

УДК 616.441-002-097.1/3-085
DOI: 10.26435/UC.V012(39).747

Т.С. Игнатенко¹, Э.А. Майлян¹, Г.Д. Капанадзе²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И МАРКЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Это обусловлено широкой распространенностью заболевания, которая достигает 10-12% среди взрослого населения, и его последствиями [1]. Исходом заболевания является первичный гипотиреоз, который сопровождается как общей характерной симптоматикой (слабость, сонливость, увеличение веса и т.д.), так и признаками поражения отдельных органов и систем организма (перикардит, атеросклероз сосудов, гепатомегалия, аменорея, бесплодие, маточные кровотечения и т.д.). Серьезные осложнения аутоиммунного заболевания щитовидной железы (ЩЖ), одним из которых является гипотиреоидная кома, сочетаются с отсутствием эффективных подходов к этиопатогенетическому лечению АИТ. Как правило, возможности врача ограничены заместительной гормональной терапией гипотиреоза [2, 3].

Патогенез АИТ обусловлен, в первую очередь, клеточными реакциями иммунного ответа [4], в котором принимают участие ответственные за цитотоксичность Т-хелперы 1 типа (Th1) и регулирующие гуморальный ответ Th2 [5], а также синтезирующие провоспалительные цитокины Th17 и обладающие иммуносупрессивным эффектом регуляторные Т-лимфоциты (Treg) [6]. Считается, что гуморальный иммунный ответ в патогенезе АИТ играет второстепенную роль. Тем не менее, вырабатываемые почти у 100% пациентов с данной патологией антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ) обуславливают повреждение и апоптоз фолликулярных клеток щитовидной железы [7-9]. И анти-ТПО, и анти-ТГ, как полагают, способствуют развитию, прогрессированию и хронизации АИТ [10].

С целью выявления гипотиреоза и подтверждения диагноза АИТ пациенты должны быть обследованы на уровни в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов – свободного трийодтиронина (FT3) и свободно-

го тироксина (FT4), а также аутоантител к тиреоидным антигенам [10, 11]. Вышеуказанные маркеры ЩЖ прямо и косвенно отражают как степень поражения эндокринного органа, так и интенсивность аутоиммунного процесса.

Следует отметить, что имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению взаимосвязей между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, от которых зависит сила и характер иммунного и воспалительного ответа, и вышеуказанными эндокринными маркерами. А результаты их носят противоречивый характер.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать корреляционные связи уровней фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) -1 β , -4, -6, -8, -10, -17A, лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL), остеопротегерина (OPG) с маркерами ЩЖ (FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО и анти-ТГ) у женщин с АИТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При выполнении работы было обследовано 147 женщин с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом, возраст которых составил 31-47 лет. На этапе отбора в исследование исключали женщин с аутоиммунной, эндокринной патологией; наличием хронических заболеваний печени, почек, гематологических, онкологических и психических заболеваний; метаболических расстройств; хронических воспалительных заболеваний; а также указывающих на прием иммуносупрессивных и гормональных средств.

Содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, RANKL, OPG, FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО и анти-ТГ определяли в сыворотке венозной крови, отобранной натощак в утренние

часы. Использовали иммуноферментные тест-системы производства «Алкор-Био» и «Вектор-Бест» (РФ), «eBiosciences» (США), «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2021). При анализе характера распределения исследуемых показателей установили, что в большинстве случаев он отличался от нормального. В связи с этим направленность и силу связи между показателями определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлены диаграммы рассеяния статистически достоверной ($p < 0,05$) ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови FT3 и показателями цитокинов, аутоантител. Полученные результаты сви-

детельствуют о наличии отрицательной связи уровней FT3 с концентрациями ИЛ-6 ($r_s = -0,375$; $p < 0,0001$) и ИЛ-8 ($r_s = -0,202$; $p = 0,0140$). С системной продукцией других цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17A, RANKL, OPG) вышеуказанный гормон щитовидной железы ассоциаций не обнаружил ($p > 0,05$). Анализ связи концентраций FT3 с уровнями антител к тиреоидным антигенам показал наличие обратной корреляции значений гормона с титром как анти-ТПО ($r_s = -0,238$; $p = 0,0037$), так и анти-ТГ ($r_s = -0,217$; $p = 0,0084$).

Аналогичным образом (рис. 2.), мы обнаружили отрицательную связь содержания в сыворотке крови FT4 с продукцией ИЛ-6 ($r_s = -0,345$; $p < 0,0001$) и ИЛ-8 ($r_s = -0,229$; $p = 0,0053$). Как и уровень FT3, концентрация FT4 обратно коррелировала с антитиреоидными антителами. Так, показатели ранговой корреляции Спирмена значений тироксина свободного с показателями анти-ТПО и анти-ТГ составили соответственно $-0,289$ ($p = 0,0004$) и $-0,246$ ($p = 0,0027$).

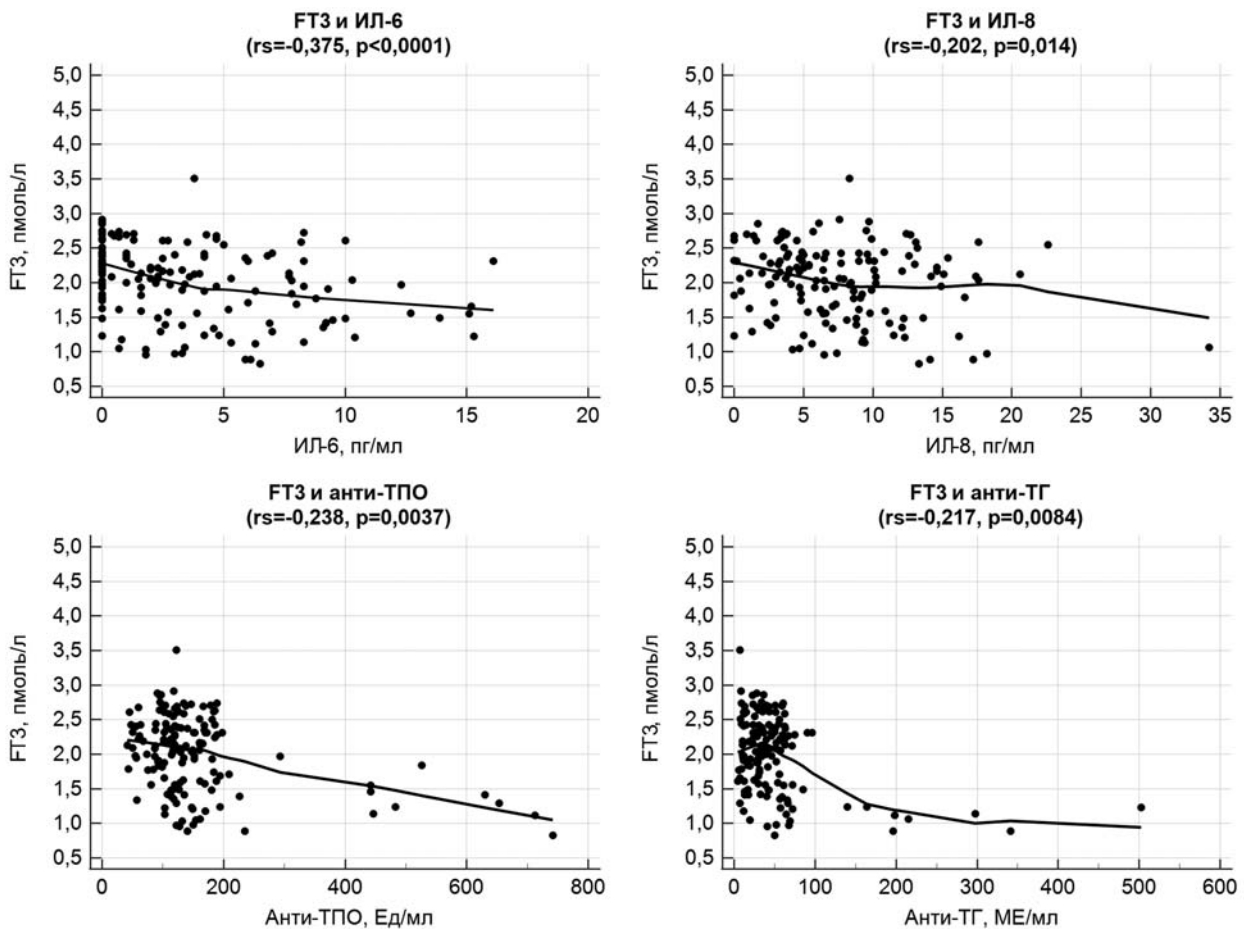


Рис. 1. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием FT3 и уровнями отдельных цитокинов и антитиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом. Примечание: показаны графики со значениями коэффициентов корреляции, статистически отличными от 0 ($p < 0,05$).

В свою очередь, значения ТТГ показали (рис. 3.) прямые корреляционные связи как с уровнями ИЛ-6 ($r_s=0,348$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($r_s=0,163$; $p=0,049$), так и с содержанием ИЛ-1 β ($r_s=0,173$; $p=0,0361$). Концентрации ТТГ также характеризовались наличием достоверных корреляционных связей с аутоантителами, которые имели прямую направленность и для анти-ТПО ($r_s=0,341$; $p<0,0001$) и для анти-ТГ ($r_s=0,279$; $p=0,0006$).

Следует также отметить, что мы обнаружили выраженную ($p<0,0001$) прямую корреляцию уровней FT3 и FT4 между собой ($r_s=0,818$) и обратную их связь с концентрациями ТТГ ($r_s=-0,891$ и $r_s=-0,859$ соответственно). Уровни аутоантител, в свою очередь, характеризовались положительной корреляцией друг с другом ($r_s=0,206$; $p=0,0122$). Кроме того, значения и анти-ТПО, и анти-ТГ положительно коррелировали с концентрацией ИЛ-1 β ($r_s=0,176$; $p=0,0328$ и $r_s=0,199$; $p=0,0154$ соответственно).

Таким образом, в выполненной работе показана корреляция между тремя основными характеристиками АИТ – выраженностью аутоиммунного ответа, определяемой по продукции аутоантител к тиреоидным антигенам, степенью гипотиреоза и воспалительного процесса. Установлены обратные корреляции уровней FT3 и FT4 с показателями ИЛ-6 и ИЛ-8 и прямые связи значений ТТГ с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β ($p<0,0001$ - $p<0,05$). Кроме того, титры анти-ТПО и анти-ТГ отрицательно коррелировали с продукцией FT3 и FT4, а также прямо – с ТТГ ($p<0,0001$ - $p<0,01$). Необходимо отметить, что уровни аутоантител характеризовались положительной корреляцией с концентрациями в сыворотке крови ИЛ-1 β ($p<0,05$).

Обнаруженная нами связь провоспалительных цитокинов с выраженностью гипотиреоза можно объяснить тем, что интенсивный аутоиммунный процесс в ЩЖ, сопровождающийся воспалением и повышенным синтезом цитокинов, характеризуется гибелью тироцитов, сни-

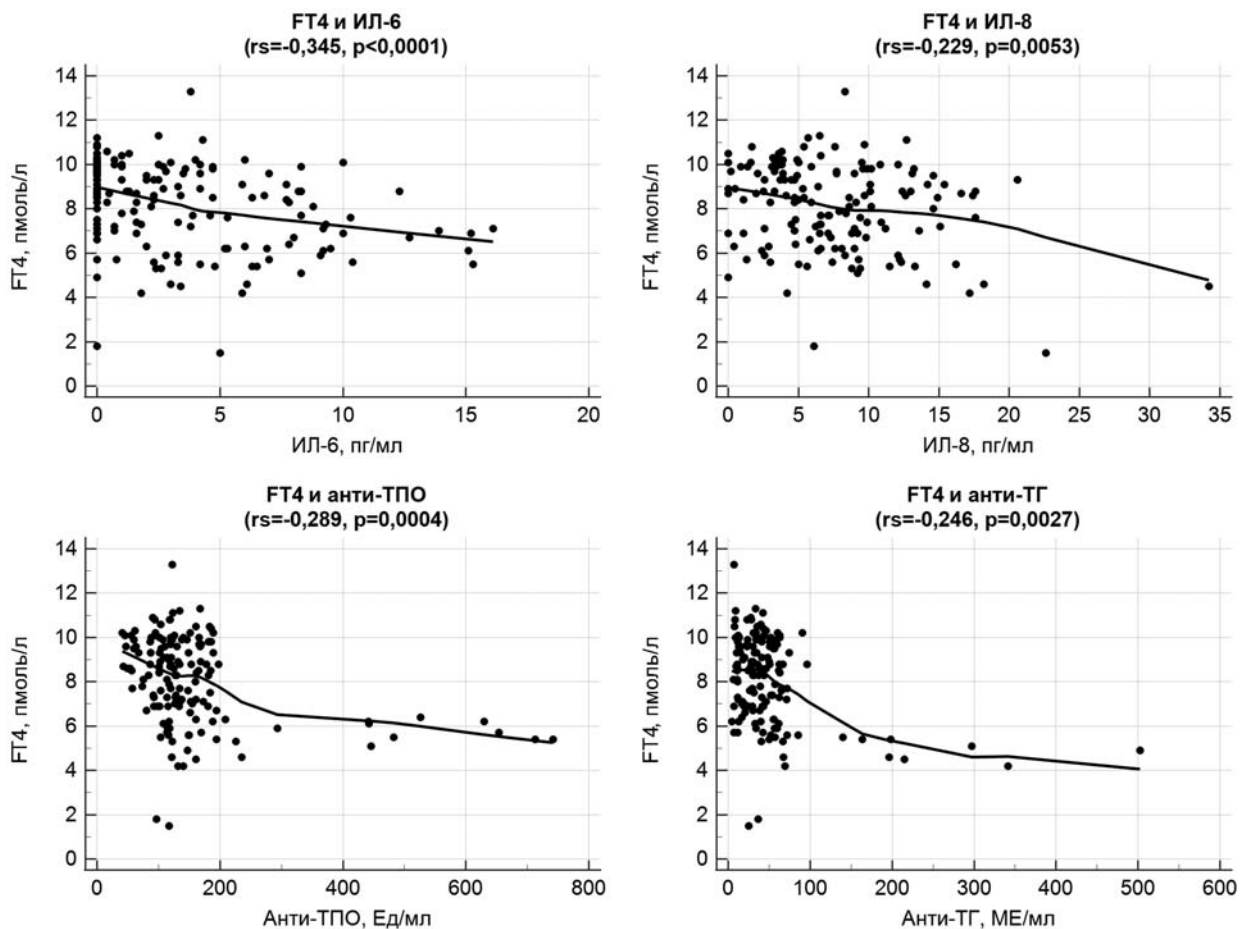


Рис. 2. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием FT4 и уровнями отдельных цитокинов и анти тиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом. Примечание: показаны графики со значениями коэффициентов корреляции, статистически отличными от 0 ($p<0,05$).

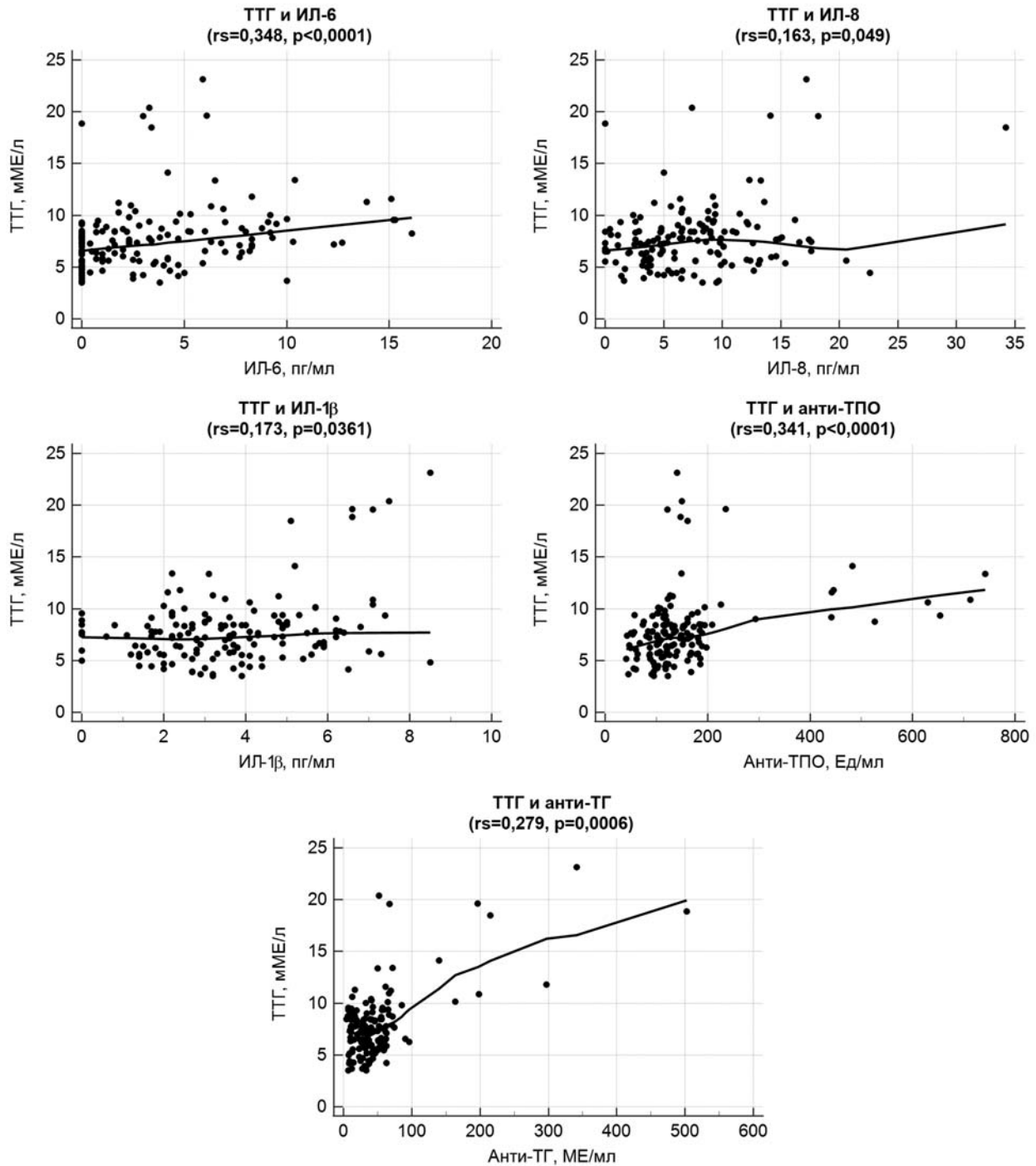


Рис. 3. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием ТТГ и уровнями отдельных цитокинов и антиреолоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом. Примечание: показаны графики со значениями коэффициентов корреляции, статистически отличными от 0 ($p<0,05$).

жением секреции гормонов ЩЖ и повышенной – ТТГ. Полученные нами результаты согласуются с данными отдельных авторов, указывающих на избыточный синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 при АИТ и гипотиреозе [12, 13]. Кроме того, в работе Здор В.В. [12] указывается на рост концентраций ИЛ-1 β и ИЛ-6 пропорционально увели-

чению степени тяжести клинично-лабораторных проявлений гипотиреоза. В то же время, авторы исследования, в отличие от нас, зарегистрировали отрицательную корреляцию уровней ТТГ и ИЛ-8 до начала заместительной терапии.

Выявленная нами положительная корреляция уровня аутоантител с концентрацией ИЛ-1 β

может быть объяснена тем, что продукция антитиреоидных антител потенцируется гибелью клеток ЩЖ [10], а степень разрушения тиреоцитов зависит от активности клеточного иммунного ответа и интенсивности выработки иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании 147 женщин в возрасте 31-47 лет, имеющих АИТ и гипотиреоз, установлена достоверная ($p < 0,05$) обратная корреля-

ция уровней FT3 и FT4 с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8, анти-ТПО, анти-ТГ и прямая – значений ТТГ с показателями ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и антитиреоидных антител. Уровни антител анти-ТПО и анти-ТГ характеризуются положительной корреляцией друг с другом ($p < 0,05$) и с концентрациями ИЛ-1 β ($p < 0,05$). Полученные данные целесообразно учитывать при мониторинге больных с АИТ в динамике лечения и оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Т.С. Игнатенко¹, Э.А. Майлян¹, Г.Д. Капанадзе²

¹ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЕЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И МАРКЕРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Аутоиммунный тиреоидит представляет собой актуальную медико-социальную проблему в связи с широкой распространенностью, исходом в первичный гипотиреоз, отсутствием эффективных подходов к этиопатогенетическому лечению. К настоящему времени имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению взаимосвязей продукции про- и противовоспалительных цитокинов с эндокринными маркерами (тиреоидные гормоны и аутоантитела). Причем, результаты их носят противоречивый характер.

Цель работы – исследование корреляционных связей маркеров щитовидной железы с уровнями отдельных цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

Обследовано 147 женщин 31-47 лет с впервые выявленным аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. В сыворотке крови определяли уровни ряда про- и противовоспалительных цитокинов, гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона и антитиреоидных антител.

Установлена корреляция между тремя основными характеристиками аутоиммунного тиреоидита – выраженностью аутоиммунного ответа, определяемой по продукции аутоантител к тиреоидным антигенам, степени гипотиреоза и воспалительного процесса. Так, установлены обратные корреляции уровней трийодтиронина и тироксина с показателями интерлейкина-6 и интерлейкина-8 и прямые связи значений тиреотропного гормона с концентрациями интерлейкинов-6, -8, -1 β ($p < 0,05$). Кроме того, титры антитиреоидных антител отрицательно коррелировали с продукцией трийодтиронина и тироксина, а также прямо – с продукцией тиреотропного гормона ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что уровни аутоантител характеризовались положительной корреляцией с концентрацией в сыворотке крови интерлейкина-1 β ($p < 0,05$).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, цитокины, трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину, корреляция.

T.S. Ignatenko¹, E.A. Maylyan¹, G.D. Kapanadze²

¹ SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

² SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk

CORRELATION OF THE LEVELS OF INDIVIDUAL CYTOKINES AND THYROID MARKERS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Autoimmune thyroiditis is an urgent medical and social problem due to its widespread prevalence, outcome in primary hypothyroidism, and the lack of effective approaches to etiopathogenetic treatment. Modern data on the relationship between the production of pro- and anti-inflammatory cytokines, which determine the strength and nature of the immune and inflammatory response, and the above thyroid markers, characterizing thyroid function, in the available literature are presented by iso-

lated works.

The aim of the work was to study the correlations between the levels of certain cytokines, markers of bone metabolism, and thyroid markers in women with autoimmune thyroiditis.

147 women aged 31-47 with newly diagnosed autoimmune thyroiditis and hypothyroidism were examined. The control group included 63 conditionally healthy women of the same age without thyroid pathology. In the

blood serum, the levels of a number of pro- and anti-inflammatory cytokines, markers of bone metabolism, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone, and anti-thyroid antibodies were determined.

A correlation has been shown between the three main characteristics of autoimmune thyroiditis – the severity of the autoimmune response, determined by the production of autoantibodies to thyroid antigens, the degree of hypothyroidism and the inflammatory process. Thus, inverse correlations of the levels of triiodothyronine and thyroxine with the indices of interleukin-6 and interleukin-8 and direct connections of the values of thyroid-stimulating hormone with the concentrations of in-

terleukins-6, -8, -1 β ($p < 0,05$) were established. In addition, titers of antithyroid antibodies negatively correlated with the production of triiodothyronine and thyroxine, and also directly with the production of thyroid-stimulating hormone ($p < 0,01$). It should be noted that the levels of autoantibodies were characterized by a positive correlation with the serum concentration of interleukin-1 β ($p < 0,05$).

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, cytokines, triiodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, correlation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wiersinga W.M. Hashimoto's Thyroiditis. In: Vitti P, Hegedüs L. (eds) *Thyroid Diseases*. Endocrinology. Springer, Cham.; 2018. 205-247. doi: 10.1007/978-3-319-45013-1_7.
2. Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Кручинин Е.В. и соавт. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (литературный обзор). *Кардиология*. 2019; 07 (175): 110-113. doi: 10.25694/URMJ.2019.07.25.
3. Lee S.A., Stetten N.E., Anton S.D. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis. *Health Prim Car*. 2018; 2 (4): 1-5. doi: 10.15761/HPC.1000141.
4. Santaguida M.G., Gatto I., Mangino G. et al. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2017; 184: 42-47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.012.
5. Ramos-Leví A.M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63 (8): 421-429. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003.
6. Wang C., Mu Z., Chen Y. et al. Study on Th17/Treg Cells and Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis with Different Iodine Nutrition Status. *Science Journal of Public Health*. 2021; 9 (1): 12-22. doi: 10.11648/j.sjph.20210901.12.
7. Anaya J.M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levy R.A., Cervera R. (eds.) *Autoimmunity from bench to bedside*. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013. 856.
8. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol*. 2017; 8: 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
9. Ates I., Arikan M.F., Altay M. et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch Physiol Biochem*. 2018; 124 (4): 351-356. doi: 10.1080/13813455.2017.1408660.
10. Esfandiari N.H., Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (3): 631-648. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.002.
11. Soh S.B., Aw T.C. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med*. 2019; 39 (1): 3-14. doi:10.3343/alm.2019.39.1.3.
12. Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017; 13 (2): 45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56.
13. Tayde P.S., Bhagwat N.M., Sharma P. et al. Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017; 21 (6): 886-892. doi: 10.4103/ijem.IJEM_265_17.

REFERENCES

1. Wiersinga W.M. Hashimoto's Thyroiditis. In: Vitti P, Hegedüs L. (eds) *Thyroid Diseases*. Endocrinology. Springer, Cham.; 2018. 205-247. doi: 10.1007/978-3-319-45013-1_7.
2. Boldyreva Yu.V., Lebedev I.A., Kruchinin E.V. i soavt. Edinyi podkhod k vedeniyu patsientov s autoimmunnym tireoiditom (literaturnyi obzor) [A unified approach to patient management with autoimmune tyroiditis (literature review)]. *Kardiologiya*. 2019; 07 (175): 110-113. doi: 10.25694/URMJ.2019.07.25. (in Russian).
3. Lee S.A., Stetten N.E., Anton S.D. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis. *Health Prim Car*. 2018; 2 (4): 1-5. doi: 10.15761/HPC.1000141.
4. Santaguida M.G., Gatto I., Mangino G. et al. BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2017; 184: 42-47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.012.
5. Ramos-Leví A.M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63 (8): 421-429. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003.
6. Wang C., Mu Z., Chen Y. et al. Study on Th17/Treg Cells and Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis with Different Iodine Nutrition Status. *Science Journal of Public Health*. 2021; 9 (1): 12-22. doi: 10.11648/j.sjph.20210901.12.
7. Anaya J.M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levy R.A., Cervera R. (eds.) *Autoimmunity from bench to bedside*. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013. 856.
8. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol*. 2017; 8: 521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521.
9. Ates I., Arikan M.F., Altay M. et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch Physiol Biochem*. 2018; 124 (4): 351-356. doi: 10.1080/13813455.2017.1408660.
10. Esfandiari N.H., Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (3): 631-648. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.002.
11. Soh S.B., Aw T.C. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med*. 2019; 39 (1): 3-14. doi:10.3343/alm.2019.39.1.3.
12. Zdor V.V. Vzaimosvyaz' gormonal'noi i tsitokinovoi regulatsii pri autoimmunnom tireoidite [Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2017; 13 (2): 45-56. doi: 10.14341/ket2017245-56.
13. Tayde P.S., Bhagwat N.M., Sharma P. et al. Hypothyroidism and Depression: Are Cytokines the Link? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017; 21 (6): 886-892. doi: 10.4103/ijem.IJEM_265_17.