

УДК 616.441-008.64-021.3:612.398.12:612.463.2:612.014.1.017.1]-074-078.33(045)

ЦИТОКИНОВЫЙ СДВИГ У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Родионова Т.И., Орлова М.М.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: badakmm84@mail.ru

Целью исследования явилось изучение функции почек и сывороточной концентрации иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в условиях дефицита тиреоидных гормонов. Методы: исследовали характер и выраженность почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза. Общеклиническое комплексное обследование включало исследование сывороточной концентрации креатинина, мочевины, калия и натрия, анализов крови и мочи, суточной микроальбуминурии, пробы Зимницкого, гормонов щитовидной железы и тиреотропина, концентрации цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, MCP-1, RANTES, расчет скорости клубочковой фильтрации. Результаты: Функция почек при манифестном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуется нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, умеренным повышением креатинина крови, повышением уровня мочевого экскреции хемокина MCP-1 и уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8. Заключение: показано, что при аутоиммунном тиреоидите наблюдается нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа, что играет значительную роль в развитии аутоиммунного состояния, при прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, тиреоидные гормоны, почечная функция, цитокины

CYTOKINES DEVIATION OF PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM

Rodionova T.I., Orlova M.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: badakmm84@mail.ru

The research goal was to study kidneys' function and serum concentration of immunoregulatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) in conditions of thyroid hormone deficit. Methods: The character and severity of renal dysfunction were investigated in patients with primary hypothyroidism. The clinical examination included study of serum concentration of creatinine, urea level, potassium and sodium in blood serum, blood and urine analyses, daily microalbuminuria, the performing of Zimnitsky test, thyroid hormone state, concentration of cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, RANTES, rate calculation of glomerular filtration. Results: The renal function in clinical hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by normal parameters of the concentrational kidney function, reduction of glomerular filtration rate, increased of serum creatinine, urea excretion level of chemokine MCP-1 and level of cytokines IL-6, IL-8 in patients with autoimmune hypothyroidism were revealed. Conclusion: 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.

Keywords: autoimmune hypothyroidism, thyroid hormones, renal function, cytokines

Первичный гипотиреоз – часто встречающийся синдром, распространенность которого составляет 0,5–2% среди женщин и около 0,2% среди мужчин [4, 7]. По данным ряда авторов, в последнее время увеличилось число больных аутоиммунными заболеваниями с гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) на 2,1% [2, 3]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма, в том числе сопровождается нарушениями функции почек [1]. Сведения о характере, механизмах возникновения, клинической значимости почечных дисфункций при манифестном гипотиреозе (МГ) немногочисленны и противоречивы [5, 6].

Целью работы явился клинико-функциональный анализ состояния почек и выявление иммунологических особенностей у больных манифестным гипотиреозом разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование были включены 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом и 50 клинически здоровых лиц без нарушения функции щитовидной железы, сопоставимых по возрасту и полу. Критериями включения служили: возраст пациентов от 21 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз. Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии 2, 3 стадии, ИБС являлись критериями исключения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины манифестного гипотиреоза и подтверждался результатами гормонального исследования (уровень тиреотропного гормона выше 4 мЕд/л и свободного тироксина ниже 10,3 пмоль/л). Для оценки характера нарушений ренальных функций использовались: 1 – методы, позволяющие оценить состояние: гломерулярного аппарата (проба Реберга); проксимальных канальцев (экскреция с мочой глюкозы, суточная микроальбуминурия); дистальных канальцев (способность к осмотическому концентрированию (проба Зимницко-

го); 2 – методы, выявляющие нарушения суммарной работы нефрона (определение сывороточных уровней креатинина, мочевины, калия, натрия), также проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD.

Обязательное инструментальное обследование включало измерение артериального давления, ультразвуковое исследование органов мочевой системы, ультразвуковую доплерографию почечного кровотока. Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) использовали иммуноферментные наборы производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на аппарате фирмы StatFax (США, 2003). Для оценки баланса про- и противовоспалительных цитокинов в условиях дефицита тиреоидных гормонов проводилось исследование концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) реактивами фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Исследование содержания хемокинов в моче проводили методом ИФА, для определения концентрации моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) использовали реактивы фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), для исследования уровня хемокина, экспрессируемого и секретуемого Т-клетками при активации (RANTES) – «Biosource» (Бельгия). Статистическую обработку данных проводили 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 исследования и их обсуждение

С целью выявления особенностей иммунорегуляторных процессов в условиях дефицита тиреоидных гормонов все пациенты с манифестным гипотиреозом ($n = 80$) были разделены на две группы: в первую группу вошло 48 пациентов, страдающих хроническим аутоиммунным гипотиреозом, во вторую – 32 пациента с послеоперационным гипотиреозом. Группа сравнения включала 52 человека без нарушения функции щитовидной железы сопоставимых по полу и возрасту.

В группе пациентов с АИТ наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 сыворотки крови, статистически значимо различалось по сравнению с контролем: ИЛ-6 – 19,2 [9,8; 24,6] vs 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл ($p(Z) = 0,003$). Уровень сывороточного ИЛ-6 в группе пациентов с ПГ статистически значимо различался по сравнению с контрольной группой: 6,3 [3,1; 9,4] vs 3,69 [1,24; 4,8] пг/мл ($p(Z) = 0,019$). Однако медиана данного показателя у пациентов с ПГ не превышала

верхнюю границу соответствующего референтного интервала (10 пг/мл).

Результаты исследования противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови позволили выявить статистически значимые различия данного показателя в группе пациентов с АИТ по сравнению с контролем: 12,1 [6,8; 15,5] vs 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл ($p(Z) = 0,001$), и в группе пациентов с ПГ – 7,3 [4,6; 8,9] vs 5,4 [1,6; 8,0] пг/мл ($p(Z) = 0,015$). При этом повышение содержания ИЛ-10 было зафиксировано лишь в группе пациентов с АИТ, у пациентов с ПГ этот показатель соответствовал значениям референтного интервала.

Содержание VEGF в сыворотке крови пациентов с АИТ и ПГ было повышено – 41,2 [26,1; 84,4] и 48,1 [29,9; 74,9] соответственно, и статистически значимо различалось по сравнению с контролем 32,3 [18,8; 40,3] пг/мл ($p(Z) = 0,05$), ($p(Z) = 0,012$). Повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови пациентов объясняется, по-видимому, стимуляцией ангиогенеза во всех очагах гибели тироцитов [2]. При этом уровень VEGF у пациентов с АИТ и ПГ статистически значимо различается в обеих группах в сравнении с контролем. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у пациентов с АИТ повышение концентрации ростового фактора менее выражено, чем в группе пациентов с ПГ. Этот факт, вероятно, связан с выявленным в данной группе пациентов повышением уровня ИЛ-10, который способен подавлять активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. Поэтому снижение уровня VEGF у пациентов с АИТ обусловлено, вероятнее всего, именно влиянием ИЛ-10 на эндотелий, и соответственно подавлением концентрации VEGF. Так как уровень значимости различий между группой пациентов с АИТ и здоровыми лицами является пограничным ($p = 0,05$), то убедительных оснований считать данную гипотезу достоверной не имеется.

Медиана, а также 25-й и 75-й процентиля, описывающие распределение концентрации ИЛ-1 β в группах пациентов с АИТ и ПГ по сравнению со здоровыми людьми, статистически значимо не различались: ИЛ-1 β – 6,22 [3,67; 8,89] vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л ($p(Z) = 0,061$) и 4,29 [2,94; 6,18] vs 3,59 [2,47; 5,45] пг/л ($p(Z) = 0,31$), находились в пределах референтного диапазона значений данного показателя (0–10 мг/л), что подтверждает отсутствие различий между обследованными группами пациентов с МГ и здоровыми лицами.

Сывороточная концентрация ИЛ-8 в группе пациентов с ПГ по сравнению

с контролем также не различались – 9,7 [8,0; 12,2] vs 8,4 [6,4; 9,5] пг/мл ($p(Z) = 0,17$). При этом обнаружены статистически значимые различия уровня ИЛ-8 у пациентов с АИТ по сравнению со здоровыми лицами – 11,3 [8,8; 14,6] vs 8,4 [6,4; 9,5] пг/мл ($p(Z) = 0,03$). Полученные результаты дают основания считать, что данный хемокин принимает активное участие в механизме начального этапа аутоиммунного процесса в ЩЖ, то есть клинически еще латентной стадии развития заболевания – субклинического гипотиреоза, направляя антигензависимые лимфоциты, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов, из крови в ткани ЩЖ, приводя к гибели тироцитов. Этот хемокин, вероятно, может быть использован как ранний биомаркер для диагностики АИТ на стадии эутиреоза.

Уровни мочевой экскреции RANTES в группах пациентов с АИТ и здоровых людей статистически значимо не различались: 4,5 [2,7; 6,5] vs 3,91 [2,47; 6,89] 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 ($p(Z) = 0,16$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных почечных изменений, а также о функциональном характере нарушения фильтрационной способности почек, характерной для МГ.

Вместе с тем было выявлено значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1 в группе АИТ 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: 97,7 [81,2; 144,1] vs 86,4 [69,3; 101,5] пг/мл, ($p(Z) = 0,13$). Повышение концентрации провоспалительного хемокина в моче пациентов с АИТ связано с гиперпродукцией ИЛ-6, что подтверждается полученными результатами (выявлено повышение сывороточного уровня ИЛ-6 у пациентов с АИТ: 19,2 [8,8; 24,6], достоверность различий по сравнению с контролем: $p(Z) = 0,003$).

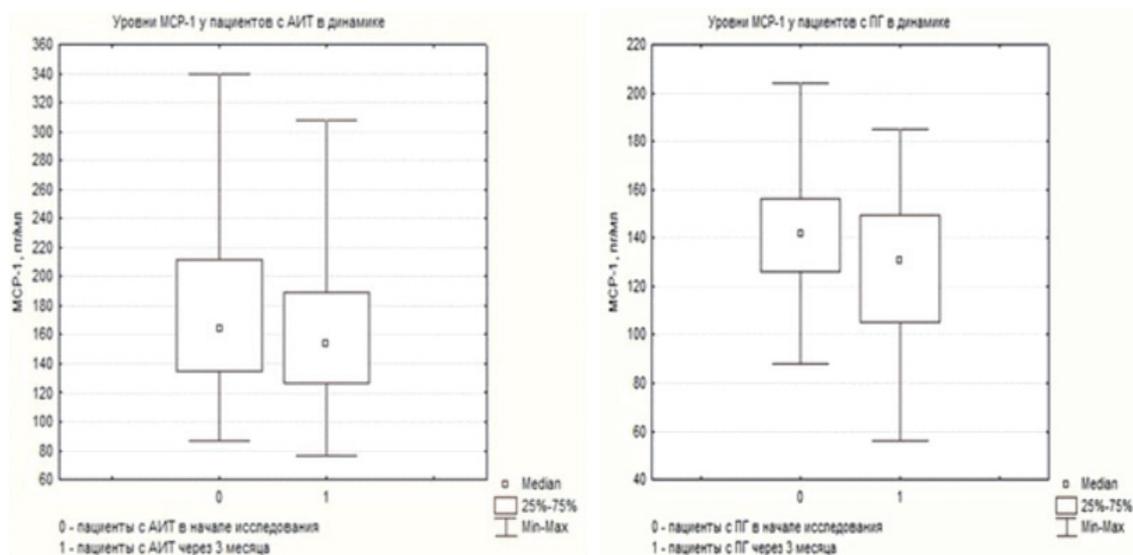


Рис. 1. Исходные уровни MCP-1 в группах пациентов с АИТ и ПГ

Согласно полученным данным для больных АИТ характерно развитие дисбаланса цитокинов с перераспределением в сторону Th2 хелперной активности, который проявляется увеличением содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10).

Противовоспалительные цитокины играют существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов. Так как ИЛ-10 является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, то повышение

продукции данного цитокина будет сопровождаться, по-видимому, подавлением активности макрофагов и избыточного роста эндотелия.

Выводы

1. Выявленная у пациентов с манифестным гипотиреозом почечная дисфункция проявляется снижением фильтрационной и осморегулирующей функций, а также провоспалительным цитокиновым сдвигом в виде повышения уровня ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 и фактора роста VEGF.

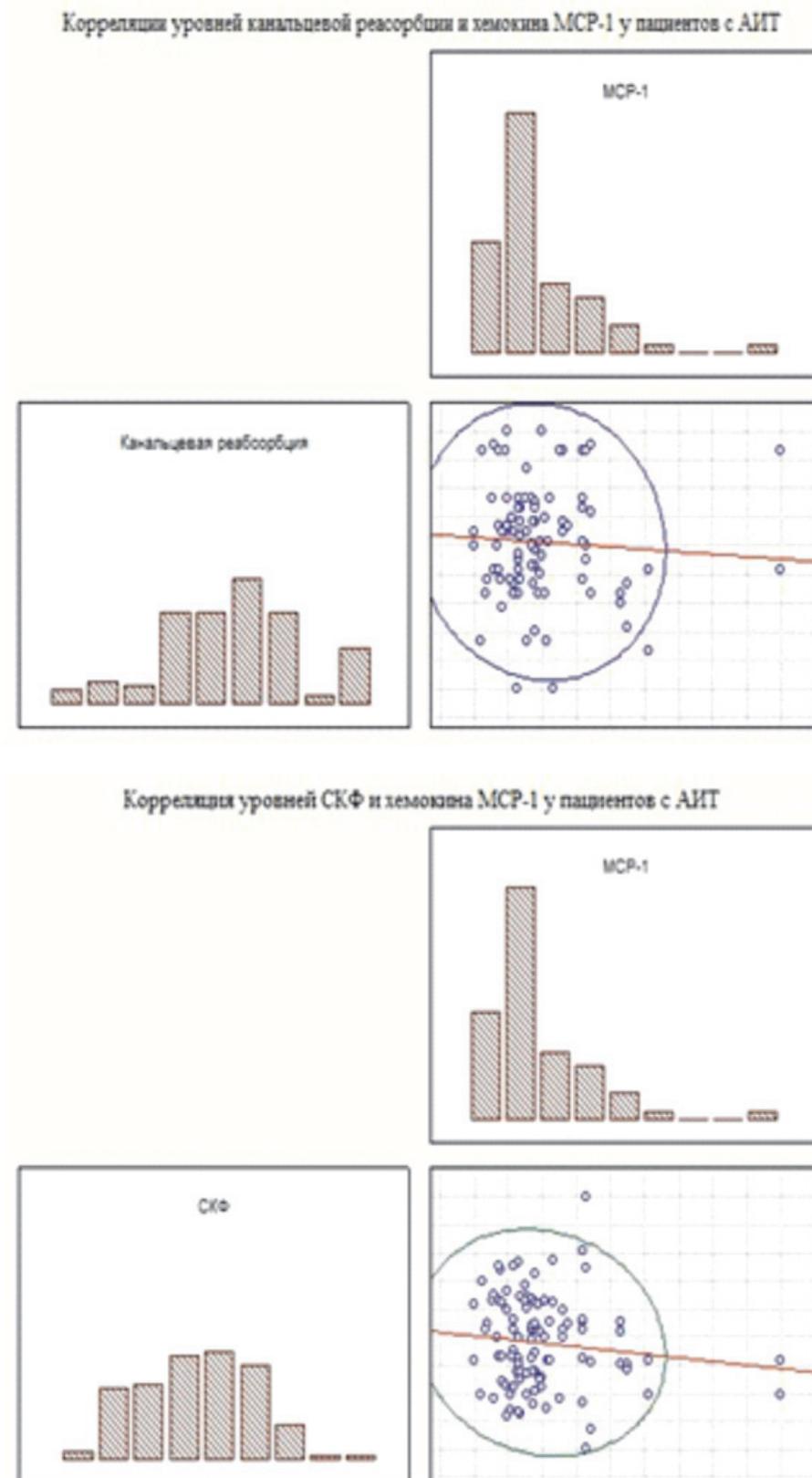


Рис. 2. Корреляция канальцевой реабсорбции и СКФ с уровнем хемокина MCP-1 в группе АИТ (n = 44) в начале исследования

2. Установлена взаимосвязь между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, MCP-1 и нарушением показателей почечной функции с наибольшей степенью выраженности у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

3. Выявленная корреляционная зависимость между уровнем провоспалительного хемокина MCP-1 и показателями почечной функции (скоростью клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбцией) свидетельствует об участии иммунных факторов в формировании почечной дисфункции и возможности использования данного параметра в качестве дополнительного диагностического критерия, отражающего нарушение функции почек при манифестном гипотиреозе.

Список литературы/References

1. Changes in renal function in primary hypothyroidism / J. Montenegro, O. Gonzalez, R. Saracho [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27(2). – P. 195–198.
2. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // *Rinsho. Byori.* – 1999. Vol. 47. – P. 335–339.
3. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // *Thyroid International.* – 1996. – Vol. 3. – P. 13–15.
4. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B.C. Astor T., Greene [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41(1). – P. 1–12.
5. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 793–803.
6. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.
7. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // *CRC. Boca Raton.* – 1990. – P. 1–364.

Рецензенты:

Воробьев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов;

Горькова А.В., д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, г. Саратов;

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «НиЖГМА Минздрава России», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.