

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ПОЛНОГО И НЕПОЛНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА)

Фатеева Анастасия Александровна

Аспирант Первого МГМУ им. И. М. Сеченова при кафедре эндокринологии Института профессионального образования, Москва, Россия
fateeva_anastasi@mail.ru

Унербаева Сауле Адильжановна

К.м.н., руководитель отдела соматики Объединенной университетской клиники № 2 при КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Ильмалиева Актоты Жарылкасымовна

Ассистент кафедры эндокринологии Объединенной университетской клиники № 2 при КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Петунина Нина Александровна

Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

IMMUNOLOGICAL REACTIONS IN PATIENTS COMORBID FLOW IN THYROID DISEASES AND METABOLIC SYNDROME (COMPLETE OR INCOMPLETE METABOLIC SYNDROME)

**A. Fateeva
S. Unerbaeva
A. Ilmalieva
N. Petunina**

Summary. Evaluation of changes in the immune status of patients with comorbid course of thyroid disease and metabolic syndrome and their relationship to blood inflammatory reactions. In a comprehensive study of 90 patients at the age of 18 were included and older. The patients were divided into three groups: the core group — for comorbid metabolic syndrome and diseases of the thyroid gland, the comparison group — patients with complete and incomplete without the metabolic syndrome diagnosed have thyroid disease, patients with disorders of the thyroid gland without the metabolic syndrome.

The state of the immune status at study subjects consisted of phenotypic characteristics of immune cells of peripheral blood, determination of immunoglobulins, the calculation of the immunoregulatory index. It was found that the combined course of metabolic syndrome and thyroid gland cellular and humoral immunity characterized by stimulation of humoral immunity disimmunoglobulinemey, lack of T-cell immunity that may be associated with chronic hyperinsulinemia, dyslipidemia and antigenic stimulation of lipoproteins that cause immunoinflammatory reactions.

The revealed changes of the immune status indicate the presence of autoimmune inflammatory reactions, indicating a higher risk of cardiovascular complications.

Keywords: Metabolic syndrome, thyroid disease, immune status, cardiovascular complications.

Аннотация. Проведена оценка изменений иммунного статуса у пациентов с коморбидным течением тиреоидной патологии и метаболического синдрома и их взаимосвязь с воспалительными реакциями крови. В комплексное исследование были включены 90 пациентов в возрасте от 18 лет и старше. Больные были разделены на три группы: основная группа — коморбидное течение метаболического синдрома и заболеваний щитовидной железы, группы сравнения — пациенты с полным и неполным метаболическим синдромом без диагностированных у них заболеваний щитовидной железы, пациенты с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома.

Исследование состояния иммунного статуса у обследуемых состояло из фенотипической характеристики иммунокомпетентных клеток периферической крови, определения иммуноглобулинов, расчета иммунорегуляторного индекса. Выявлено, что при сочетанном течении метаболического синдрома и патологии щитовидной железы показатели клеточного и гуморального иммунитета отличаются стимуляцией гуморального иммунитета дисиммуноглобулинемией, недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета, что, возможно, связано с хронической гиперинсулинемией, дислипидемией и антигенной стимуляцией липопротеидами, которые и вызывают иммуновоспалительные реакции.

Выявленные изменения иммунного статуса свидетельствуют о наличии аутоиммунных воспалительных реакций, что говорит о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: Метаболический синдром, патология щитовидной железы, иммунный статус, сердечно-сосудистые осложнения.

Введение

Распространенность метаболического синдрома во всем мире колеблется от 25% до 35%. Заболеваемость метаболическим синдромом — прерогатива людей старшего возраста. Нарушения функции щитовидной железы встречаются у них в 5–20% и протекают атипично, а их неспецифичные симптомы практически невозможно выделить у пациента с многочисленными сопутствующими заболеваниями, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и нарушениями обмена веществ.

Есть многочисленные исследования, которые подтверждают взаимосвязь гипотиреоза с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями липидного обмена [1].

Также имеются данные о том, что нарушения углеводного обмена и гиперсимпатикотония тесно коррелируют с гипертиреозом. При этом инсулинорезистентность встречается как при гипо-, так и при гипертиреозе [2,3].

Есть целый ряд исследований показавших, что низконормальный уровень свТ4 ассоциирован с инсулинорезистентностью и 4–5 компонентами метаболического синдрома, и уровень ТТГ в пределах референсных значений положительно и линейно ассоциирован с фатальными коронарными событиями [4].

В настоящее время недостаточно изучены механизмы иммунных и генетических нарушений при метаболическом синдроме и аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (АЗЩЖ). Ряд авторов отмечает снижение субпопуляций Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD4/8, другие же наоборот отмечают увеличение количества лимфоцитов, повышение CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, снижения уровня CD19+ [5]. Имеются и такие исследования, которые показывают, что при эутиреозе средние показатели содержания иммунокомпетентных клеток не отличались от таковых у здоровых лиц, за исключением CD8+ и CD16+CD56+ Т- лимфоцитов [6].

При метаболическом синдроме характерны стимуляция гуморального звена иммунитета, дизиммуноглобулинемия, недостаточность Т-клеточного иммунитета [7]. Другие авторы показали проатерогенное действие системного воспаления, которое заключается в непосредственном действии медиаторов воспаления на липидный обмен с появлением его патологического профиля и активации свободнорадикального окисления липидов. Сочетание метаболического синдрома с патологией щитовидной железы и/или хроническими аутоиммунными заболеваниями характеризовалось усугублени-

ем нарушений в Т- и В-клеточном звене иммунитета, увеличением уровня IgG, снижением IgA и изменением направленности корреляций показателей тиреоидного и иммунного статусов.

Согласно, полученным результатам необходимо учитывать наличие метаболического синдрома при патологии щитовидной железы и начинать его своевременное лечение. Так как, провоспалительный потенциал крови у больных с сочетанным течением метаболического синдрома выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без диагностированных у них заболеваний щитовидной железы, что свидетельствует о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования

Оценка изменений иммунологических показателей у пациентов с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы их взаимосвязь с воспалительными реакциями крови.

Материалы и методы

В комплексное исследование включены 90 пациентов в возрасте от 18 лет и старше. Из них женщин 65 человек, мужчин — 25 человек. Больные были разделены на три группы:

Основная группа — коморбидное течение метаболического синдрома и щитовидной железы, Группа сравнения- пациенты с полным и неполным метаболическим синдромом без диагностированных у них заболеваний щитовидной железы, группа пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома.

В основной группе — около 43,3% это сочетанное течение аутоиммунного тиреоидита и метаболического синдрома, 36,6%-диффузный нетоксический зоб и метаболический синдром, 16,7%- узловой коллоидный пролифелирующий зоб и метаболический синдром, 3,3%-диффузно-токсический зоб и метаболический синдром. Причем, эутиреозное состояние наблюдалось в 73,3%, гипотиреоз диагностирован в 26,7%, гипертиреоза не выявлено.

Группа пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома-диффузный нетоксический зоб 40%, АИТ-30%, узловой коллоидный пролифелирующий зоб-23,3%, ДТЗ-3,3%, послеоперационный гипотиреоз-3,3%.

В данной группе эутиреозный статус наблюдался в 73,3%, гипотиреоз — 23,3%, гипертиреоз — 3,3%.

Таблица 1. Частотное (в %) распределение по группам ИМТ в основной и контрольных группах

Группы ИМТ	Классификация	Всего	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1	Недостаточная	-	-	-	-
2	Нормальная	-	-	-	-
3	Избыточная	3,3% (2)	3,3% (1)	3,3% (1)	-
4	Ожирение I ст.	50% (30)	53,3% (16)	46,7% (14)	-
5	Ожирение II ст.	46,7% (28)	43,3% (13)	50% (15)	-
6	Ожирение III ст.	-	-	-	-

Таблица 2. Показатели иммуноглобулинов в трех сравниваемых группах

Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	Группа с изолированным поражением щитовидной железы (n=30)	P (1–2)	P (1–3)
Ig A, г/л	2,3±0,2	1,41±0,2	1,95±0,2	<0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,9±0,2	1,42±0,2	2,1±0,2	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	21,99±0,8	15,7±1,5	21,54±0,9	<0,05	>0,05

Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании критериев, разработанных международной федерацией диабета 2005 года. Индекс массы тела у пациентов основной группы и группы сравнения представлен в таблице.

В число обследованных не включались больные с острыми и хроническими инфекционно-воспалительными, аллергическими, онкологическими заболеваниями, гепатитом алкогольной и вирусной этиологии, гипоталамическим ожирением, декомпенсированным сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью по NYHA IV ст., наличием в анамнезе инфаркта миокарда или мозгового инсульта, тяжелых нарушений функции почек и печени, тяжелой формы артериальной гипертензии, психическими заболеваниями, эпилепсией, системными заболеваниями крови, лихорадочными состояниями.

Исследование состояния иммунной системы у обследуемых состояло из фенотипической характеристики иммунокомпетентных клеток периферической крови.

В плазме крови определяли уровень TNF-а и растворимого рецептора к TNF-а (sTNF-а RI) методом иммуноферментного анализа.

Оценивался неспецифический маркер воспаления крови С-реактивный белок (СРБ) путем проведения биохимического анализа крови.

Для исследования клеточного иммунитета проводилось фенотипирование иммунокомпетентных клеток периферической крови с использованием моноклональных антител к молекулам CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, HLA-DR. Также определялся иммунорегуляторный индекс через соотношение CD4+/CD8+.

Результаты и обсуждение

У 18 пациентов с метаболическим синдромом были нарушения углеводного обмена: СД 2 типа — у 10 (55,6%), нарушенная толерантность к глюкозе — у 6 (33,3%), нарушенная гликемия натощак — у 2 (11,1%).

При анализе иммунограммы в основной группе наблюдалось наибольшее повышение Ig G, играющего важную роль в аутоиммунной агрессии, особенно в сочетании с повышенными провоспалительными биохимическими и иммунологическими маркерами. Данные иммуноглобулинов в основной и контрольных группах представлены в таблице 2.

Примечание. p — достоверность различия показателей между основной группой, группой сравнения и группой пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома.

Провоспалительный потенциал крови у больных с сочетанным течением метаболического синдрома выше и у пациентов с метаболическим синдромом без диагностированных у них заболеваний щитовидной же-

Таблица 3. Показатели провоспалительного потенциала крови в трех сравниваемых группах

Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	Группа с изолированным поражением щитовидной железы (n=30)	P (1-2)	P (1-3)
СРБ, мг/л	7,6±0,5	4,3±0,06	8,07±0,04	<0,05	>0,05
ФНО, пг/мл	9,31±2,2	6,1±1,6	6,1±1,3	<0,05	>0,05

Примечание. p — достоверность различия показателей между основной группой, группой сравнения и группой пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома

Таблица 4. Характеристика показателей иммунограммы

Показатели клеточного иммунитета у больных в трех исследовательских группах					
Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	(n=30)	P (1-2)	P (1-3)
В-лимфоциты (CD3+),%	,6±0,6	,97±0,76	,1±1,1	<0,05	>0,05
Т-лимфоциты, %	,9±0,9	,97±1,06	,3±0,8	>0,05	<0,05
CD4+(Т-хелперы),%	,2±0,7	,5±1,24	,4±1,5	<0,05	>0,05
CD8+(Т-цитотоксические),%	,9±0,64	,8±0,6	,8±1,5	>0,05	<0,05
ИРИ(иммунорегуляторный индекс)	,6±0,05	,7±0,06	,6±0,07	>0,05	>0,05
CD16+(NK-киллеры),%	,97±0,6	,7±0,5	,3±0,6	>0,05	>0,05

Примечание. p — достоверность различия показателей между основной группой, группой сравнения и группой пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома.

лезы выше, группе больных с изолированной патологией щитовидной железы. Данные воспалительных маркеров крови показаны в таблице 3.

Данные иммунологических исследований в контрольной группе и в группе пациентов с метаболическим синдромом представлены в таблице 4.

Содержание Т-лимфоцитов% с CD4+ и CD8+ детерминантами было достоверно ниже в основной группе (p<0,05), чем в группе с метаболическим синдромом и группе с изолированным поражением щитовидной железы. Это говорит о нарушении деятельности клеточного звена иммунитета.

Основной функцией Т-лимфоцитов (CD4+, Т-хелперы), является способность продуцировать различные цитокины и участвовать в регуляции клеточного и гуморального иммунитета [8].

В основной группе содержание CD3+ лимфоцитов (p<0,05) было существенно выше, чем в группе с метаболическим синдромом. Но при анализе уровней иммуноглобулинов сыворотки крови, которые являются основными показателями функциональной активности В-лимфоцитов выявлено, что в основной группе Ig G существенно превышает нормативные значения (p<0,05) в сравнении с группой пациентов с метаболическим синдромом и группой с изолированным поражением щитовидной железы. В цепи иммунологических реакций именно Ig G играет важную роль в развитии аутоиммун-

ного воспаления. Это доказывает и то, что в основной группе неспецифический и специфический маркеры воспаления (СРБ, ФНО) выше (p<0,05), чем в группе с метаболическим синдромом и группе с изолированным поражением щитовидной железы.

Можно предположить, что при сочетанном течении метаболического синдрома и патологии щитовидной железы увеличивается цитотоксическое действие иммунных воспалительных маркеров на клеточные мембраны, которые впоследствии способствуют образованию антител, реагирующих с фосфолипидами собственных мембран клеток[9].

Выводы

1. У больных с коморбидным течением метаболическим синдромом и патологии щитовидной железы установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями клеточного и гуморального иммунитета с провоспалительным потенциалом крови.

2. При коморбидном течении метаболическом синдромом и патологии щитовидной железы наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (CD4+, CD8+) в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета (Ig G), что косвенно свидетельствует о наличии аутоиммунных воспалительных реакций и требует персонифицированного подхода к лечению пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земсков А. М., Земсков В. М. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей. — М.: Триада-Х, 2011. — 288 с.
2. Brenta G. Diabetes and thyroid disorders // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. — 2010. — № 10(4). — P. 172–177.
3. Duntas L. H., Orgiazzi J., Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2011 Feb 24. — Doi 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.
4. Roos R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115–26.
5. Белоусова С. В. Параметры иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом с различным состоянием функции щитовидной железы. / *Мед. иммунология* 2003. -Т.5 —№ 3–4. — С. 246–247.
6. О. И. Кузьминок и др. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / *Иммунология*. 2002. — № 2 — С. 44–48.
7. Забелина, В. Д. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкартумян / *Тер. Архив*. 2004. — № 5. — С. 66–72.
8. Танченко О. А., Нарышкина С. В. Урсodeоксихолевая кислота в лечении метаболического синдрома // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2011. — № 1. — С. 19–21.
9. Reaven G. M. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. — Vol. 38, № 6. — P. 2399–2403.

© Фатеева Анастасия Александровна (fateeva_anastasi@mail.ru),

Унербаева Сауле Адильжановна, Ильмалиева Актоты Жарылкасымовна, Петунина Нина Александровна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

