

УДК 612.017.1:615.443

*І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш**ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне***ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПОЛІБІОЛІНОМ**

Вивчали цитокіновий статус у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) і дифузний токсичний зоб (ДТЗ) та вплив на цитокіновий статус полібіоліну. Встановили, що у хворих на ХАІТ і ДТЗ має місце зменшення в крові концентрації інтерлейкіну-1 β , збільшення концентрацій інтерлейкінів-6, -8, фактора некрозу пухлин- α та інтерферонів α і γ . Використання полібіоліну в комплексній терапії хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози зменшує в крові хворих на ХАІТ і ДТЗ рівні інтерлейкінів-6, -8, фактора некрозу пухлин- α , інтерферонів α і γ та збільшує рівень інтерлейкіну-1 β .

Ключові слова: щитоподібна залоза, аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин.

За сучасними даними, захворюваність в Україні на хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) складає 1,9 хворих на 1000 населення і 1,7 на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) [1]. Основною ланкою патогенезу даної групи захворювань є аутоімунне запалення, яке супроводжується порушенням метаболічного статусу, а саме зміною цитокінового профілю, складовими якого є такі біологічно активні сполуки, як інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин [2, 3].

Наявність змін цитокінового статусу у хворих з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози вимагає розробки методу його медикаментозної корекції. Нашу увагу привернув фармакологічний препарат «Полібіолін» [4–7], який для лікування хворих з ХАІТ і ДТЗ раніше не використовувався.

Мета дослідження – вивчити цитокіновий статус у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози і визначити метаболічну ефективність полібіоліну.

Матеріал і методи. Обстежено 137 пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози: 71 хворий (7 чоловіків і 64 жінки) у віці від 29 до 77 років, середній вік (55,3 \pm 2,2) року, мали діагноз ХАІТ; 66 хворих (9 чоловіків і 57 жінок) у віці від 17 до 58 років, середній вік (34,1 \pm 2,6) року, мали діагноз ДТЗ.

Усі пацієнти з ХАІТ (n=71) були розподілені на дві групи: основна група (n=35) –

хворі, які отримували традиційне медикаментозне лікування; група порівняння (n=36) – хворі, які приймали комплексне медикаментозне лікування з використанням препарату «Полібіолін». Лікування групи порівняння хворих з ХАІТ полягало в прийомі L-тироксину, який призначили вранці за 30 хв до їжі в дозі 50–150 мкг. В основній групі хворих з ХАІТ лікування L-тироксином було доповнено 10 внутрішньом'язовими ін'єкціями полібіоліну, виробленого Луганською обласною станцією переливання крові. Ін'єкції по 0,5 г полібіоліну, розведеного 5 мл 0,5%-вого розчину новокаїну, вводили в сідничну ділянку: перші 5 ін'єкцій через день, наступні 5 ін'єкцій – один раз в три дні. Тривалість курсу лікування складала 25 днів.

Пацієнтів з ДТЗ, маніфестним тиреотоксикозом (n=66) також було розділено на дві групи. Групу порівняння хворих з ДТЗ склали 34 хворих (4 чоловіки та 30 жінок), які приймали традиційне медикаментозне лікування: тирозол по 30 мг/добу, анаприлін – 40 мг/добу. Основна група хворих на ДТЗ – 32 пацієнти (5 чоловіків і 27 жінок), додатково до традиційної терапії отримувала полібіолін за аналогічною схемою. Контрольну групу (референтна норма) склали 49 донорів (11 чоловіків, 38 жінок) у віці від 20 до 60 років, середній вік (53,5 \pm 1,4) року.

Визначення концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІНФ- γ , ІНФ- α , ФНП- α проводили мето-

© І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш, 2016

дом твердофазного імуноферментного аналізу наборами реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, РФ). Основними реагентами наборів були моноклональні антитіла до ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІНФ- γ , ІНФ- α , ФНП- α , сорбовані на поверхні лунок розбірного полістеролового планшета. Концентрацію цитокінів виражали в пг/мл.

Для обробки отриманих цифрових даних застосовували інтерквартильний аналіз з обчисленням медіан (Me), кватилів (25 % – 75 %), мінімального і максимального значень. Відмінності імунологічних показників у порівнюваних незалежних групах визначали за непараметричним критерієм Краскала–Уоллеса. Критерій Уїлкоксона застосовували для пов'язаних вибірок. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Встановлено, що цитокіновий статус хворих з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози істотно змінений. При цьому в залежності від клінічного варіанта аутоімунного захворювання щитоподібної залози виявлені зміни мали особливості (табл. 1).

порівняно з контрольною групою у хворих на ДТЗ рівень α -ІНФ сироватки був у 6,83 раза вище ($p=0,005$), а у хворих на ДТЗ – в 9,76 раза. У хворих на ХАІТ α -ІНФ був підвищеним у 5,26 раза ($p=0,004$).

Інтерлейкін-1 β у хворих на ДТЗ був знижений в крові в 1,61 раза, ($p=0,04$), у хворих на ХАІТ – в 3,27 раза до величини 12,85 (10,54–17,62) пг/мл ($p < 0,001$), що також було в 2 рази менше, ніж у хворих на ДТЗ ($p < 0,001$). ІЛ-6 у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози був підвищеним у 1,5 раза і склав 1,38 (0,97–2,01) пг/мл у хворих на ХАІТ та 1,41 (0,43–2,09) пг/мл у хворих на ДТЗ. Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові у хворих на ДТЗ була підвищеною в 1,88 раза порівняно з контрольною групою ($p=0,036$), у хворих на ХАІТ – в 4,26 раза ($p=0,004$). Рівень ФНП- α в плазмі крові був вище контрольних значень показника у хворих на ДТЗ у 8 разів ($p < 0,01$), при ХАІТ – в 4,87 раза ($p < 0,001$) відносно норми. Причому у хворих на ХАІТ концентрація ФНП- α сироватки була на 64,29 % нижче, ніж у пацієнтів з ДТЗ ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Вміст цитокінів у плазмі крові у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози, Me (25 %–75 %), пг/мл

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на ХАІТ (n=71)	Хворі на ДТЗ (n=66)
γ -ІНФ	0,48 (0,35–0,54)	15,26 (11,58–18,77) $p < 0,001$	4,38 (0,55–23,85) $p=0,003$
α -ІНФ	1,43 (0,00–2,67)	7,52 (0,16–12,23) $p=0,004$	9,76 (6,29–17,43) $p=0,005$
ІЛ-1 β	41,98 (38,73–46,07)	12,85 (10,54–17,62) $p < 0,001$	26,07 (19,83–40,58) $p=0,04$
ІЛ-6	0,92 (0,38–1,68)	1,38 (0,97–2,01) $p=0,025$	1,41 (0,43–2,09) $p=0,044$
ІЛ-8	18,14 (16,21–34,92)	77,36 (21,17–122,74) $p=0,004$	34,05 (28,33–59,17) $p=0,036$
ФНП- α	1,38 (1,08–1,64)	6,72 (5,47–7,88) $p=0,001$	11,04 (10,28–11,69) $p < 0,001$

Примітка. Достовірність розраховано при порівнянні з контрольною групою.

У хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози відзначалося значне підвищення рівня γ -ІНФ сироватки крові, даний цитокін пропонується нами як маркер активності імунопатологічного процесу в щитоподібній залозі. У хворих на ДТЗ γ -ІНФ сироватки був в 9,13 раза більше γ -ІНФ у контрольній групі ($p=0,03$). У хворих на ХАІТ γ -ІНФ був ще вище і становив 15,26 (11,58–18,77) пг/мл, що було в 31,79 раза вище, ніж у контрольній групі ($p=0,004$). Також відзначалося значне підвищення рівня α -ІНФ. Порів-

При визначенні концентрації цитокінів через 25 днів після проходження курсу лікування позитивна динаміка відзначалася як в основній групі, так і в групі порівняння (табл. 2).

Комплексне лікування хворих на ХАІТ з використанням полібіоліну (основна група) супроводжувалось порівняно з вихідним рівнем зниженням в сироватці крові концентрації γ -ІНФ в 22,8 раза, α -ІНФ в 3 рази, ІЛ-6 в 1,7 раза, ІЛ-8 в 3,9 раза, ФНП- α в 5,05 раза при збільшенні концентрації ІЛ-1 β

Таблиця 2. Вплив полібіоліну на концентрацію цитокінів сироватки у хворих на ХАІТ, Me (25 %-75 %), пг/мл

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на ХАІТ, маніфестний гіпотиреоз		
		до лікування (n=71)	після лікування	
			основна група (n=35)	група порівняння (n=35)
γ-ІНФ	0,48 (0,35–0,54)	15,26* (11,58–18,77) p<0,001	0,67 ^Δ (0,22–2,75) p ₁ <0,001 p ₂ =0,058	5,48* (2,24–11,93) p<0,001 p ₁ =0,012
α-ІНФ	1,43 (0,00–2,67)	7,52* (0,16–12,23) p=0,004	2,51 (0,00–8,37)	6,34 (0,08–11,04)
ІЛ-1β	41,98 (38,73–46,07)	12,85* (10,54–17,62) p<0,001	38,91 ^Δ (22,76–46,18) p ₁ , p ₂ <0,001	17,86* (9,35–22,83) p<0,001
ІЛ-6	0,92 (0,38–1,68)	1,38 (0,97–2,01) p=0,025	0,81 (0,44–1,79)	1,36 (0,93–1,95)
ІЛ-8	18,14 (16,21–34,92)	77,36* (21,17–122,74) p=0,004	19,67 (15,14–73,85)	57,06 (17,23–104,11)
ФНП-α	1,38 (1,08–1,64)	6,72* (5,47–7,88) p=0,001	1,33 ^Δ (0,97–3,76) p ₁ <0,001 p ₂ =0,047	5,18* (3,21–10,65) p<0,001

Примітка. p – достовірність відмінності з контрольною групою; p₁ – достовірність відмінності до і після лікування; p₂ – достовірність відмінності основної групи і групи порівняння; * достовірність відмінності з контрольною групою (p<0,05); Δ достовірність відмінності основної групи і групи порівняння (p<0,05).

в 2 рази (всі порівняння статистично значущі). При цьому абсолютні показники цитокінів, що вивчалися, були в межах референтної норми.

У пацієнтів групи порівняння, які полібіолін не отримували, ступінь зниження в сироватці крові концентрації γ-ІНФ склав відносно вихідного рівня 2,8 раза, α-ІНФ – 1,2 раза, ІЛ-8 – 1,36 раза, ФНП-α – 1,3 раза при відсутності позитивної динаміки для ІЛ-6 і збільшенні концентрації ІЛ-1β в 1,4 раза. При цьому абсолютні показники цитокінів, що вивчалися, значно відрізнялись від референтної норми.

Результати дослідження концентрації цитокінів у периферичній крові хворих на ДТЗ наведені в табл. 3.

Комплексне лікування хворих на ДТЗ з використанням полібіоліну (основна група) супроводжувалось порівняно з вихідним рівнем зниженням в сироватці крові концентрації γ-ІНФ в 5,4 раза (p=0,05), α-ІНФ – в 5,8 раза (p<0,001), ІЛ-6 – в 1,8 раза (p>0,05), ІЛ-8 – в 1,7 раза (p>0,05), ФНП-α – в 2,9 раза (p<0,001) при збільшенні концентрації ІЛ-1β в 1,11 раза (p=0,05). При цьому для більшості

цитокінів, які вивчалися, медіани були в межах референтної норми.

У пацієнтів з ДТЗ групи порівняння, які полібіолін не отримували, позитивні зміни концентрацій цитокінів у сироватці крові були або не суттєвими, або відсутніми.

Обговорення результатів. Позитивний вплив полібіоліну на цитокіновий статус хворих на ХАІТ пов'язаний з його протизапальною здатністю. Полібіолін – білкова фракція плазми крові людини. Склад полібіоліну: альбумін – 10–24 %, α-глобуліни – 55–68 %, β-глобуліни – 15–30 %. Полібіолін містить білки гострої фази: С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А, гаптоглобін, α₂-макроглобулін, церулоплазмін, α₁-глікопротеїн, α₁-антитрипсин, орозомукоїд, компоненти комплексу С₁, С₄, С₉, трансферин [4–6].

Полібіолін інгібує антитілоутворення. За даними [8], відомо, що α-глобуліни містять компонент (імунорегуляторний α-глобулін або нормальний імунопригнічуючий білок), який гальмує як реакції клітинного імунітету, так і антитілоутворення. Введення мишам 6–20 мг цієї речовини за 48 год до імунізації

Таблиця 3. Вплив полібіоліну на вміст цитокінів сироватки у хворих на ДТЗ, Me (25 %–75 %)

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на ХАТ, маніфестний гіпотиреоз		
		до лікування (n=71)	після лікування	
			основна група (n=35)	група порівняння (n=36)
γ-ІНФ	0,48 (0,35–0,54)	15,26* (11,58–18,77) p<0,001	0,67 ^Δ (0,22–2,75) p ₁ <0,001 p ₂ =0,058	5,48* (2,24–11,93) p<0,001 p ₁ =0,012
α-ІНФ	1,43 (0,00–2,67)	7,52* (0,16–12,23) p=0,004	2,51 (0,00–8,37)	6,34 (0,08–11,04)
ІЛ-1β	41,98 (38,73–46,07)	12,85* (10,54–17,62) p<0,001	38,91 ^Δ (22,76–46,18) p ₁ , p ₂ <0,001	17,86* (9,35–22,83) p<0,001
ІЛ-6	0,92 (0,38–1,68)	1,38 (0,97–2,01) p=0,025	0,81 (0,44–1,79)	1,36 (0,93–1,95)
ІЛ-8	18,14 (16,21–34,92)	77,36* (21,17–122,74) p=0,004	19,67 (15,14–73,85)	57,06 (17,23–104,11)
ФНП-α	1,38 (1,08–1,64)	6,72* (5,47–7,88) p=0,001	1,33 ^Δ (0,97–3,76) p ₁ <0,001 p ₂ =0,047	5,18* (3,21–10,65) p<0,001

Примітка. р розраховано при порівнянні з контрольною групою; p₁ – достовірність відмінності середніх до і після лікування; p₂ – достовірність відмінності результату в основній групі та групі порівняння.

гальмує антитілоутворення на 85 %. Вказаний фактор впливає на кількість антитілоутворюючих клітин не прямо, а через Т-клітини [8].

Саме з білками гострої фази пов'язана протизапальна і репаративна дія полібіоліну. Білки гострої фази сприяють розвитку захисту клітин організму-господаря. Їх фізіологічна функція полягає в мінімізації локального пошкодження, активації відновлення пошкоджених тканин. Інгібітори протеїназ нейтралізують лізосомальні ферменти, що виділені активованими нейтрофілами і макрофагами, контролюють активність прозапального ферментного каскаду. Гаптоглобін і церулоплазмін захищають клітину від лейкоцит-індукованого оксидативного стресу шляхом інгібування ОСГ, O₂⁻ [9–11]. Характер впливу гаптоглобіну на функції лейкоцитів свідчить про його протизапальну активність. Гаптоглобін інгібує метаболізм нейтрофілів, знижує реакцію моноцитів на хемоатрактанти, пригнічує проліферативну відповідь мононуклеарів крові людини *in vitro* на мітогени і пригнічує продукцію антитіл [11].

Вказані властивості полібіоліну, мабуть, сприяють зменшенню стимулюючої дії факторів аутоімунітету на секреторну функцію макрофагів, нейтрофілів і лімфоцитів – головних продуцентів прозапальних цитокінів.

Висновки

1. Аутоімунні захворювання щитоподібної залози супроводжуються підвищенням концентрації γ-ІНФ, α-ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α сироватки крові та зниженням концентрації ІЛ-1β у порівнянні зі здоровими донорами. Підвищення всіх названих цитокінів, крім α-ІНФ, було більш вираженим у хворих на хронічний аутоімунний тиреодит (ступінь імунних розладів I–III).

2. Використання в комплексній терапії полібіоліну у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози призводить до зниження підвищених концентрацій γ-ІНФ, α-ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α сироватки і підвищення концентрації ІЛ-1β.

Перспективність дослідження. Планається вивчення протягу позитивної дії полібіоліну у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

Література

1. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків, О.Ю. Заславський. – Донецьк, 2011. – 223 с.
2. Глазанова Т.В. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазанова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 29–32.
3. Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез / Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков, Є.Є. Петров та ін. // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2013. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 229–232.
4. Клинико-патогенетические особенности применения антигомотоксических препаратов у пациенток с острым сальпингоофоритом / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Э. Ткачев и др. // Вестник науки. – 2012. – № 4. – С. 21–25.
5. Любчак В.А. Лечение хронического простатита препаратом донорской крови полибиолоном / В.А. Любчак // Гематология и переливание крови. – 1990. – Вып. 25. – С. 20–22.
6. Chopyak V.V. Human immunoglobulin and retroplacental polybiolin in treatment of systemic vasculites / V.V. Chopyak, O.V. Brodyk, A.V. Besedin // IX Zjazd Polskiego Towarzystwa immunologii doświadczalnej i klinicznej: Materiały Zjazdowe, Warszawa, 16–18 wrzesnia 1998. – S. 187.
7. Constantian M.B. Association of sepsis with an immunosuppressive polypeptide in the serum of burn patients // Ann. Surg. – 1978. – Vol. 188, № 2. – P. 209–215.
8. A comparative analysis of acute-phase proteins as inflammatory biomarkers in preclinical toxicology studies: implications for preclinical to clinical translation / C. Watterson, A. Lanevski, J. Horner, et al. // Toxicologic Pathology. – 2009. – Vol. 37. – P. 28–33.
9. Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruis, M.J.M. Toussaint, T.A. Niewold, et al. // J. Zhejiang University science B. – 2005. – Vol. 6, № 11. – P. 1045–1056.
10. Pepys M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1805–1812.
11. Vansovych V.I. Phenotype of haptoglobin and characteristics of biopolymer metabolism in the connective tissue in adhesive peritoneal disease / V.I. Vansovych, M.E. Nychytailo // Klin. Khir. – 2007. – № 11–12. – P. 88–90.

И.В. Иоффе, Е.П. Храброва, И.С. Гайдаш

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПОЛИБИОЛИНОМ

Изучали цитокиновый статус у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) и диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и влияние на цитокиновый статус полибиололина. Установлено, что у больных ХАИТ и ДТЗ имеет место уменьшение в крови концентрации интерлейкина-1 β , увеличение концентраций интерлейкинов-6, -8, фактора некроза опухолей- α , интерферонов α и γ . Использование полибиололина в комплексной терапии больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы уменьшает в крови больных ХАИТ и ДТЗ уровни интерлейкинов-6, -8, фактора некроза опухолей- α , интерферонов α и γ и увеличивает уровень интерлейкина-1 β .

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей.

I.V. Ioffe, E.P. Khrabrova, I.S. Gaidash

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES AND ITS CORRECTION BY POLYBIOLINUM

The article is devoted to the study of cytokine status in patients with chronic autoimmune thyroiditis (CAIT) and diffuse toxic goiter (DTG), and influence on cytokine status of Pribylina. Found that in patients with CAIT and DTG is reduction in the blood concentration of interleukin-1 β , increased concentrations of interleukins -6, -8, tumor necrosis factor- α , interferons α and γ . The use of polybiolinum in complex therapy of patients with autoimmune thyroid diseases (ATD) decreases in blood of patients with CAIT and DTG the levels of interleukins-6, -8, tumor necrosis factor- α , interferons α and γ , and increases the level of interleukin-1 β .

Key words: autoimmune thyroid disease, chronic autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, interleukins, interferons, tumor necrosis factor.

Поступила 12.05.16