

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 мкМЕ/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 $\beta$ , 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/м<sup>2</sup>. 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 $\beta$ , 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 $\beta$ , 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 $\beta$ , 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 $\beta$  сыворотки в группах ХАИТ и ПГ по сравнению со здоровыми людьми статистически значимо не различались: ИЛ-1 $\beta$  — 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 $\beta$ , 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

- Antonelli A., Rotondi M., Fallahi P. et al. Increase of interferon- $\gamma$ -inducible  $\alpha$ -chemokine CXCL10 but not  $\beta$  chemokine CCL2 serum level in chronic autoimmune thyroiditis // Eur. J. Endocrinol. - 2005. - Vol. 152. - P. 171-177.
- 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.
- Lee E.U., Chung C.H., Khoury C.C. et al. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF- $\beta$ , increases podocyte motility and albumin permeability // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. - 2009. - Vol. 297 (1). - P. 85-94.
- 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.
- 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.
- 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.

