в сыворотке крови пациентов с ХАИТ и ПГ было повышено — 56,2 [26,1; 84,4] и 43,1 [29,9; 78,9] соответственно и статистически значимо различалось по сравнению с контролем — 32,3 [18,8; 40,3] пг/мл, ($p(Z)=0,005$), ($p(Z)=0,015$). Увеличение концентрации ФРЭС в сыворотке крови объясняется, по-видимому, стимуляцией ангиогенеза во всех очагах гибели тироцитов [6]. При этом уровень ФРЭС у пациентов с ХАИТ и ПГ статистически значимо различается в обеих группах в сравнении с контролем. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у пациентов с ПГ повышение концентрации рогового фактора менее выражено, чем в группе пациентов с ХАИТ. Этот факт, вероятно, свя-

**Показатели иммунорегуляторных процессов
в сыворотке крови у пациентов с манифестным гипотиреозом**

Параметр	Пациенты с манифестным гипотиреозом		Контроль (n=50)
	Подгруппа пациентов с ХАИТ (n=48)	Подгруппа пациентов с ПГ (n=32)	
ИЛ-1 β , пг/мл	6,22 [3,67; 12,89], Z=6,8; p=0,16	4,89 [2,94; 9,18], Z=5,2; p=0,31	3,59 [2,47; 5,45]
ИЛ-6, пг/мл	19,2 [9,8; 24,6], Z=0,67; p=0,05	5,3 [1,1; 8,4], Z=1,3; p=0,019	2,49 [1,24; 4,8]
ИЛ-8, пг/мл	6,3 [4,0; 8,8], Z=1,34; p=0,032	4,9 [3,4; 5,7], Z=2,6; p=0,18	5,5 [4,5; 6,9]
ИЛ-10, пг/мл	11,3 [7,8; 12,6], Z=1,12; p=0,015	7,8 [6,8; 9,5], Z=0,78; p=0,044	5,7 [3,4; 8,3]
ФРЭС, пг/мл	56,2 [26,1; 84,4], Z=2,41; p=0,005	43,1 [29,9; 78,9], Z=2,74; p=0,015	32,3 [18,8; 40,3]

Примечания. Z — критерий Фишера, p — достоверность различий в сравнении с контролем.

зан с наличием аутоиммунного процесса у пациентов с ХАИТ и продолжающейся гибелью тироцитов, сопровождающейся выбросом ФРЭС.

Уровни ИЛ-1 β сыворотки в группах ХАИТ и ПГ по сравнению со здоровыми людьми статистически значимо не различались: ИЛ-1 β — 6,22 [3,67; 12,89], vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л, (p(Z)=0,16) и 4,89 [2,94; 9,18], vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л, (p(Z)=0,31); также не различались уровни ИЛ-8 в группе пациентов с ПГ по сравнению с контролем — 4,9 [3,4; 5,7], vs 5,5 [4,5; 6,9] пг/мл, (p(Z)=0,18). При этом обнаружены статистически значимые различия уровня ИЛ-8 у пациентов с ХАИТ по сравнению со здоровыми лицами — 6,3 [4,0; 8,8], vs 5,5 [4,5; 6,9] пг/мл, (p(Z)=0,032).

Уровни мочевой экскреции RANTES в группах пациентов с ХАИТ и здоровых людей статистически значимо не различались (табл. 2): 4,5 [2,7; 6,5], vs 3,91 [2,4; 6,8] пг/мл (p(Z)=0,61), различий не было выявлено и при сравнении показателей в группе пациентов с ПГ и контрольной группе: 5,3 [3,8; 6,5], vs 3,91 [2,47; 6,89] пг/мл, (p(Z)=0,16). Вместе с тем, было выявлено значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1 в группе ХАИТ — 167,5 [92,3; 202,6] пг/мл по сравнению с группой здоровых людей — до 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, (p(Z)=0,004), чего не наблюдалось в группе пациентов с ПГ: 67,7 [51,2; 144,1], vs 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, (p(Z)=0,13).

Баланс про- и противовоспалительных цитокинов в конечном счете может являться ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние больного при ХАИТ [2, 5]. Для больных ХАИТ характерно развитие дисбаланса цитокинов, который проявляется увеличением содержания провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10).

Выводы

1. В группе пациентов с ХАИТ выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови. При ХАИТ дополнительно к оценке гормонального статуса диагностическое значение имеет определение интерлейкина-6, интерлейкина-8 для адекватной стратификации степени тяжести заболевания и оценки эффективности используемой терапии.

**Мочевая экскреция цитокинов: MCP-1, RANTES
у больных с первичным гипотиреозом**

Параметр	Пациенты с первичным гипотиреозом		Контроль (n=30)
	Подгруппа пациентов с ХАИТ (n=48)	Подгруппа пациентов с ПГ (n=32)	
MCP-1, пг/мл	167,5 [92,3; 202,6], Z=2,8; p=0,004	67,7 [51,2; 144,1], Z=2,09; p=0,13	86,45 [69,3; 101,5]
RANTES, пг/мл	4,5 [2,7; 6,5], Z=0,5; p=0,61	5,3 [3,8; 6,5], Z=1,3; p=0,16	3,91 [2,47; 6,89]

Примечания. Z — критерий Фишера, p — достоверность различий в сравнении с контролем.

2. Отмечено значимое повышение сывороточного уровня ФРЭС в обеих группах пациентов с гипотиреозом по сравнению со здоровыми людьми. Установлена корреляция между повышением уровня тиреотропного гормона и содержанием ФРЭС в сыворотке крови, что подтверждается данными литературы.

3. В группе пациентов с аутоиммунным гипотиреозом, по сравнению с группой контроля, выявлено статистически значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1. Вероятно также влияние гиперлипидемии на повышение мочевой экскреции MCP-1, поскольку в группе больных гипотиреозом выявлена прямая корреляционная зависимость между экскрецией MCP-1 и уровнем ЛПНП.

Л и т е р а т у р а

1. Antonelli A., Rotondi M., Fallahi P. et al. Increase of interferon- γ -inducible α -chemokine CXCL10 but not β chemokine CCL2 serum level in chronic autoimmune thyroiditis // Eur. J. Endocrinol. - 2005. - Vol. 152. - P. 171-177.
2. Goulvestre C., Batteux F., Charreire J. Chemokines modulate experimental autoimmune thyroiditis through attraction of autoreactive of regulatory T cells // Eur. J. Immunol. - 2002. - Vol. 32. - P. 3435-3442.
3. Lee E.U., Chung C.H., Khoury C.C. et al. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF- β , increases podocyte motility and albumin permeability // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. - 2009. - Vol. 297 (1). - P. 85-94.
4. Garcia-Lopez M.A., Sancho D., Sanchez-Madrid F. et al. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3+ lymphocytes // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 86. - P. 5008-5016.
5. Kokkotou E., Marafelia P., Mantzos E.I. et al. Serum monocyte chemoattractant protein-1 is increased in chronic autoimmune thyroiditis // Metabolism. - 2002. - Vol. 51. - P. 1489-1493.
6. Wang Z.G., Puri T.S., Quigg R.J. Characterization of novel VEGH (vascular endothelial growth factor)-C splicing isoforms from mouse // Biochem. J. - 2010. - Vol. 428(3). - P. 347-354.

Координаты для связи с авторами: Орлова Марина Михайловна — аспирант кафедры эндокринологии СГМУ им. В. И. Разумовского, тел.: +7-917-325-00-00, e-mail: badakmm84@mail.ru; Родионова Татьяна Игоревна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии СГМУ им. В.И. Разумовского, тел.: 8(8452) 28-79-20, rodionova777@mail.ru.

