

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИТОКІНІВ КРОВІ
У ХВОРИХ АУТОІМУННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ****Державний заклад «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне)****Foleogont@gmail.com**

Дана робота виконана у складі наукової програми Державного закладу «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом наукової теми: «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на стійкість організму до патогенних подразників та його корекція», № державної реєстрації 0113U002551.

Вступ. На даний час патологія щитоподібної залози є найбільш частою в структурі ендокринних захворювань. Ймовірно, така ситуація збережеться і в наступні роки, оскільки за останнє десятиліття відзначається неухильне збільшення поширеності захворювань щитоподібної залози. В Україні на частку дифузного токсичного зобу припадає до 1,17 осіб, а хронічного аутоімунного тиреоїдиту – 1,9 особи на 1000 населення [3,5]. Застосування нових імунологічних методів дослідження дозволяє уточнити і переосмислити етіологію та механізми розвитку аутоімунних захворювань щитоподібної залози. В літературі є суперечливі дані про участь клітинних і гуморальних ланок імунної системи в розвитку аутоімунного процесу в щитоподібній залозі [4,6,10]. У цьому зв'язку дослідження широкого спектра імунологічних показників у хворих із захворюваннями щитоподібної залози представляють теоретичну і практичну значущість. Крім того, неоднозначні дані щодо специфічних імунологічних маркерів, що мають прогностичне значення в клінічному перебігу аутоімунних захворювань щитоподібної залози [1,2].

Таким чином, в даний час відомо, що в розвитку тиреопатій велику роль відіграють імунологічні порушення, але при цьому не існує певного методу лікування, що враховує цей аспект проблеми. При всіх застосованих методах лікування даної патології розвиваються рецидиви захворювання, що підвищує ризик розвитку ускладнень з подальшою інвалідизацією осіб молодого віку [8,9]. Це свідчить про необхідність більш детального вивчення особливостей патогенезу аутоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ) і пошуку ефективних методів патогенетичного лікування даної патології.

Метою роботи було вивчення концентрації цитокінів сироватки крові, цитохімічних та функціональних властивостей нейтрофілів у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідженні використовували дані, які були отримані за результатами обстежень імунологічних показників, цитокіно-

вого профілю та антимікробних систем нейтрофілів крові 86 пацієнтів з АЗЩЗ, які проходили стаціонарне лікування в ендокринологічному відділенні Луганської міської лікарні № 5 і терапевтичному відділенні міської лікарні м. Щастя в 2009-2013 рр. З числа 48 хворих (6 чоловіків і 42 жінки), у віці від 31 до 76 років ($55,1 \pm 2,2$) мали діагноз: «Хронічний аутоімунний тиреоїдит, маніфестний гіпотиреоз»; 38 хворих (5 чоловіків і 33 жінок) у віці від 17 до 56 років ($33,8 \pm 2,7$) мали діагноз: «Дифузний токсичний зоб, маніфестний тиреотоксикоз». Діагноз ДТЗ встановлювали на підставі симптомів тиреотоксикозу, високої концентрації тиреоїдних гормонів (Т3 і Т4), зниження ТТГ, дифузного збільшення щитоподібної залози, наявності в сироватці крові антитиреоїдних аутоантитіл. Тривалість захворювання ДТЗ становила 2-5 місяців, тобто всі пацієнти з ДТЗ були обстежені на початку захворювання до призначення тиреостатичної терапії. Діагноз ХАІТ, маніфестного гіпотиреозу встановлювався на підставі підвищеного рівня ТТГ, зниження рівня вільного Т4, підвищення титру ААТ до ТПО і ТГ, ультразвукового дослідження і біопсії щитоподібної залози, яка виявила її лімфоїдну і плазмоклітинну інфільтрацію. Середня тривалість захворювання ХАІТ склала $6,1 \pm 2,6$ років.

Результати дослідження та їх обговорення. Гамма-інтерферон (γ -ІНФ) є одним з основних прозапальних цитокінів, який активує макрофаги, цитотоксичні Т-лімфоцити, природні кілери (НК-клітини). Такий вплив гамма-інтерферону викликає фагоцитарні і цитотоксичні реакції в зоні запального вогнища. Утворений в результаті взаємодії Т-лімфоцитів і НК-клітин γ -ІНФ сприяє експресії генів I і II класу HLA-системи на поверхні тироцитів, створюючи «порочне коло» або постійно діючий і самопідтримуючий аутоімунний процес.

Результатами дослідження встановлено, що у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози спостерігалось значне підвищення рівня γ -ІНФ сироватки крові. Даний цитокін пропонується нами як маркер активності імунопатологічного процесу в щитоподібній залозі. У хворих на дифузний токсичний зоб показники γ -ІНФ сироватки становили $4,13 (0,35-24,68)$ пг/мл, що майже в 10 разів більше показників γ -ІНФ в контрольній групі – $0,42 (0,29-0,49)$ пг/мл ($p=0,03$). У хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит показники γ -ІНФ становили $15,06 (11,66-18,67)$ пг/мл, що в 36 разів були

вище показників контрольної групи ($p=0,004$). Також спостерігалось значне підвищення рівня α -ІНФ.

У хворих на дифузний токсичний зоб рівень α -ІНФ сироватки крові був у 7,4 рази вище, ніж у контрольній групі ($p=0,005$): у хворих на дифузний токсичний зоб – 9,66 (6,18-17,21) пг/мл, у контрольній групі – 1,31 (0,00-2,64) пг/мл. У хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит рівень α -ІНФ був підвищений у 5,6 разів ($p=0,004$) і склав 7,35 (0,08-12,04) пг/мл. Інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β , катаболін, лімфоцит-активуючий фактор) – важливий багатфункціональний медіатор запалення, у хворих на дифузний токсичний зоб був нижчим в 1,7 разів у порівнянні з контрольною групою ($p=0,04$) та становив 25,58 (19,50-41,45) пг/мл у хворих на дифузний токсичний зоб при 43,48 (39,25-45,54) пг/мл – в контрольній групі. Поряд з цим показник рівня ІЛ-1 β у хворих хронічний аутоімунний тиреоїдит у сироватці крові був нижчим в 3,4 рази ($p<0,001$) в порівнянні з контрольною групою до величини 12,79 (10,62-17,34) пг/мл, що було в 2 рази менше, ніж у хворих на дифузний токсичний зоб ($p<0,001$). Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) секретується Т-лімфоцитами і макрофагами, передуює іншим цитокинам при пошкодженні тканин, є одночасно про- і протизапальною цитокином. У хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози рівень ІЛ-6 також був підвищений в 1,5 рази і склав 1,45 (1,06-2,04) пг/мл у хворих хронічний аутоімунний тиреоїдит та 1,44 (0,39-2,06) пг/мл – у хворих на дифузний токсичний зоб проти 0,94 (0,32-1,60) пг/мл контрольній групі (табл.). Інтерлейкін-8 (ІЛ-8) є хемокіном, який секретується макрофагами, ендотелієм судин, епітеліальними клітинами. ІЛ-8 забезпечує хемотаксис до клітини-мішені нейтрофільних гранулоцитів, індукує фагоцитоз [7].

Так, у хворих на дифузний токсичний зоб відзначалося підвищення концентрації ІЛ-8 сироватки крові в 1,86 рази в порівнянні з контрольною групою ($p=0,036$), у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит – в 4,4 рази в порівнянні з контрольною групою ($p=0,004$).

Встановлено, що концентрація ФНП- α в плазмі крові була вищою контрольних значень показника у хворих на дифузний токсичний зоб в 5 разів ($p<0,01$), при хронічному аутоімунному тиреоїдиті – у 8 разів ($p<0,001$) відносно норми. Причому у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит концентрація ФНП- α сироватки була на 63,7% вище, ніж у пацієнтів з дифузним токсичним зобом ($p<0,05$).

Також слід зазначити, що концентрація ІЛ-1 β у хворих на дифузний токсичний зоб була нижчою в 1,7 рази в порівнянні з контрольною групою, у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит – в 3,4 рази ($p<0,001$) порівняно з контрольною групою. Що стосується концентрації решти досліджуваних цитокинів плазми крові (γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), то вона була статистично достовірно підвищена у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози, що відображало наявність аутоімунного запального процесу. Причому підвищення всіх названих цитокинів, крім α -ІНФ, було більш виражено у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит.

Висновок

Таким чином, результати дослідження свідчать про наявність високого рівня концентрації цитокинів (α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) плазми крові хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози, що є підтвердженням наявності запального процесу. Також результатами дослідження встановлено значне збільшення рівня γ -ІНФ сироватки крові хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози, даний цитокін може бути запропонованим в якості маркера активності імуннопатологічного процесу.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження ролі цитокинів в перебігу аутоімунних захворювань щитоподібної залози є актуальним науково-практичним завданням від вирішення якого в значній мірі залежить підвищення ефективності лікування, зниження відсотка рецидивів та інвалідазації осіб молодого віку.

Таблиця.

Вміст цитокинів в плазмі крові у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози Me (25%-75%)

Показник	Контрольна група n=38	Хворі на ХАІТ, n=48	Хворі на ДТЗ, n=38
γ -ІНФ, пг/мл	0,42 (0,29-0,49)	15,06(11,66-18,67) $p<0,001$	4,13 (0,35-24,68) $p=0,003$
α -ІНФ, пг/мл	1,31 (0,00-2,64)	7,35 (0,08-12,04) $p=0,004$	9,66 (6,18-17,21) $p=0,005$
ІЛ-1 β , пг/мл	43,48 (39,25-45,54)	12,79 (10,62-17,34) $p<0,001$	25,58 (19,50-41,44) $p=0,04$
ІЛ-6, пг/мл	0,94 (0,32-1,60)	1,45 (1,06-2,04) $p=0,025$	1,44 (0,39-2,06) $p=0,044$
ІЛ-8, пг/мл	17,95(16,64-35,15)	78,98 (19,89-124,30) $p=0,004$	33,45 (27,98-58,62) $p=0,036$
ФНП- α , пг/мл	1,35 (1,11-1,59)	6,63 (5,51-7,75) $p=0,001$	10,83(10,33-11,48) $p<0,001$

Примітка: p по відношенню до показників контрольної групи.

Література

1. Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 44-49.
2. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреологика: Учеб. пособие / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 816 с.
3. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н.Н. Белушкина, С.Е. Северин // Архив патологии. – 2001. – № 1. – С. 51-60.
4. Болотская Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреодитом / Л.А. Болотская, Т.П. Маркова // Иммунология. – 2002. – № 3. – С. 175-177.
5. Верхулецкий И.Е. Показания к экстренному оперативному лечению при динамической кишечной непроходимости на фоне спаечной болезни / И.Е. Верхулецкий, Е.И. Верхулецкий // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 25-29.
6. Глазнова Т.В. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазнова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 29-32.
7. Климович В.Б. О роли аутоантител против тиреоглобулина в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / В.Б. Климович // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 255-256.
8. Нагірний Я.П. Експериментальне дослідження впливу локального застосування полібіолін-куріозинової суміші на репаративний остеогенез нижньої щелепи щурів / Я.П. Нагірний // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 1. – С. 53-55.
9. Пинегин Б.В. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41-48.
10. Khan F.A. Inflammation and acute phase response / F.A. Khan, M.F. Khan // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. – 2010. – V. 1 (2). – P. 312-321.

УДК 615.27:612.017.1:616.441-006.5

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ХВОРИХ АУТОІМУННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Храброва О. П., Іоффе І. В., Глазков Е. О.

Резюме. У статті наведені результати дослідження рівня концентрації цитокинів в сироватці крові хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози. Результатами дослідження встановлено, що хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози спостерігається підвищення концентрації γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α сироватки крові та зниження концентрації ІЛ-1 β у сироватки крові у порівнянні з контрольною групою здорових донорів. Вперше встановлена залежність цитохімічних показників нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові від функціонального стану щитоподібної залози.

Ключові слова: аутоімунні захворювання, цитокини, щитоподібна залоза.

УДК 615.27:612.017.1:616.441-006.5

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИМУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Храброва Е. П., Иоффе И. В., Глазков Э. А.

Резюме. В статье приведены результаты исследования уровня концентрации цитокинов в сыворотке крови больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Результатами исследования установлено, что у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы наблюдается повышение концентрации γ -ИФН, α -ИФН, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α в сыворотке крови и снижение концентрации ИЛ-1 β в сыворотки крови по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Впервые установлена зависимость цитохимических показателей нейтрофилов периферической крови от функционального состояния щитовидной железы.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, цитокины, щитовидная железа.

UDC 615.27:612.017.1:616.441-006.5

STUDY OF CYTOKINE CONCENTRATION LEVELS IN BLOOD OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

Khrabrova E. P., Ioffe I. V., Glazkov E. A.

Abstract. Various thyroid pathologies prove to be most frequently occurring in the endocrine disorders structure. This situation is expected to continue in the years to come as the prevalence and incidence rate of thyroid disorders has been steadily increasing over the last decade. In Ukraine there are 1,17 patients with diffuse toxic goitre and 1,9 patients with chronic autoimmune thyroiditis per 1000 people. The main problem of drug therapy of diffuse toxic goitre is frequent relapses of hyperthyroidism and difficulties in diagnosing them. The relapses rate seen during the first five years after cessation of traditional treatment reaches 50-60%.

Application of new immunological methods of research allow for clarifying and reviewing the etiology and mechanisms of autoimmune thyroid diseases. In view of the above, both studies of a wide range of immunological parameters in patients with autoimmune thyroid disorders and establishing the extent of their disorders are of great theoretical and practical significance. In addition, the available data on specific immunological markers that have a prognostic character in the clinical course of autoimmune thyroid diseases are quite ambiguous. The problem of therapy of autoimmune pathology of the thyroid gland is far from being solved. This is due to resistance of these diseases to currently applied therapy and a high percentage of relapses and complications, which leads to disability

in people of working age. Treatment methods intended for curing patients with autoimmune thyroid disorders are only about correction of the functional state of the gland whereas immune pathogenic methods of correction are not used in clinical practice.

Today there is no method of treatment of patients with autoimmune thyroid diseases which would focus on correction of existing autoimmune disorders. The article describes the results of the study on the cytokines concentration in serum of patients with autoimmune thyroid diseases. The aim was to study the concentration of serum cytokines, and the cytochemical and functional properties of neutrophils in patients with chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goitre. The study was based on the data obtained from findings of the examination of immunological parameters, cytokine profile and antimicrobial neutrophils systems of 86 patients with autoimmune thyroid disorder who were receiving hospital treatment in the endocrinology department of Luhansk city hospital No. 5 and therapeutic department of the Schastie city hospital in 2009-2013.

The results of the study found that patients with autoimmune thyroid diseases had an increased concentration level of IFN- γ , α -IFN, IL-6, IL-8, TNF- α in blood serum and reduced concentration level of IL-1 β in serum compared with the control group of healthy donors. It was newly revealed that the IFN- γ level was significantly increased in blood serum of patients with autoimmune thyroid diseases. This cytokine is proposed by us as a marker for activity of an immunopathological process in the thyroid gland. In patients with diffuse toxic goitre the IFN- γ level in serum was 10 times more than that in the control group; and in patients with chronic autoimmune thyroiditis the IFN- γ level was 36 times higher than that in the control group. Also the IFN- α level was observed at a significantly higher level.

Keywords: autoimmune diseases, cytokines, thyroid.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 21.03.2016 року*