

## АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ф. Х. Саидова, О. М. Шахсуваров, Р. Г. Гусейнов, Л. М. Ахмедова, Ж. Б. Асланова

Научный центр хирургии имени М. А. Топчибашева,  
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, г. Баку,  
Республика Азербайджан

## AUTOIMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH DISEASES OF A THYROID GLAND

F. Kh. Saidova, O. M. Shakhshavarov, R. G. Guseynov, L. M. Akhmedova, Zh. B. Aslanova

Заболевания щитовидной железы (ЩЗ) — одна из ведущих проблем в современной медицине в связи с их широким распространением, влиянием на соматический статус и репродуктивное здоровье [1]. В патогенезе этих заболеваний ведущую роль играют нарушения в иммунной системе. ДТЗ и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) признаны аутоиммунными заболеваниями [2]. При формировании аутоиммунного процесса возникают различные дефекты иммунной системы, которые проявляются гиперактивацией В-системы иммунитета, системы свертывания, дисбалансом цитокинов и т. д. [3]. Для характеристики аутоиммунного процесса изучали такие показатели, как количество цитотоксических лимфоцитов (CD8+), субпопуляционный индекс, уровень ЦИК, маркер апоптоза (CD95+). Апоптоз является одним из основных регуляторов иммунной системы [4, 5]. Учитывая, что почти 50% лимфоцитов периферической крови в организме здорового человека находятся в активированном состоянии, готовыми к апоптозу и несут на себе маркер CD95+, можно предположить, что индукция апоптоза лимфоцитов при ДТЗ усугубляет иммунодефицит клеточных факторов и поляризует иммунный ответ в сторону T—2 опосредованных иммунных реакций [6]. Аутоиммунные процессы при УЭЗ недостаточно изучены.

Целью исследования было изучение выраженности аутоиммунных реакций у пациентов при ДТЗ, УЭЗ и

### Реферат

Изучено состояние аутоиммунитета у 25 больных при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) и 20 — при узловом эутиреоидном зобе (УЭЗ) до и после операции. Определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), количество цитотоксических лимфоцитов, субпопуляционный индекс, маркер апоптоза. Установлено, что при УЭЗ аутоиммунные нарушения возникали реже и были менее выражены, чем при ДТЗ.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб; узловой эутиреоидный зоб; аутоиммунные нарушения.

### Abstract

A state of autoimmunity was studied in 25 patients, suffering diffuse toxic goiter (DTG), and in 20 — in nodular euthyroid goiter (NEG) before and after the operation. The level of circulating immune complexes, quantity of cytotoxic lymphocytes, the subpopulation index, the apoptosis marker were determined. There was established, that in NEG autoimmune disorders have occurred rarer and were less severe, than in DTG.

**Key words:** diffuse toxic goiter; nodular euthyroid goiter; autoimmune disorders.

многоузловым эутиреоидном зобе (МУЭЗ) до и после операции.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено состояние аутоиммунитета у 25 больных при ДТЗ и 20 — УЭЗ и МУЭЗ, оперированных в отделении эндокринной хирургии в 2012 — 2015 гг. Возраст пациентов от 18 до 69 лет. Женщин было 38 (84,4%), мужчин — 7 (15,6%). Характеристика больных представлена в *табл. 1, 2*.

Чаще заболевания ЩЗ выявляли у женщин в возрасте от 41 до 60 лет. В исследованных группах их было 55,5%. ДТЗ легкой степени диагностирован у 3 больных, средней тяжести — у 11, тяжелый — у 11. У 3 пациентов обнаружен один узел в ткани ЩЖ, у 17 — множественные узлы. В дальнейшем для облегчения изложения материала группа больных с УЭЗ и МУЭЗ будет описана как груп-

па с УЭЗ. Всем больным выполнены вмешательства на ЩЖ различного объема. В контрольную группу включены 35 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с больными исследованной группы.

Фенотипирование лимфоцитов осуществляли в соответствии с указаниями производителя ООО ("Сорбент", Россия). Определяли количество мембранных CD— антигенов к CD3+, CD4+, CD8+, CD95+. Количество позитивных клеток подсчитывали с помощью флуоресцентного микроскопа. Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли путем осаждения полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 (фирма LOBA CHEMIE) по методу Creighton и соавторов, Digeon и соавторов в модификации В. Гашковой и соавторов.

Результаты между группами оценивали с использованием методов непараметрической базовой стати-

стики, критерия U (Вилкоксона — Манна — Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования клеточных факторов иммунитета у больных при ДТЗ и УЭЗ представлены в табл. 3.

У пациентов выявлены структурные и количественные изменения параметров клеточного иммунитета, отражающие недостаточность иммунного ответа и являющиеся лабораторными признаками вторичного иммунодефицитного состояния. Отмечено уменьшение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) как при ДТЗ, так и УЭЗ. Через 1 год после

операции уровень CD3+ при ДТЗ составил ( $57,8 \pm 2,2$ )%, при УЭЗ — ( $62,3 \pm 0,7$ )%. При анализе субпопуляций лимфоцитов выявлены нарушения, проявившиеся дисбалансом CD4+ лимфоцитов — хелперов и цитотоксических супрессоров CD8+ с увеличением индекса CD4/CD8.

Уменьшение количества CD8+ лимфоцитов (менее 27%) при ДТЗ до операции отмечено у 23, после операции оно сохранялось у всех больных. При УЭЗ уменьшение количества CD8+ лимфоцитов отмечено у 18 пациентов — до операции, у 14 — после нее.

Повышение субпопуляционного индекса CD4+/CD8+ (более 1,5) до операции по поводу ДТЗ отмечено у

17 пациентов, после нее — у 10; УЭЗ — соответственно у 6 и 3. Высокое содержание ЦИК (более 70 усл. ед.) отмечено при ДТЗ у 20 больных — до операции, у 15 — после нее; при УЭЗ — соответственно у 11 и 2. Дефицит клеточных факторов иммунитета и наличие аутоиммунных факторов обнаружены у больных при ДТЗ и УЭЗ, однако выраженность этих изменений и частота выявления больше у пациентов при ДТЗ. В табл. 4 представлена частота выявления сочетания аутоиммунных факторов у больных при ДТЗ и УЭЗ до и после оперативного вмешательства. При ДТЗ до операции преобладало сочетание 3 факторов (уменьшение количества CD8+ ме-

Таблица 1. Характеристика больных при ДТЗ

Возраст, лет	Число больных	Пол		Гистологическое строение ДТЗ	
		м	ж	аденоматозный, преимущественно микрофолликулярный	аденоматозный + аденома
18 – 30	7	–	7	6	1
31 – 40	8	1	7	6	2
41 – 50	4	–	4	3	1
51 – 60	6	4	2	6	–
61 и старше	–	–	–	–	–
Всего ...	абс.	25	20	21	4
	%	100	80		

Таблица 2. Характеристика больных при УЭЗ и МУЭЗ

Возраст, лет	Число больных	Пол		Гистологическое строение		
		м	ж	аденоматозный, преимущественно микрофолликулярный	коллоидный, преимущественно макрофолликулярный	аденоматозный+ аденома
18 – 30	–	–	–	–	–	–
31 – 40	1	–	1	–	–	1
41 – 50	8	1	7	5	1	2
51 – 60	7	–	7	6	–	1
61 – 70	4	1	3	3	–	1
Всего ...	абс.	20	18	14	1	5
	%	100	90			

Таблица 3. Показатели аутоиммунитета у больных

Группы обследованных	Величина показателя ( $\bar{x} \pm m$ )				
	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD4+/CD8+	ЦИК, усл. ед.
Контрольная (n=35)	66,5±1,4	37,9±0,9	28,3±0,8	1,4±0,04	64,3±5,0
ДТЗ до операции (n=25)	50,3±1,7*	31,8±0,9*	19,2±1,0*	1,74±0,07*	87,6±3,6*
ДТЗ после операции (n=25)	58,9±0,8* <sup>Δ</sup>	30,6±0,6*	21,6±0,6* <sup>Δ</sup>	1,4±0,03 <sup>Δ</sup>	77,4±1,8* <sup>Δ</sup>
УЭЗ до операции (n=20)	57,7±1,1*	34,5±0,9*	23,6±0,6*	1,47±0,04	72,7±2,1
УЭЗ после операции (n=20)	62,3±0,7*	35,1±0,5*	25,4±0,8*	1,39±0,02 <sup>Δ</sup>	65,5±1,3 <sup>Δ</sup>
Примечание.	Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в контрольной группе; <sup>Δ</sup> – до операции.				

Таблица 4. Частота аутоиммунных изменений у больных

Количество аутоиммунных факторов	ДТЗ				УЭЗ			
	до операции (n=25)		после операции (n=25)		до операции (n= 20)		после операции (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	6	24	7	28	6	30	10	50
2	3	12	11	44	8	40	3	15
3	16	64	7	28	4	20	1	5

нее 27%, увеличение индекса CD4+/CD8+ более 1,5, повышение уровня ЦИК более 70 усл. ед.), что определяли у большинства — 16 (64%) больных; 2 факторов — у 3 (12%), 1 фактор выявлен у 6 (24%). После операции по поводу ДТЗ сочетание 3 факторов наблюдали у 7 (28%), 2 факторов — у 11 (44%), 1 фактор — у 7 (28%) больных.

У больных при УЭЗ также выявляли сочетанные изменения аутоиммунных факторов, однако ситуация была обратной: — сочетание 3 факторов отмечено у 4 (20%) пациентов до операции, у 1 (5%) — после нее; 2 факторов — соответственно у 8 (40%) и 3 (15%); 1 фактор — у 6 (30%) и 10 (50%). После операции по поводу УЭЗ у 6 (30%) пациентов аутоиммунные изменения не наблюдали, у пациентов, оперированных по поводу ДТЗ, аутоиммунные нарушения сохранились у всех.

При сравнительном анализе аутоиммунных изменений у больных при ДТЗ и УЭЗ наиболее частое сочетание изменений 3 факторов отмечено до операции по поводу ДТЗ

— у 16 (64%) больных, после операции — у 7 (28%); при УЭЗ — соответственно у 4 (20%) и 1 (5%). При сравнительной оценке аутоиммунных изменений у пациентов, оперированных по поводу ДТЗ, сочетание 2 факторов после операции отмечали чаще, чем до нее, в отличие от больных, оперированных по поводу УЭЗ.

Тиреоидные гормоны оказывают регулирующее влияние на клетки всех органов и систем, в том числе лимфоциты. Это множественное и неоднозначное влияние зависит от концентрации гормонов. Доказано воздействие тиреоидных гормонов через изменение экспрессии некоторых генов на биохимические процессы и клеточные функции, включая пролиферацию и апоптоз [7]. Наряду с этим, лимфоциты как основные эффекторы иммунитета имеют богатый набор рецепторов, что делает их высокочувствительными к разнообразным изменениям гомеостаза организма, в том числе к тиреоидным гормонам [8]. На лимфоцитах крови присутствует CD95+ — маркер апоптоза.

До операции у больных при ДТЗ и УЭЗ отмечено увеличение количества CD95+ — соответственно до  $(59,2 \pm 1,2)\%$  ( $p < 0,002$ ) и  $(55,8 \pm 0,8)\%$  ( $p < 0,05$ ). По данным структурного анализа при ДТЗ в условиях аутоиммунной агрессии, сопровождающейся гипертиреозом, выявлено увеличение количества CD95+ маркера у 18 (72%), при УЭЗ — у 12 (60%) больных. После операции по поводу ДТЗ отмечено уменьшение экспрессии CD95+ маркера на лимфоцитах по сравнению с таковым до операции и в контрольной группе — до  $(47,2 \pm 0,8)\%$  ( $p < 0,05$ ); при УЭЗ различия показателя достоверны по сравнению с таковыми до операции —  $(50,2 \pm 0,7)\%$  ( $p < 0,05$ ) и недостоверны — по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $51,7 \pm 2,0$ ) ( $p > 0,05$ ).

Результаты проведенных исследований показали, что при УЭЗ аутоиммунные нарушения менее выражены и их частота меньше, чем при ДТЗ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Шарипова З. Ф. Иммунный и микроэлементный статус при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. Ф. Шарипова. — Уфа, 2009. — 22 с.
- Volpe R. Autoimmunity causing thyroid dysfunction / R. Volpe // *Endocr. Metab. Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 20, N 3. — P. 565 — 587.
- Кандрор В. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз / В. И. Кандрор // *Пробл. эндокринологии.* — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 45 — 48.
- Арефьева А. С. Роль апоптоза в развитии системных аутоиммунных заболеваний / А. С. Арефьева // *Иммунология.* — 2014. — Т. 35, № 2. — С. 103 — 107.
- Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях / Е. Б. Кравец, О. И. Уразова, Ю. В. Недосекова, А. В. Полева // *Пробл. эндокринологии.* — 2010. — Т. 56, № 3. — С. 16 — 20.
- Барышников А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с.
- Шагарова С. Г. Состояние метаболизма лимфоцитов крови у больных ДТЗ в процессе лечения / С. Г. Шагарова, В. П. Мацынина, С. А. Догадин // *Клин. эксперим. тиреологидология.* — 2010. — Т. 6, №3. — С. 42 — 47.
- Мацынина В. П. Закономерности изменений некоторых показателей лимфоцитов крови при ДТЗ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. П. Мацынина. — Чита, 2013. — 22 с.

