

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, ТИРЕОИДНЫХ АУТОАНТИТЕЛ И ИХ ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

В.В. Лазанович, Е.В. Маркелова

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава»;
Краевой центр диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток

В исследовании установлено, что изменения в содержании Th1 и Th2 маркерных цитокинов при болезни Грейвса носят динамический характер, который имеет прямую корреляционную зависимость не только от степени тяжести аутоиммунного тиреотоксикоза, но и от применяемого способа лечения, длительности терапии тиамазолом. В дебюте аутоиммунного тиреотоксикоза отмечаются наибольшие значения как провоспалительных (ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН- γ), так и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, которые достоверно снижаются на фоне терапии тиамазолом за исключением случаев тяжелого течения заболевания. Резекция щитовидной железы также не приводит к иммунологической ремиссии заболевания, что подтверждается сохранением высоких значений сывороточного уровня ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10 и антител к рецептору ТТГ в группе тяжелого течения БГ. Прогностически неблагоприятными факторами рецидива заболевания являются высокие сывороточные уровни антител к рецептору ТТГ, ИЛ-1 α и ИФН- γ в предоперационном периоде.

Cytokine Status, Thyroid Autoantibodies and Their Dynamic Changes During the Treatment of Graves' Disease

V.V. Lazanovich, E.V. Markelova

Vladivostok State Medical University

It has been found during the research that the changes of Th1 and Th2 marker cytokine content in Graves Disease are dynamic and are directly correlated not only with the severity of autoimmune thyrotoxicosis, but also with the method of treatment used and duration of Thiamazole therapy. The beginning of autoimmune thyrotoxicosis shows the largest amounts of both pro-inflammatory (IL-1 α , IL-8, IFN- γ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines which are significantly reduced during Thiamazole therapy, with the exception of the cases of severe disease course. Thyroid resection does not result in immunologic remission either, which is confirmed by persisting high serum levels of IL-1 α , IL-8, IFN- γ , IL-10 and TSH antibodies in the severe GBD group. Among the unfavorable prognostic factors for recurrent disease are high serum levels of TSH antibodies, IL-1 α and IFN- γ during pre-surgery period.

Введение

Болезнь Грейвса (БГ) — наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), развивающееся у генетически предрасположенных лиц, сопровождающееся синдромом тиреотоксикоза и характеризующееся наличием различных маркеров аутоиммунного процесса [4, 5, 13, 14]. В настоящее время существует 3 основных способа лечения БГ: медикаментозная терапия с использованием производных тиомочевины (тиамазола, мерказолила, пропилтиоурацила), резекция ЩЖ и лечение радиоактивным йодом. В нашей стране около 40% больных БГ подвергаются оперативному вмешательству, так как консервативная терапия сопряжена с риском рецидива заболевания — до 63% случаев [7], особенно в случае тяжелого течения БГ [8]. Однако довольно часто (до 40% случаев) и после хи-

рургического лечения БГ, если не выполняется тиреоидэктомия, возникает рецидив заболевания [1, 4, 9, 15]. Поэтому важным направлением является поиск прогностических факторов, позволяющих предупредить возможный рецидив заболевания и, следовательно, выбрать наиболее оптимальный способ лечения БГ для конкретного больного уже в дебюте заболевания.

Одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе отводится системе цитокинов [6, 12]. Участие цитокинов в аутоиммунных реакциях несомненно, так как презентация антигена АПК, функция Т- и В-лимфоцитов обязательно сопровождаются продукцией различных цитокинов, определенным образом влияющих на окружение — клетки-мишени [2, 3, 10, 14, 16, 17]. Однако роль и место цитокинов в развитии аутоиммунной пато-

Таблица 1. Распределение пациентов с БГ по методу лечения

Способы лечения	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	3-я группа, n (%)
Терапия препаратами группы тионамидов	9 (90%)	30 (53,57%)	23 (34,33 %)
Хирургическое лечение	1 (10%)	26 (46,43 %)	44 (65,67 %)

логии ЩЖ полностью невыяснены [6, 11, 13, 17]. Возможность прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения привлекли наше внимание к данной проблеме.

Материал и методы

В соответствии с поставленными в работе задачами в исследование были включены 133 больных с БГ разной степени тяжести. Контрольную группу составили 50 практически здоровых доноров аналогичного возраста и без признаков тиреоидной патологии. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины БГ и подтверждался на основании гормонального, иммунологического или радиоизотопного методов обследования. Всем пациентам, находившимся под наблюдением, проводился мониторинг клинко-биохимических показателей: исходно, через 1, 3 мес и далее, в динамике, каждые 3 мес терапии. Определение сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), св.Т3, Т4 методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы F. Hoffmann-La Roche (Швейцария) на аппарате EIA II Cobas Core (P/y № 94/283). Определение ИЛ-1 α , ИФН- γ , ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА с помощью диагностических наборов R&D Diagnostics Inc. (США) (чувствительность метода — 1 пг/мл). Принцип метода состоит в использовании полистироловых планшет, на которые адсорбированы специфические антитела к цитокинам. Определение содержания аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (pТТГ) радиоиммунным методом конкурентного связывания меченного ТТГ с помощью диагностических наборов TR-AB фирмы Cis bio International (Франция). Определение содержания антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреоидной пероксидазе (ТПО) методом твердофазного микроиммуноферментного анализа. Данные показатели оценивались в указанной последовательности и после оперативного лечения. Наблюдение за больными на фоне консервативного лечения препаратами группы тионамидов продолжалось в течение 2 лет, после оперативного лечения — до одного года наблюдения.

Определение размеров, объема и структуры ЩЖ проведено на основании ультразвукового исследования на аппарате Aloka 2000 с использованием линейного датчика с частотой 7,5–10 МГц.

На основании данных анамнеза, степени выраженности клинических симптомов и по уровню тиреоидных гормонов, непосредственно коррелирующих с напряженностью аутоиммунного процесса [4, 14], все пациенты были разделены на 3 основные группы по степени тяжести аутоиммунного тиреотоксикоза. В группе легкого течения (**1-я группа**) было 10 человек (7,5% от общего числа пациентов), группа средней степени тяжести (**2-я группа**) — 56 человек (42,1%) и группа тяжелого течения (**3-я группа**) — 67 человек (50,4%).

Женщины составили 84,2% (112 человек), мужчины — 15,8% (21 человек). Возраст больных колебался в пределах от 18 до 65 лет, средний возраст — $42,9 \pm 1,1$ года. Пациенты всех групп получали лечение антитиреоидными препаратами группы тиомочевина (тиамазол) в дозах от 20 до 60 мг в сутки в зависимости от тяжести тиреотоксикоза. Длительность их приема была от 6 до 12 мес, если тиреостатическая терапия была этапом подготовки к оперативному вмешательству, от 18 до 24 мес — в случае отсутствия показаний к радикальным методам лечения БГ. При больших размерах зоба, рецидиве тиреотоксикоза после ранее проведенного лечения, а также при возникновении у больных лейкопении на фоне терапии тионамидами пациентам проводилась субтотальная субфасциальная резекция ЩЖ. Рецидив аутоиммунного тиреотоксикоза после хирургического лечения БГ зафиксирован в 21,7% случаев. Среди пациентов с рецидивом преобладали больные с тяжелым течением БГ (80%) — в основном, это были женщины (80 %). Данные распределения пациентов в зависимости от способа лечения БГ отражены в табл. 1.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программы Statistica 6.0. for Windows. Уровень значимости различий при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Наличие связей и силу между исследуемыми величинами изучали с применением коэффициента корреляции Пирсона (r). Значимость отличия относительных показателей оценивалась по точному критерию Фишера (F-критерий).

Результаты

В дебюте БГ отмечалось значительное по сравнению со здоровыми людьми повышение сывороточных уровней как провоспалительных (ИЛ-1 α , ИЛ-8,

Таблица 2. Показатели уровня сывороточных цитокинов здоровых людей и у больных БГ

Показатели, М ± m, пг/мл	Контингент	
	здоровые n = 50	больные БГ n = 133
ИЛ-1α	0,56 ± 0,04	19,153 ± 5,41*
ИФН-γ	12,74 ± 1,51	37,48 ± 11,39*
ИЛ-8	14,14 ± 2,43	139,69 ± 21,91**
ИЛ-10	13,86 ± 0,70	65,85 ± 14,38**

Примечание. *Статистическая значимость различий между показателями больных БГ и здоровых людей ($p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента). ** $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

ИФН-γ), так и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов (табл. 2). Было установлено, что уровни ИЛ-1α, ИФН-γ, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови имели достоверные отличия не только между здоровыми и больными БГ, но и между группами больных в зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза (табл. 3).

Несбалансированная гиперцитокинемия характеризовалась в дебюте БГ умеренно выраженным дисбалансом в сторону Th1 маркерных цитокинов. Нарастание уровня цитокинов было прямо пропорционально степени тяжести тиреотоксикоза. В дальнейшем, на фоне терапии тиамазолом, гиперпродукция цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-8, ИФН-γ и ИЛ-10) клетками снижалась и регистрировалась лишь у пациентов, страдающих тяжелым тиреотоксикозом (табл. 4).

ИЛ-1 — лимфоцитактивирующий фактор, эндогенный пироген, эндогенный медиатор лейкоцитов, имеет 2 формы: ИЛ-1α и ИЛ-1β, входит в группу провоспалительных цитокинов и проявляет свои биологические свойства активацией Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, усилением клеточной адгезии и пролиферативной активности, реакциями острой фазы и лихорадочными состояниями [5, 6]. Оценивая уровень сывороточного ИЛ-1α у больных БГ (табл. 2), выявлено его увеличение в десятки раз по сравнению с показателями у здоровых людей ($19,15 \pm 5,41$ пг/мл против $0,56 \pm 0,04$ пг/мл; $p < 0,01$). При этом необходимо отметить, что достоверно более высокий уровень (в 2,5 раза) цитокина наблюдался у лиц мужского пола ($60,80 \pm 5,22$ пг/мл против $23,89 \pm 8,01$ пг/мл; $p < 0,001$), который медленнее снижался на фоне консервативного лечения и на всех этапах исследования был выше аналогичных показателей у лиц женского пола (табл. 3).

До операции у мужчин сывороточный уровень ИЛ-1α превышал аналогичный показатель у женщин более чем в 2 раза ($82,27 \pm 4,56$ пг/мл против $34,87 \pm 10,42$ пг/мл; $p < 0,001$); после резекции ЩЖ

значительно больше — в 10 раз ($61,68 \pm 6,49$ пг/мл против $6,12 \pm 2,26$ пг/мл; $p < 0,001$). Данное обстоятельство свидетельствует о том, что после оперативного лечения у лиц женского пола сывороточный уровень ИЛ-1α снижается более выражено, а также о наличии более существенных нарушений в системе иммунорегуляции у мужчин при БГ, так как достоверных отличий в объеме ЩЖ у лиц разного пола до и после операции нами обнаружено не было. Это хорошо согласуется с известной закономерностью о меньшей вероятности ремиссии БГ на фоне консервативной терапии у мужчин.

При рассмотрении эффективности оперативного лечения в зависимости от клинических особенностей заболевания выявлено, что резекция ЩЖ не нормализует исходно повышенный уровень ИЛ-1α в группе тяжелого течения БГ ($43,43 \pm 7,19$ пг/мл и $17,09 \pm 6,16$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$), а следовательно, не приводит в этом случае к иммунологической ремиссии заболевания. Однако следует отметить, что повышение уровня цитокина после операции зафиксировано только в случаях сохранения тиреоидного остатка, что дополнительно подтверждает необходимость выполнения тиреоидэктомии у пациентов с БГ [5, 8].

Было установлено, что при уровне цитокина перед оперативным лечением, независимо от степени тяжести заболевания и пола, более 79 пг/мл относительный риск рецидива тиреотоксикоза согласно критерию Пирсона — Фишера значительно повышен — $17,11$ ($p < 0,01$).

Выявлены взаимосвязи между уровнем сывороточных цитокинов и тиреоидных аутоантител (антитела к рТТГ, тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе). В частности, обнаружена прямая корреляционная зависимость между сывороточным уровнем ИЛ-1α и уровнем антирецепторных антител рТТГ ($85,42 \pm 19,28$ МЕд/мл и $7,59 \pm 1,67$ МЕд/мл; $p < 0,001$), которая была наиболее выражена в дебюте заболевания в группе тяжелого течения БГ ($p < 0,01$; $rI = 0,35$; $rII = 0,36$; $rIII = 0,44$).

ИЛ-8 — нейтрофилактивирующий белок-1, фактор активации нейтрофилов, ингибитор адгезии лейкоцитов, хемотаксический белок гранулоцитов, относится к группе СХС-хемокинов и влияет на хемотаксис всех мигрирующих иммунных клеток, активирует нейтрофилы, регулирует синтез IgE В-клетками, способствует ангиогенезу и ингибирует выброс гистамина базофилами [5, 6]. Наибольшие значения сывороточного уровня ИЛ-8 регистрировались у пациентов с БГ в дебюте заболевания, было выявлено его увеличение практически в 10 раз по сравнению с показателями у здоровых людей ($139,69 \pm 21,91$ пг/мл и $14,14 \pm 2,43$ пг/мл; $p < 0,001$).

Таблица 3. Динамика сывороточных цитокинов у больных БГ в зависимости от пола

Показатели, пг/мл	Группы по полу	Этапы исследования		
		исходно, до начала лечения М ± m	через 3 мес лечения тиамидами М ± m	через 6 мес лечения тиамидами М ± m
ИЛ-1α	Ж	23,89 ± 8,01	8,15 ± 1,95	5,72 ± 2,52
	М	60,80 ± 5,22 ***	29,49 ± 3,17***	9,05 ± 1,79
ИФН-γ	Ж	48,36 ± 8,87	10,71 ± 2,23	10,19 ± 2,18
	М	152,35 ± 9,55 ***	63,40 ± 5,64 ***	52,56 ± 7,65 ***
ИЛ-8	Ж	216,98 ± 23,17	96,68 ± 13,26	37,41 ± 6,61
	М	199,01 ± 5,15	88,67 ± 2,76	55,75 ± 2,97 *
ИЛ-10	Ж	60,26 ± 10,95	49,72 ± 9,36	27,81 ± 5,52
	М	217,99 ± 5,64 ***	99,14 ± 9,64 **	20,08 ± 2,15

Примечание: *Статистическая значимость различий у больных БГ в зависимости от пола ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). ** $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента. *** $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

Таблица 4. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных с различной тяжестью БГ

Показатели, пг/мл	Группы больных	Этапы исследования		
		исходно, до начала лечения М ± m	через 3 мес лечения тиамидами М ± m	через 6 мес лечения тиамидами М ± m
ИЛ-1α	1-я	0,79 ± 0,05 ***	0,055 ± 0,002 **	0,04 ± 0,004 ***
	2-я	33,97 ± 6,58	20,65 ± 2,82	0,80 ± 0,09 ***
	3-я	43,43 ± 7,19	15,08 ± 6,50	10,39 ± 2,17
ИФН-γ	1-я	7,13 ± 0,36***	0,32 ± 0,01***	0,031 ± 0,01***
	2-я	13,92 ± 0,99	7,59 ± 0,73*	1,54 ± 0,35 **
	3-я	147,24 ± 12,01	20,07 ± 6,13	12,27 ± 1,86
ИЛ-8	1-я	206,15 ± 52,94 *	49,44 ± 6,55	37,10 ± 1,41 *
	2-я	87,64 ± 9,28 **	38,77 ± 3,51*	17,52 ± 1,29 **
	3-я	298,83 ± 31,66	88,31 ± 22,52	74,57 ± 15,65
ИЛ-10	1-я	4,11 ± 0,71**	0,59 ± 0,06 ***	0,013 ± 0,001 ***
	2-я	49,24 ± 6,50 *	34,10 ± 5,30 *	10,73 ± 1,93 **
	3-я	117,75 ± 15,33	68,33 ± 12,90	58,77 ± 9,31

Примечание: *Статистическая значимость различий у больных БГ в зависимости от тяжести течения тиреотоксикоза в группах ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). ** $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента. *** $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

Наиболее высокий уровень ИЛ-8 в дебюте заболевания наблюдался в группе тяжелого течения БГ (табл. 4), и он прямо коррелировал с уровнем св. ТЗ (fТЗ).

Содержание данного цитокина в сыворотке крови пациентов с БГ прогрессивно снижалось на фоне терапии тиамазолом, однако оставалось повышенным через полгода консервативного лечения в группе тяжелого течения заболевания ($74,57 \pm 15,65$ пг/мл; $pI-III < 0,01$; $pII-III < 0,05$).

Исходно более высокий уровень ИЛ-8 у женщин снижался на фоне терапии тиамазолом значительно эффективнее, чем у мужчин ($199,01 \pm 5,15$ пг/мл и $55,75 \pm 2,97$ пг/мл — у мужчин; $216,98 \pm 23,17$ пг/мл

и $37,41 \pm 6,61$ пг/мл — у женщин). Данная тенденция сохранялась и на фоне оперативного лечения БГ: исходно более низкий уровень цитокина у мужчин ($170,16 \pm 7,09$ пг/мл против $282,19 \pm 36,08$ пг/мл; $p < 0,01$) уменьшился после операции менее существенно, чем более высокий уровень ИЛ-8 у женщин (в 2,5 и 6 раз соответственно).

В группах среднетяжелого и тяжелого течения БГ сывороточный уровень ИЛ-8, несмотря на значительное снижение (в 1,5 и 6,7 раза соответственно) после операции, оставался существенно выше аналогичных показателей у здоровых лиц и пациентов из группы легкого течения БГ ($p < 0,001$), что свидетельствует об отсутствии полной иммунологической

Таблица 5. Динамика уровня антител к рТТГ в группах больных БГ разной степени тяжести в зависимости от пола пациентов до и после оперативного лечения

Показатель, пг/мл	Пол пациентов	Группы пациентов	Этапы исследования	
			исходно, до оперативного лечения М ± m	через 3 мес после оперативного лечения М ± m
Антитела к рТТГ	Ж	1-я	17,20 ± 0,00***	0,1 ± 0,00***
		2-я	56,03 ± 12,19**	17,48 ± 1,92* #
		3-я	139,13 ± 21,54	31,13 ± 7,42 #
	М	1-я	86,51 ± 8,27* #	8,17 ± 1,26***
		3-я	187,38 ± 19,57 #	65,70 ± 17,87

Примечание. * Статистическая значимость различий уровня антител к рТТГ у больных БГ в зависимости от тяжести течения БГ ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). ** $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента. *** $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

Статистическая значимость различий уровня антител к рТТГ у больных БГ в зависимости от пола ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). ## $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

Таблица 6. Динамика уровня сывороточного ИФН-γ при БГ до и после оперативного лечения в группах

Показатель, пг/мл	Группы больных	Этапы исследования	
		исходно, до оперативного лечения М ± m	через 3 мес после оперативного лечения М ± m
ИФН-γ	общий уровень	84,68 ± 23,80	19,28 ± 9,82 *
	1-я	1,87 ± 0,00	0,01 ± 0,00
	2-я	21,41 ± 1,88	9,35 ± 1,12
	3-я	123,05 ± 22,08	22,46 ± 9,72

Примечание. *Статистическая значимость различий в уровне цитокина у больных БГ до и после оперативного лечения ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента).

ремиссии заболевания в группах с более тяжелым течением тиреотоксикоза после операции. Оценивая относительный риск рецидива тиреотоксикоза после операции, удалось установить, что при уровне ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с БГ более 113 пг/мл он составляет согласно точному критерию Фишера 2,9 ($p < 0,01$). Это подтверждает предикторную роль ИЛ-8 в развитии различных исходов БГ.

При анализе корреляционных связей сывороточного уровня ИЛ-8 и антител к рецептору ТТГ (табл. 5) обнаружено, что в дебюте заболевания между данными показателями имела место прямая корреляционная зависимость, которая прослеживалась независимо от тяжести течения заболевания, но была более выражена в группах легкого течения и средней степени тяжести БГ ($r_{I-II} < 0,01$; $r_I = 0,71$; $r_{II} = 0,42$; $r_{III} = 0,35$).

ИФН-γ – Т-клеточный интерферон, иммунный интерферон 2-го типа, является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцируется активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами (НК) и влияет на активацию, рост и дифференцировку Т-, В-клеток, макрофагов, НК, эндотелиальных клеток [5, 6]. В нашем исследовании получены

убедительные данные, свидетельствующие о значительном повышении уровня ИФН-γ в сыворотке крови больных с аутоиммунным тиреотоксикозом в дебюте заболевания ($37,48 \pm 11,39$ пг/мл против $12,74 \pm 1,51$ пг/мл у здоровых лиц; $p < 0,01$). При этом сывороточный уровень цитокина коррелировал с тяжестью течения заболевания и уровнем тиреоидных гормонов (табл. 6). Так, между показателями fТ3 и ИФН-γ удалось установить наличие прямых различной силы связей: в дебюте БГ они характеризовались как слабовыраженные, однако в дальнейшем, через 3 мес консервативного лечения, в группе легкого течения наблюдалась полная прямая связь ($r = 1,0$), а через 6 мес во всех 3 группах имела место умеренной силы прямая связь. При этом в группе легкого течения $r = 0,61$, средней степени тяжести – $r = 0,58$ и тяжелого течения – $r = 0,48$, что подтверждает важную патогенетическую роль ИФН-γ при БГ.

Нормализация сывороточного уровня ИФН-γ в группе тяжелого течения БГ происходила значительно медленнее ($147,24 \pm 12,01$ пг/мл в дебюте заболевания против $20,07 \pm 6,13$ пг/мл через 3 мес лечения; $p < 0,01$), чем в группах с более легким те-

чением БГ, что также отмечалось и на фоне хирургического лечения заболевания (см. табл. 4, 5). Наиболее существенные половые различия в уровне ИФН- γ были в группе тяжелого течения БГ. У мужчины из этой группы сохранялся повышенный (в 6,6 раза) уровень цитокина даже через полгода терапии тиамазолом ($p < 0,001$), что свидетельствует не только о более существенных нарушениях в системе иммунорегуляции у мужчин при БГ, но и о значительно меньшей эффективности у них тиамазидов. Значительные отличия в уровне ИФН- γ в зависимости от пола пациентов сохранялись на фоне применения оперативного способа лечения БГ ($p < 0,001$) — нормализация исходно высокого уровня цитокина отмечалась только у женщин ($10,60 \pm 3,11$ пг/мл), а у мужчин уровень ИФН- γ сохранялся через 3 мес после операции достоверно высоким — $70,25 \pm 8,91$ пг/мл ($p < 0,01$). Была установлена предикторная роль ИФН- γ в развитии исходов хирургического лечения БГ. При оценке относительного риска рецидива тиреотоксикоза после операции, удалось установить, что при сывороточном уровне ИФН- γ более 50 пг/мл высок риск рецидива и согласно точного критерия Пирсона — Фишера составляет 15,4 ($p < 0,01$).

Интересен и тот факт, что между показателями сывороточного ИФН- γ и уровнем рТТГ через 6 мес терапии тиамазолом зафиксированы прямые сильные связи в группах легкого течения ($r_I = 0,78$) и средней степени тяжести ($r_{II} = 0,85$), в группе тяжелого течения БГ связь оказалась умеренной силы ($r_{III} = 0,64$). Учитывая, что антителам к рТТГ отводится ведущая роль в патогенезе БГ, наличие данных связей подтверждает значительную роль ИФН- γ в патогенезе аутоиммунного тиреотоксикоза. В аспекте представленных связей между уровнем ИФН- γ и антител к рТТГ (см. табл. 5) особый интерес, на наш взгляд, представляет наличие корреляционной зависимости между показателями сывороточного ИФН- γ и ИЛ-10. Так, если в дебюте заболевания связи между цитокинами были обратные слабовыраженные, то в динамике, через полгода терапии тиамазолом, нами была выявлена прямая умеренной силы связь ($r = 0,46$).

ИЛ-10, или ингибитор синтеза цитокинов, продуцируется макрофагами, Т- и В-лимфоцитами и отвечает в иммунном ответе за активацию и пролиферацию В-клеток, тимоцитов, тучных клеток, а также усиливает продукцию IgG и IgA активированными В-клетками [5, 6]. Оценивая сывороточный уровень ИЛ-10 в начале заболевания, нами было получено существенное превышение его показателей у пациентов с БГ по сравнению с нормой ($65,85 \pm 14,38$ пг/мл против $13,86 \pm 0,70$ пг/мл; $p < 0,001$). При этом сыво-

роточный уровень цитокина коррелировал с тяжестью тиреотоксикоза и был наиболее высок в дебюте заболевания, а также достоверно снижался на фоне терапии тиамазолом и через 6 мес терапии уровень ИЛ-10 оставался высоким только в группе тяжелого течения БГ ($58,77 \pm 9,31$ пг/мл; $p < 0,01$). Было зафиксировано достоверное отличие сывороточного уровня ИЛ-10 у пациентов в зависимости от пола ($p < 0,001$). Так, в целом у мужчин в дебюте БГ уровень цитокина был в 3,6 раза больше, чем у женщин ($217,99 \pm 5,64$ пг/мл и $60,26 \pm 10,95$ пг/мл; $p < 0,001$), но нами было зафиксировано, что у мужчин оперативное лечение эффективнее снижает уровень ИЛ-10, чем у женщин. Уровень цитокина после операции у мужчин был в 1,85 раза выше, чем у женщин ($86,03 \pm 12,15$ пг/мл против $46,62 \pm 13,85$ пг/мл; $p < 0,05$).

При рассмотрении влияния резекции ЩЖ на уровень ИЛ-10 зафиксировано, что в группе средней степени тяжести и тяжелого течения БГ спустя 3 мес после операции сохранялся повышенный уровень цитокина. Не оспаривая эффективности и целесообразности хирургического лечения БГ, необходимо отметить, что к полной иммунологической ремиссии заболевания частичная резекция ЩЖ приводит далеко не всегда. Установлено, что при уровне ИЛ-10 более 200 пг/мл, независимо от степени тяжести заболевания и пола, относительный риск рецидива тиреотоксикоза согласно критерию Пирсона — Фишера достоверно повышен — 4,1 ($p < 0,01$).

При анализе возможных корреляционных связей между показателями сывороточного ИЛ-10 и антителами к рТТГ была выявлена прямая корреляционная зависимость уровня аутоантител от сывороточного уровня ИЛ-10 ($p < 0,01$; $r_I = 0,35$; $r_{II} = 0,34$; $r_{III} = 0,65$). При этом между уровнем ТТГ и уровнем ИЛ-10 была установлена обратная связь умеренной силы в дебюте БГ ($r = -0,37$). Между сывороточным уровнем ИЛ-10 и уровнем АТ-ТГ как в дебюте заболевания, так и в динамике на фоне терапии тиамазолом были выявлены прямые сильные и умеренной силы связи во всех клинических группах ($r_I = 0,86$; $r_{II} = 0,31$; $r_{III} = 0,64$). Уровень АТ-ТПО также имел прямую корреляционную зависимость от сывороточного уровня ИЛ-10 в начале заболевания ($r_I = 0,40$; $r_{II} = 0,64$; $r_{III} = 0,33$).

Все вышеизложенное, на наш взгляд, не только подтверждает важную роль ИЛ-10 в развитии гуморальной составляющей иммунного ответа, влиянии его на продукцию аутоантител при БГ, но и доказывает значительную роль цитокина в патогенезе аутоиммунного тиреотоксикоза. Выявленная связь показателей цитокинового статуса и уровня гормонов ЩЖ может быть использована для дополнительной

оценки тяжести БГ, мониторинга течения заболевания и прогнозирования результатов лечения.

Результаты проведенного нами мониторинга сывороточного уровня ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- γ при БГ нацеливают не только на установление дополнительных иммунологических критериев для прогнозирования течения и исхода заболевания, но и более эффективных по сравнению с применяемыми в настоящее время методов лечения аутоиммунного тиреотоксикоза.

В дебюте заболевания определялся значительно повышенный (более чем в 10 раз) уровень антител к рТТГ ($85,42 \pm 19,28$ и $7,59 \pm 1,67$ МЕд/мл; $p < 0,001$). Уровень антител к рТТГ в сыворотке крови больных БГ прямо коррелировал со степенью функциональной активности ЩЖ, ее объемом, а также с тяжестью тиреотоксикоза (см. табл. 5). У мужчин уровень антирецепторных антител на протяжении всего периода наблюдения и лечения был существенно выше аналогичных показателей у женщин ($p < 0,01$). При этом эффективность консервативного лечения в плане снижения уровня антител к рТТГ была выше у женщин, а резекция ЩЖ, наоборот, привела к более значительному снижению высокого уровня аутоантител у мужчин. Рассматривая эффективность хирургического лечения, установлено, что спустя 3 мес после резекции ЩЖ уровень антител к рТТГ нормализовался в группе легкого течения БГ ($0,1 \pm 0,00$ МЕд/мл), сохранялся умеренно повышенным в группе средней тяжести ($13,49 \pm 1,51$ МЕд/мл) и был существенно выше нормы в группе тяжелого тиреотоксикоза ($44,96 \pm 6,69$ МЕд/мл). Относительный риск развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ у пациентов с уровнем антител к рТТГ до операции ≥ 95 МЕд/мл составил 11,7 ($p < 0,01$). В фазу гипертиреоза отмечался наиболее высокий процент выявляемости антител к рТТГ (80–100%), уровень которых коррелировал не только с уровнем тиреоидных гормонов и объемом ЩЖ, но и с сывороточными уровнями ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10.

Сывороточный уровень антител к ТГ и ТПО умеренно коррелировал с тяжестью тиреотоксикоза и на фоне консервативного лечения достоверно снижался, не достигая при этом нормальных величин в группах средней степени тяжести и тяжелого течения БГ (антитела к ТГ — $138,36 \pm 20,56$ Ед/мл и $170,15 \pm 24,12$ Ед/мл соответственно и антитела к ТПО — $101,87 \pm 13,45$ Ед/мл и $104,90 \pm 12,68$ Ед/мл соответственно, p II–III $< 0,05$). При рассмотрении влияния оперативного лечения на уровень “классических” тиреоидных аутоантител необходимо подчеркнуть, что, несмотря на значительное снижение общего уровня антител к ТПО и ТГ, нормализация

данных показателей была обнаружена лишь в группе легкого течения БГ. При анализе корреляционных связей выявлена прямая зависимость размеров зоба при БГ от уровня антител к ТПО как в дебюте заболевания ($rI = 0,35$; $rIII = 0,49$), так и в динамике перед проведением резекции ЩЖ ($rI = 0,31$; $rII = 0,34$; $rIII = 0,32$).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить дополнительные факты и значение нарушений в системе цитокинов при аутоиммунном тиреотоксикозе. Результаты исследований позволили подтвердить недостаточную эффективность тиростатиков при тяжелом течении БГ. Изучена частота и определены маркеры неблагоприятного исхода оперативного лечения заболевания.

Выводы

1. У больных БГ в дебюте заболевания выявлена несбалансированная гиперцитокинемия с увеличением как провоспалительных (ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН- γ), так и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Выявлена прямая зависимость тяжести тиреотоксикоза от дисбаланса в цитокиновом статусе и степени нарушений в гуморальном звене иммунитета.

2. После субтотальной резекции ЩЖ при БГ повышенные сывороточные уровни ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН- γ и ИЛ-10 достоверно снижаются. Сохранение высоких значений ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10 после оперативного лечения в группе тяжелого течения БГ свидетельствует об отсутствии иммунологической ремиссии заболевания.

3. Прогностически неблагоприятными факторами рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ являются исходно высокие сывороточные уровни антител к рТТГ, ИЛ-1 α , ИЛ-8 и ИФН- γ .

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Ветшев П.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов // Пробл. эндокринологии. 2000. № 4. С. 34–37.
2. Благосклонная Я. В., Бабенко А. Ю., Кетлинский С. А., Котов А. Ю., Красильникова Е. И. Туморнекротизирующий фактор-альфа в сыворотке крови и его связь с возрастными особенностями клинического течения болезни Грейвса // Мед. иммунология. 2000. Т. 2. № 3. С. 345–350.
3. Благосклонная Я. В., Кетлинский С. А., Красильникова Е. И. и др. Содержание фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 1998. № 3. С. 22–24.
4. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина, 2000. 568 с.

5. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Браверманна. М.: Медицина, 2000. 432 с.
6. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы, III–IV. СПб.: Наука, 2001. 390 с.
7. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза. // J. Consilium Medicum, эндокринология. 2000. Т. 2. № 5. С. 14–17.
8. Петрова Н.Д., Хомякова В.Н., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринологии. 2000. № 6. С. 12–17.
9. Cooper D. S. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman L.E., Utiger R.D. (Ed.). A fundamental and clinical text, 6th ed. // J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1991. P. 887–916.
10. Goto Y., Itoh M., Ohta Y. Increased production of B cell growth factor by T lymphocytes in Graves' thyroid: possible role of CD4+ CD29+ cells. // Thyroid. 1997. V. 7. P. 567–573.
11. Hamilton F., Black M., Farquharson M. A. et al. Spatial correlation between thyroid epithelial cells expressing class II MHC molecules and interferon-gamma-containing lymphocytes in human thyroid autoimmune disease // Clin. Exp. Immunol. 1991. V. 83. N 1. P. 64–68.
12. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho. Byori. 1999. V. 47. P. 335–339.
13. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease // Pflugers. Arch. 2000. V. 440 (Suppl5). P. 94–95.
14. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // CRC. Boca Raton. 1990. P. 1–364.
15. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of anti-thyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review // Thyroid. 1994. V. 4. P. 217–223.
16. Weetman A. P. Review: Antigen presentation in the pathogenesis of autoimmune endocrine disease // Autoimmunity. 1995. V. 8. P. 305–312.
17. Weetman A. P., McGregor A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // Endocrinol. Rev. 1994. V. 15. P. 788–830.