

На правах рукописи

**Гусева Евгения Юрьевна**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.36 - аллергология и иммунология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Екатеринбург – 2009**

Работа выполнена в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН,  
г. Екатеринбург

Научные руководители:

академик РАН и РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

Черешнев Валерий Александрович,

доктор медицинских наук

Гаврилова Татьяна Валерьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Чистякова Гузель Нуховна,

доктор медицинских наук, профессор

Зурочка Александр Владимирович

Ведущая организация:

ГНЦ - Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва

Защита диссертации состоится «31»марта 2009 г. в 10-00 часов на заседании  
диссертационного совета Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии  
УрО РАН по адресу: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН  
по адресу: 620041, г. Екатеринбург, ГСП-593, ул. Софьи Ковалевской  
/Академическая, д. 22/20, с авторефератом – на сайте Института иммунологии и  
физиологии УрО РАН – [http: //www.iip.uran.ru](http://www.iip.uran.ru)

Автореферат разослан «26» февраля 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона

БГ – болезнь Грейвса

БГ+ЭОП – болезнь Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией

КГ – контрольная группа

НУЗ – нетоксический узловой зоб, включающий одноузловой нетоксический и многоузловой эндемический зоб (ОНЗ+МЭЗ)

Фаг. нс – спонтанно фагоцитирующие нейтрофилы

Фаг. с – стимулированные фагоцитирующие нейтрофилы

ФЧ – фагоцитарное число

ЩЖ – щитовидная железа

CD – cell differentiation antigens или cluster definition – антигены кластеров дифференцировки клеток

HLA-DR – общий маркер моноцитов, В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

Ig – иммуноглобулин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Распространенность заболеваний щитовидной железы, в патогенезе которых существенную роль играют аутоиммунные механизмы, в течение последнего десятилетия неуклонно возрастает. К числу основных причин сложившейся ситуации можно отнести йодную недостаточность, характерную для эндемического Уральского региона; экологические сдвиги, связанные с загрязнением окружающей среды ксенобиотиками, радионуклидами; изменения в характере питания населения (Бейкин Я.Б. и др., 2001; Настоящая Н.Н. и др., 2002; Фархутдинова Л.М. и др., 2004; Jacobson E.M. et al., 2007). Кроме того, доказана роль бактерий, вирусов, тиреорезекции, индуцирующих развитие аутоиммунного процесса в щитовидной железе (Крижановская Е.В. и др., 2000; Гольбрайх В.А. и др., 2003; Попова Е.В. и др., 2003; Teissier M.P. et al., 2004; Wen W.V. et al., 2007). Не меньшее значение в увеличении частоты патологии щитовидной железы имеет и улучшение методов диагностики в последние годы.

Известно, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы чаще дебютируют у женщин в трудоспособном возрасте от 35 до 60 лет, хотя в последнее время отмечается «омоложение» данной патологии (Бровкина А.Ф., 2004; Фаттахова Е.К. и др., 2005; Teissier M.P. et al., 2004; Bednarczuk T. et al., 2007; Douglas R.S. et al., 2007).

Большинство авторов приводят противоречивые данные об участии клеточных и гуморальных факторов иммунной системы в возникновении и формировании аутоиммунного процесса, что может быть следствием недостаточного учета стадии заболевания (Мирсалимов Ф.М. и др., 2003; Андреева И.И. и др., 2004; Глазанова Т.В. и др., 2004; Goh S.Y. et al., 2004; Khoo T.K. et al., 2007). Это обуславливает необходимость проведения иммунологических исследований в разные стадии развития патологии. Кроме того, неоднозначны данные о специфических иммунологических маркерах, имеющих прогностическое значение в клиническом течении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (Черешнев В.А. и др.,

2004; De Bellis A. et al., 2003; Salvi T. et al., 2004; Schott M. et al., 2004; Bednarczuk T. et al., 2007; Mankai A. et al., 2007; Wen W.B., 2007).

Предлагаемые на сегодняшний день методы лечения в большинстве своем направлены лишь на функциональное состояние щитовидной железы, а роль иммуотропных патогенетических методов лечения недооценивается в клинической практике (Касаткина Э.П., 2002; Бровкина А.Ф., 2004; Wen W.B. et al., 2007). Проблема лечения болезни Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией остается актуальной в клинической эндокринологии и офтальмологии, что определяется тяжестью состояния больных и терапевтической торпидностью. Препаратами выбора остаются глюкокортикоиды, причем, по мнению ряда исследователей, их применение является неоднозначным в связи с широким спектром противопоказаний и осложнений, а также высокой частотой обострений и малой длительностью ремиссий, особенно после их перорального применения (Фаттахова Е.К. и др., 2005; Bartalena L. et al., 2004; Eckstein A.K. et al., 2004; Khoo T.K. et al., 2007).

В этой связи исследования широкого спектра иммунологических показателей у больных АЗЩЖ, в том числе болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией в динамике терапии глюкокортикоидами, представляют теоретическую и практическую значимость.

**Цель исследования** – выявить иммунологические особенности аутоиммунной патологии щитовидной железы у жителей города Екатеринбурга.

**Задачи исследования.**

1. Провести сравнительный анализ иммунологического профиля больных с заболеваниями щитовидной железы аутоиммунного, в стадии функциональной декомпенсации, и неаутоиммунного генеза с показателями условно-здоровых лиц.

2. Выявить отличительные особенности иммунологического профиля больных с различными формами аутоиммунной патологии щитовидной железы в стадии функциональной декомпенсации.

3. Провести сравнительный анализ иммунологического профиля больных с различными формами аутоиммунной и неаутоиммунной патологии щитовидной железы, включая корреляционный анализ параметров иммунной системы.

4. Оценить динамику клинико-иммунологических показателей у больных болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией при пероральном применении глюкокортикоидов в качестве патогенетической терапии.

**Научная новизна.** Впервые у больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы, проживающих в г. Екатеринбурге, проведено комплексное исследование параметров иммунитета в стадии функциональной декомпенсации. Выявлены как типовые иммунологические особенности: наличие аутоантител (АТ-ТГ, АТ-ТПО), повышенное количество клеток с маркером CD3+ и сывороточной концентрации IFN- $\gamma$ , так и отличительные: при аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса – в разной степени выраженности аутоантителопродукции, а при БГ в сочетании с ЭОП – в изменении клеточных параметров иммунитета.

В сравнительном аспекте показателей иммунитета при патологии щитовидной железы аутоиммунного и неаутоиммунного генеза (на примере нетоксических узловых форм зоба), определены отличительные признаки: при аутоиммунном тиреоидите и изолированной форме болезни Грейвса они заключаются в степени выраженности цитокиновой продукции, а при болезни Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией – в изменении клеточных параметров иммунитета.

Впервые установлено, что после перорального применения преднизолона у пациентов с болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией клиническая стадия офтальмопатии остается субкомпенсированной, несмотря на положительную динамику со стороны отдельных глазных симптомов; сохраняются иммунологические признаки продолжающегося активного воспалительного процесса и аутоиммунной агрессии против ткани щитовидной железы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы состоит в существенном расширении знаний о состоянии иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы в стадии функциональной декомпенсации. Результаты, полученные при комплексном исследовании, дополняют представления о типовых и отличительных изменениях иммунологического профиля при разных формах аутоиммунной и неаутоиммунной патологии щитовидной железы.

Данные, полученные на основании клинико-иммунологических исследований у пациентов с болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией, углубляют представление о направленности действия глюкокортикоидов при пероральном применении в качестве патогенетической терапии этой патологии и указывают на необходимость комплексного подхода в оценке их действия.

Практическая значимость работы определяется следующим. Результаты исследований свидетельствуют о важной роли иммунологического мониторинга у больных при аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса в стадии функциональной декомпенсации. В частности, определение уровня ИЛ-1 $\beta$  для динамического наблюдения за степенью активности воспалительного процесса при проведении лечения; пациентам с болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией, получающим перорально глюкокортикоиды, информативными иммунологическими параметрами, позволяющими контролировать активность патологического процесса, являются CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+лимфоциты, фагоцитарная активность нейтрофилов, сывороточная концентрация IFN- $\gamma$ , компонентов комплемента, органоспецифических аутоантител.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Иммунологические исследования больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы свидетельствуют о наличии активного воспалительного процесса с изменениями в Т-, В-системах иммунитета, цитокино- и аутоантителопродукции.

2. Сравнительный анализ иммунологических данных больных с аутоиммунной патологией щитовидной железы позволил выявить изменения, имеющие как общие, типовые, так и отличительные особенности.

3. При болезни Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией пероральное применение преднизолона не приводит офтальмопатию к стадии клинической компенсации, сохраняются иммунологические признаки продолжающегося активного воспалительного процесса аутоиммунного генеза в ткани щитовидной железы.

**Внедрение в практику.** Основные положения диссертации используются Министерством здравоохранения Свердловской области, в практической работе эндокринологических отделений МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга, а также в учебном процессе на кафедре внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии ГОУ ВПО Уральской государственной медицинской академии Росздрава.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Научно-практической конференции офтальмологов Прикамья совместно с Российским и Уральским научными обществами иммунологов (Пермь, 2005), VI Международной конференции «Проблемы загрязнения окружающей среды» (Пермь – Казань – Пермь, 2005), XIII Научно-практической конференции офтальмологов (Екатеринбург, 2005), II Объединенном иммунологическом форуме (Санкт-Петербург, 2008). Диссертационная работа апробирована и обсуждена на заседании проблемной комиссии по аллергологии и иммунологии ИИФ УрО РАН.

**Публикации.** Основные положения диссертации изложены в 8 печатных работах, из них 3 – статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 232 источника, из них 97 отечественных и 135 зарубежных, иллюстрирована 37 таблицами, 19 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Диссертация обобщает исследования (2002 – 2008 гг.), выполненные в соответствии с планом научных исследований Института иммунологии и физиологии УрО РАН в лаборатории иммунологии онтогенеза (с 2008 г. – иммунопатофизиологии), диагностическом центре лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка; клинические, инструментальные и гистологические исследования осуществлены в МУ ГКБ №40.

Проведены комплексные клинические и лабораторно-инструментальные обследования лиц, составляющих три группы. Общее число обследованных 110 человек, являющихся жителями г. Екатеринбурга, из них – 90 больных с разными формами патологии ЩЖ, средний возраст которых составил 41,25 (25,00 – 44,50) лет, женщин – 80%, мужчин – 20%. Для анализа состояния иммунной системы больных методом случайной выборки были отобраны условно-здоровые лица – 20 человек, средний возраст которых составил 32,50 (29,00 – 37,50) лет, женщин – 70%, мужчин – 30%.

Первую группу, основную, составили больные с лабораторно подтвержденным аутоиммунным генезом патологии щитовидной железы в стадии функциональной декомпенсации: АИТ и БГ – 56 человек. В зависимости от нозологической формы заболевания пациенты этой группы были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа (10 человек) – больные с АИТ; 2-я подгруппа (30 человек) – с БГ изолированной формы; 3-я подгруппа (16 человек) – с БГ в сочетании с ЭОП.

Вторую группу, группу сравнения, составили больные с лабораторно подтвержденным неаутоиммунным генезом патологии щитовидной железы – 34 человека: с одноузловым нетоксическим зобом – 17 человек, с многоузловым эндемическим зобом – 17. Они были объединены в одну группу – НУЗ, поскольку у больных с данными нозологическими формами заболеваний ЩЖ отсутствовали статистически значимые отличия по клинико-anamнестическим и лабораторным параметрам (данные не приводятся).

Третью группу, контрольную, составили условно-здоровые лица.

Оценка состояния иммунной системы обследуемых проводилась с помощью лабораторных тестов. Выполнено 4699 иммунологических тестов, включающих определение следующих параметров: абсолютного количества лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы; популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD54+, CD95+, HLA-DR+) методом мембранной иммуофлюоресценции с использованием панели ФИТЦ-меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам («Сорбент», г. Москва); показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного микробными полисахаридами (зимозаном) фагоцитоза на модели поглощения частиц латекса; концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. (1964) и Ig E общего методом твердофазного ИФА («Хема-медика», г. Москва); C1-, C2-, C3-, C4-, C5-компонентов комплемента и общей комплементарной активности методом гемолитического титрования; цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) методом ИФА в микропланшетном формате с регистрацией результатов на ридере «Multiscan Plus» фирмы «Labsystems» (Финляндия) с применением реактивов фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург); спектра антиядерных антител («Orgentec», Германия), аутоантител к нативной и денатурированной ДНК («Навина», г. Москва), тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе («Алкор-Био», Россия) методом ИФА, к рецептору тиреотропного гормона («Medipan Diagnostica», Германия) методом конкурентного ИФА.

Офтальмологическое обследование включало комплекс стандартных диагностических исследований, в том числе визометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, экзофтальмометрию, бинокулометрию, определение поля зрения, тонометрию.

В работе использованы данные лабораторного исследования функционального состояния гипоталамо-гипофиз-тиреоидной системы по концентрации тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и свободного тироксина в сыворотке крови; ультразвукового исследования ЩЖ с вычислением объема органа, определением эхогенности, эхоструктуры, узловых и кистозных образований; гистологического исследования ткани, составляющей узел у больных с НУЗ для исключения онкологического процесса.

Для определения стадии эндокринной офтальмопатии использована классификация, предложенная А.Ф. Бровкиной и А.М. Тютюнниковой (1990 г.).

Исследование клинико-лабораторных параметров осуществлялось однократно у условно-здоровых лиц и больных аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса до начала проведения заместительной или тиреостатической терапии соответственно, а также в динамике терапии преднизолоном у больных болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией.

Большинство исследуемых иммунологических показателей имеют несимметричное распределение, поэтому проводился интерквартильный анализ с вычислением медиан (Me), квартилей (25% – 75%), минимального и максимального значений; применялись непараметрические методы статистики с использованием критерия Краскала–Уоллеса для независимых групп, который позволяет использовать при необходимости процедуры множественного сравнения, критерия Уилкоксона для связанных выборок, коэффициента корреляции Спирмана. При корреляционном анализе оценивались только достоверные связи, имеющие средние и сильные корреляционные зависимости ( $r > 0,5$ ). Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows и Microsoft Excel».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Сравнительный анализ иммунологических параметров больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы с показателями контрольной группы.**

При анализе клеточных параметров иммунитета при всех формах АЗЩЖ установлено повышение относительного количества клеток с маркером CD3+; при АИТ – снижение относительного и абсолютного числа клеток с маркером CD25+; при БГ в сочетании с ЭОП – повышение абсолютного числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, клеток, несущих маркеры CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ (рис. 1).

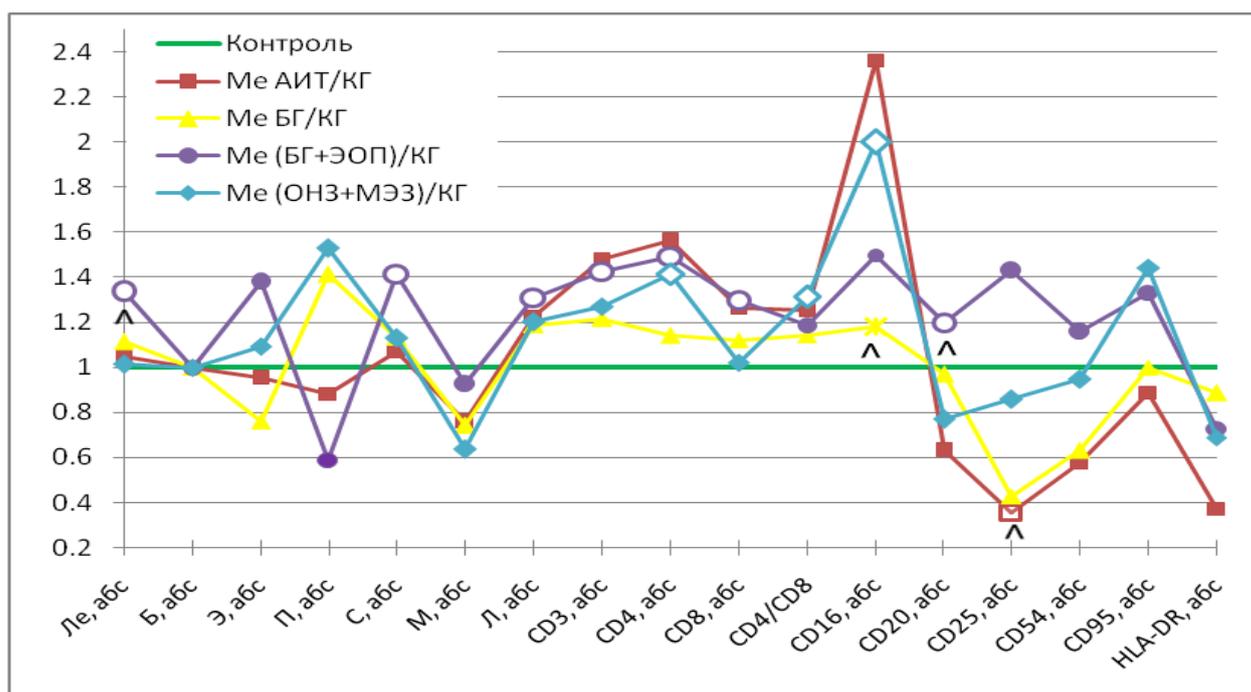


Рисунок 1. Профиль клеточных параметров иммунной системы у больных с аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса изолированной формы и в сочетании с эндокринной офтальмопатией, нетоксическими узловыми формами зоба  
 Примечание: по оси абсцисс – Le – лейкоциты, Б – базофилы, Э – эозинофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, М – моноциты, Л – лимфоциты, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD54+, CD95+, HLA-DR+ - популяции и субпопуляции лимфоцитов; abs – абсолютное значение. По оси ординат – кратность отличий медиан (Me) в исследуемых группах больных относительно КГ, медиана которых соответствует индексу 1,0; маркер без заливки –  $p < 0,05$  по отношению к КГ, ^ –  $p < 0,05$  к ОНЗ+МЭЗ

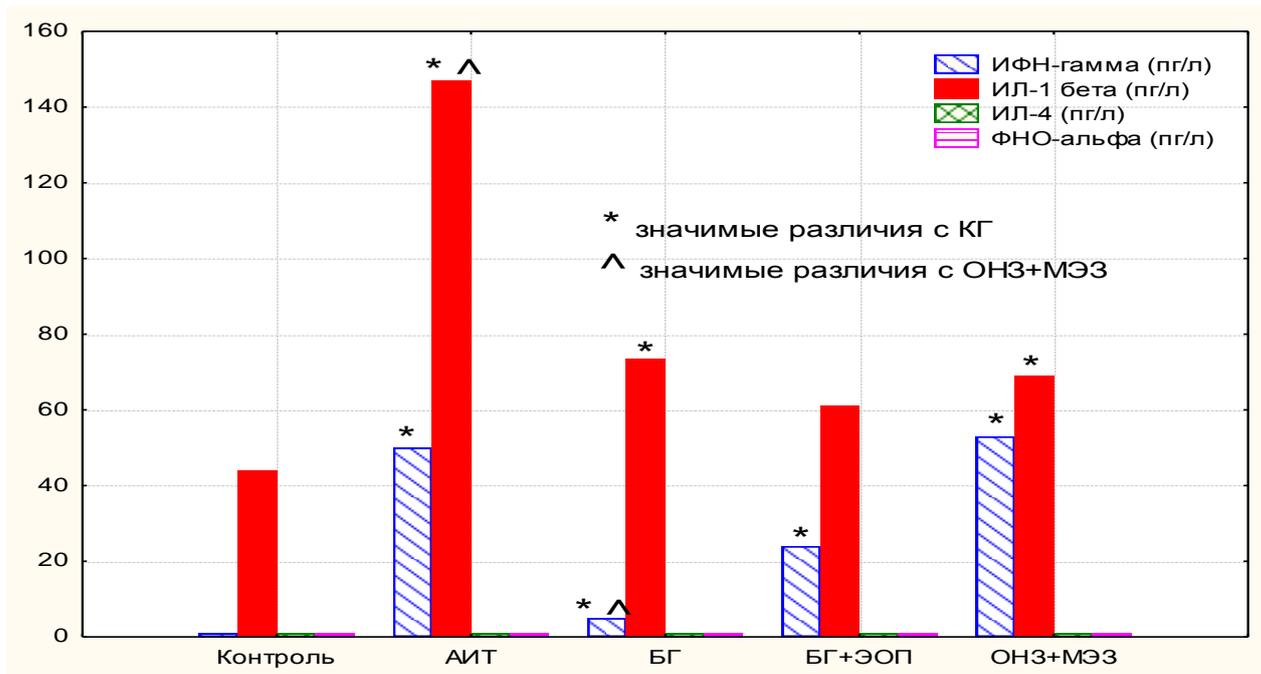


Рисунок 2. Характеристика показателей цитокиновой продукции больных аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса изолированной формы и в сочетании с эндокринной офтальмопатией, нетоксическими узловыми формами зоба

Примечание: здесь и на рисунке 3 по оси абсцисс – иммунологические параметры при разной патологии щитовидной железы, по оси ординат – значения медиан иммунологических показателей

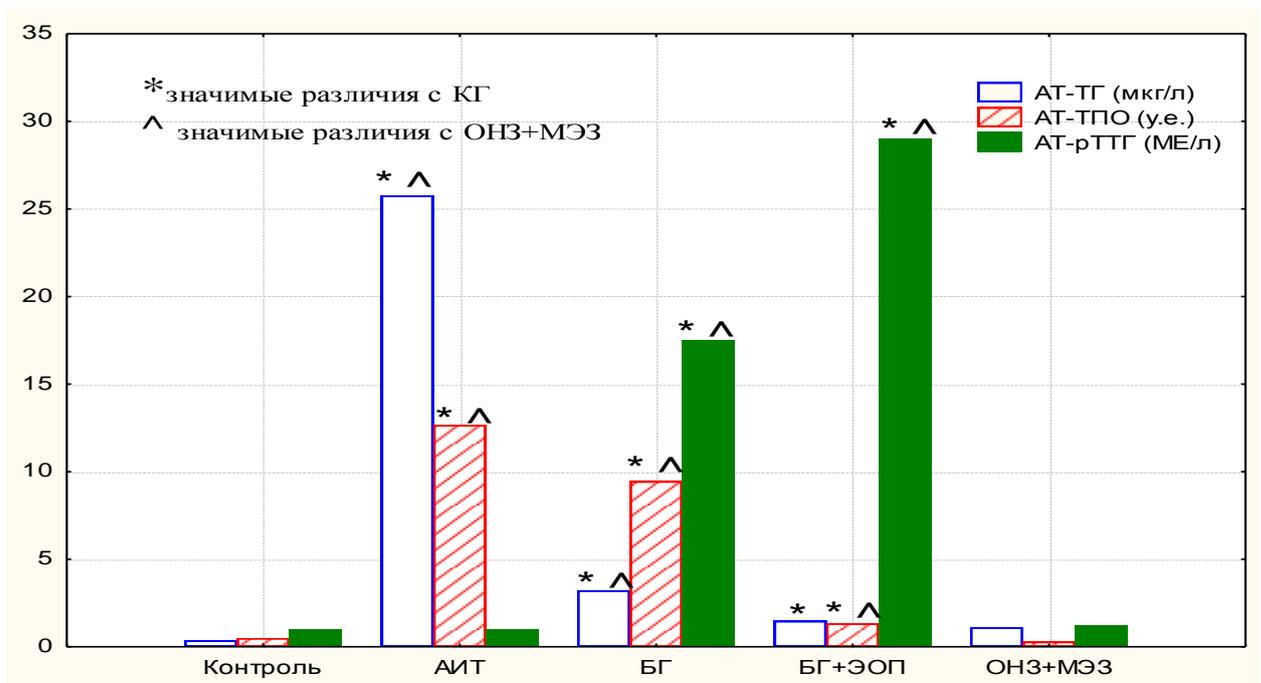


Рисунок 3. Характеристика показателей аутоантителопродукции больных аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса изолированной формы и в сочетании с эндокринной офтальмопатией, нетоксическими узловыми формами зоба

При всех формах аутоиммунных заболеваний щитовидной железы отмечено повышение сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$ , при АИТ и БГ – IL-1 $\beta$  (рис. 2).

При всех формах аутоиммунных заболеваний щитовидной железы выявлено увеличение сывороточных концентраций АТ-ТГ, АТ-ТПО, при БГ как изолированной, так и в сочетании с ЭОП – АТ-рТТГ (рис. 3).

### **Сравнительный анализ иммунологических данных больных с различными формами аутоиммунной патологии щитовидной железы.**

Иммунологические показатели больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, имеющие достоверные различия, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Иммунологические показатели больных аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса изолированной формы и в сочетании с эндокринной офтальмопатией  
Me (25% – 75%)

Показатель	Аутоиммунный тиреоидит	Болезнь Грейвса
АТ-ТГ, мкг/л	25,77 (9,86 – 75,00)	3,22 (1,08 – 15,84)
АТ-рТТГ, МЕ/л	1,00 (1,00 – 1,10)	17,50 (8,10 – 35,00)
CD20+, %	9,00 (8,00 – 12,00)	15,00 (12,00 – 19,00)
CD20+, 10 <sup>9</sup> /л	0,21 (0,18 – 0,23)	0,32 (0,22 – 0,44)
	Аутоиммунный тиреоидит	Болезнь Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией
АТ-ТГ, мкг/л	25,77 (9,86 – 75,00)	1,48 (0,53 – 10,52)
АТ-ТПО, у.е.	12,67 (5,80 – 16,40)	1,34 (0,40 – 5,02)
АТ-рТТГ, МЕ/л	1,00 (1,00 – 1,10)	29,00 (5,90 – 34,00)
CD20+, %	9,00 (8,00 – 12,00)	16,50 (14,50 – 21,50)
CD20+, 10 <sup>9</sup> /л	0,21 (0,18 – 0,23)	0,39 (0,35 – 0,48)
CD25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 (0,00 – 0,05)	0,10 (0,04 – 0,15)
CD25+, %	1,00 (0,50 – 2,00)	2,00 (2,00 – 7,00)
	Болезнь Грейвса	Болезнь Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией
АТ-ТПО, у.е.	9,45 (1,66 – 13,09)	1,34 (0,40 – 5,02)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,65 (4,55 – 6,70)	6,78 (5,48 – 8,18)
CD3+, 10 <sup>9</sup> /л	1,41 (1,15 – 2,21)	1,66 (1,48 – 2,23)
CD20+, 10 <sup>9</sup> /л	0,32 (0,22 – 0,44)	0,39 (0,35 – 0,48)
CD25+, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 (0,02 – 0,09)	0,10 (0,04 – 0,15)

При сравнении клеточных параметров иммунитета при АИТ выявлено меньшее относительное и абсолютное число клеток с маркером CD20+, чем при БГ как изолированной, так и в сочетании с ЭОП, а также с маркером CD25+ в отличие от последней. При БГ в сочетании с ЭОП в отличие от изолированной формы наблюдалось высокое абсолютное количество лейкоцитов, CD3+, CD20+, CD25+лимфоцитов.

При всех формах аутоиммунных заболеваний щитовидной железы установлена высокая концентрация АТ-ТГ и АТ-ТПО, однако при АИТ уровень АТ-ТГ был выше в 8 раз, чем при БГ, и в 17,4 раза, по сравнению с БГ в сочетании с ЭОП, а уровень АТ-ТПО превышал в 9,5 раз значения при последней форме. При БГ как изолированной, так и в сочетании с ЭОП уровень АТ-рТТГ был повышен, в то время как при АИТ находился в пределах нормативных значений.

### **Сравнительный анализ иммунологических данных больных с различными формами аутоиммунной патологии щитовидной железы с неаутоиммунной.**

У больных с АЗЩЖ при сравнении с данными больных НУЗ определены следующие достоверные изменения значений иммунологических параметров.

При исследовании клеточных параметров иммунитета больных АИТ выявлено низкое относительное и абсолютное число клеток с маркером CD25+, в то время как при НУЗ их количество было в пределах нормативных значений. При БГ относительное и абсолютное количество CD16+лимфоцитов в пределах нормативных значений, в то время как при НУЗ оно было повышенным; при БГ в сочетании с ЭОП относительное количество CD16+лимфоцитов также было в пределах нормативных значений, при НУЗ оно было повышенным, а абсолютное число лейкоцитов и CD20+лимфоцитов было повышенным, при нормальных значениях этих показателей у больных нетоксическими узловыми формами зоба (рис. 1).

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов у больных БГ в сочетании с ЭОП отмечено повышенное содержание относительного и абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов в тестах стимулированного фагоцитоза при нормальных значениях этих показателей при НУЗ.

При аутоиммунном тиреоидите, как и при нетоксических узловых формах зоба, выявлен высокий уровень сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , однако при АИТ он был выше в 2,1 раза. При БГ, как и при НУЗ, наблюдался высокий уровень концентрации другого провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$ , однако при БГ концентрация его в сыворотке крови значительно ниже (рис. 2).

При разных формах аутоиммунной патологии щитовидной железы в отличие от нетоксических узловых форм зоба имел место высокий уровень концентрации органоспецифических аутоантител, являющихся маркерами аутоиммунного процесса в ЩЖ: при АИТ – АТ-ТГ, АТ-ТПО, при БГ – АТ-ТГ, АТ-ТПО, АТ-рТТГ, при БГ в сочетании с ЭОП – АТ-ТПО, АТ-рТТГ (рис. 3).

Анализ корреляционных связей между иммунологическими показателями в исследуемых группах больных с патологией ЩЖ выявил различное количество внутрисистемных взаимосвязей.

Так, при АИТ наблюдалось большее их количество, обнаружена сильная обратная зависимость между активированными лимфоцитами HLA-DR<sup>+</sup> и сывороточной концентрацией IgG ( $r = -0,74$ ), а также между CD54<sup>+</sup>лимфоцитами и концентрацией аутоантител АТ-ТГ ( $r = -0,64$ ), АТ-ТПО ( $r = -0,53$ ).

При изолированной форме БГ наблюдалось меньшее количество таких взаимосвязей, в частности отсутствовали корреляционные связи между клеточными и гуморальными параметрами иммунитета.

При БГ в сочетании с ЭОП, также, как при АИТ, выявлен широкий спектр взаимосвязей. Это согласуется с увеличением содержания в периферической крови этих больных числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, общего числа лимфоцитов, клеток с маркерами CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, стимулированного фагоцитарного

числа только при данной патологии, наряду с гиперпродукцией органоспецифических аутоантител. Установлено наличие прямой корреляционной связи между HLA-DR+лимфоцитами и сывороточной концентрацией IFN- $\gamma$  ( $r= 0,56$ ), а также АТ-рТТГ ( $r= 0,57$ ), что свидетельствует о наличии выраженных системных взаимосвязей, опосредуемых клеточными иммунологическими параметрами.

В отличие от аутоиммунной патологии щитовидной железы при нетоксических узловых формах зоба определены корреляционные зависимости только между клеточными параметрами иммунитета.

### **Сравнительный анализ клинико-иммунологических показателей у больных болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией при пероральном применении глюкокортикоидов.**

Установлено, несмотря на положительную динамику со стороны отдельных глазных симптомов в виде уменьшения числа случаев или ослабление степени выраженности субъективных признаков – светобоязни, слезотечения, болей в орбите, ощущения «инородного тела» и напряжения, а также объективных признаков – отека бульбарной конъюнктивы, периорбитальной области, затруднения репозиции и ограничения подвижности глазных яблок, после завершения курсового приема преднизолона внутрь клиническая стадия эндокринной офтальмопатии оставалась субкомпенсированной.

Значения иммунологических параметров в группе больных БГ в сочетании с ЭОП в динамике терапии приведены в таблице 2.

Проведенный анализ изменений иммунологического профиля больных БГ в сочетании с ЭОП после окончания лечения преднизолоном выявил следующее: снижение концентрации АТ-ТГ и числа клеток с маркером CD25+ до значений условно-здоровых лиц, сохранение повышенных абсолютного числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, CD3+, CD4+, CD16+лимфоцитов в периферической крови, сывороточных концентраций IFN- $\gamma$ , органоспецифических аутоантител (АТ-ТПО, АТ-рТТГ), увеличение содержания клеток, несущих маркер CD8+,

соотношения CD4+/CD8+ в периферической крови, C5- компонента комплемента в сыворотке крови. Приведенные данные свидетельствуют о сохранении активного воспалительного процесса с преобладанием Th1 типа иммунного ответа и аутоиммунной дисфункции у больных БГ в сочетании ЭОП после лечения преднизолоном.

Таблица 2.

Иммунологические показатели больных при болезни Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией после курса преднизолона  
Me (25% – 75%)

Показатель	Контроль	После лечения	
		по окончании	через 3 месяца
Фаг. нс., %	48,00 (33,00 – 62,50)	34,00 (26,00 – 36,00)	14,00 (14,00 – 40,00)*
Фаг. с., %	68,50 (54,00 – 76,50)	55,00 (50,00 – 56,00)	43,00 (37,00 – 49,00)*
ФЧ стимул.	8,10 (7,00 – 8,70)	7,70 (7,40 – 8,00)	6,10 (5,90 – 6,30)*^
Фаг. нс., 10 <sup>9</sup> /л	1,20 (0,85 – 1,72)	1,28 (0,83 – 2,02)	0,38 (0,33 – 0,60)*
Фаг. с., 10 <sup>9</sup> /л	1,49 (1,31 – 2,04)	1,95 (1,49 – 2,59)	1,07 (0,63 – 1,09)*
IFN-γ, пг/мл	0,00 (0,00 – 0,00)	34,00 (0,00 – 53,00)*	30,00 (20,00 – 40,00)*
C0, у.е.	4,90 (4,80 – 4,90)	4,90 (4,90 – 5,60)	5,90 (5,80 – 5,90)*
C2, у.е.	4,90 (4,750 – 5,70)	4,90 (4,80 – 5,80)	5,90 (5,70 – 5,90)*
C3, у.е.	4,85 (4,80 – 5,75)	5,80 (4,90 – 5,80)	5,90 (5,90 – 6,80)*
C4, у.е.	5,30 (4,80 – 5,80)	5,80 (5,80 – 5,80)	5,90 (5,80 – 5,90)*
C5, у.е.	4,90 (4,80 – 5,90)	6,90 (6,90 – 6,90)*	6,90 (5,90 – 6,90)*
АТ-ТГ, мкг/л	0,37 (0,02 – 0,65)	0,10 (0,00 – 2,17)	0,13 (0,02 – 4,60)
АТ-ТПО, у.е.	0,05 (0,02 – 0,09)	2,83 (2,08 – 5,60)*	12,44 (4,06 – 16,10)*^
АТ-рТТГ, МЕ/л	0,00 (0,00 – 0,00)	4,50 (2,00 – 26,00)*	7,00 (3,30 – 40,00)*

Примечание: \* – p<0,05 к контрольной группе, ^ – p<0,05 по окончании лечения

При проведении последующих исследований у больных через 3 месяца обнаружено: сохранение сывороточных концентраций АТ-ТГ в пределах значений условно-здоровых лиц, снижение повышенного абсолютного числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+лимфоцитов, в периферической крови до уровня условно-здоровых лиц, продолжающееся снижение числа клеток с маркером CD25+ в периферической крови ниже уровня условно-здоровых лиц, сохранение повышенных сывороточных концентраций IFN-γ, C5-компонента комплемента, АТ-рТТГ, дальнейшее увеличение уровня АТ-ТПО в сыворотке крови в 4,4 раза, возрастание ранее нормальных относительного числа клеток с маркером CD3+; C2-, C3-, C4-компонентов комплемента и общей

комплементарной активности; снижение ранее нормальных показателей фагоцитарной активности нейтрофилов. Полученные данные свидетельствуют о продолжении аутоиммунной агрессии, снижении неспецифической защиты организма и его адаптационных возможностей.

## ВЫВОДЫ

1. В условиях крупного промышленного города Екатеринбурга у больных с заболеваниями щитовидной железы аутоиммунного генеза в стадии функциональной декомпенсации в отличие от условно-здоровых лиц иммунологический профиль характеризуется как общими изменениями (повышением количества CD3+лимфоцитов, концентрации IFN- $\gamma$ , появлением АТ-ТГ, АТ-ТПО), так и отличительными признаками (при аутоиммунном тиреоидите снижается число CD25+лимфоцитов, возрастает концентрация IL-1 $\beta$ ; при болезни Грейвса повышается содержание IL-1 $\beta$ , появляются АТ-рТТГ; при болезни Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией наряду с появлением АТ-рТТГ увеличивается число клеток с маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD20+).

2. При разных формах аутоиммунных заболеваний щитовидной железы среди общих иммунологических признаков имеются отличительные особенности: при аутоиммунном тиреоидите в крови АТ-ТГ и АТ-ТПО повышаются в большей степени, чем при болезни Грейвса как в изолированной форме, так и в сочетании с эндокринной офтальмопатией; при болезни Грейвса в изолированной форме уровень АТ-ТПО выше, чем при ее сочетании с эндокринной офтальмопатией, которая характеризовалась также высоким содержанием абсолютного числа клеток с маркерами CD3+ и CD20+.

3. Для неаутоиммунных заболеваний щитовидной железы (нетоксические узловые формы зоба) в отличие от аутоиммунных характерно абсолютное увеличение числа клеток с маркером CD16+, что подтверждает значение факторов неспецифической защиты в развитии иммунного воспаления.

4. Корреляционный анализ иммунологических показателей выявил изменения существующих функциональных взаимосвязей между различными

параметрами иммунной системы при развитии в щитовидной железе воспаления аутоиммунного и неаутоиммунного генеза: при АИТ наблюдается усиление гуморальных функций, при БГ в сочетании с ЭОП существует взаимосвязь между клеточными и гуморальными параметрами иммунитета, при изолированной форме БГ – отсутствие связи между главными составляющими иммунной системы, что следует учитывать при разработке схем иммунотерапии.

5. Установлено, что после курса перорального применения преднизолона у больных болезнью Грейвса в сочетании с эндокринной офтальмопатией клиническая стадия офтальмопатии оставалась субкомпенсированной, несмотря на положительную динамику со стороны отдельных глазных симптомов, сохранялись иммунологические признаки продолжающегося активного воспалительного процесса аутоиммунного генеза в ткани щитовидной железы (увеличение уровня IFN- $\gamma$ , компонентов комплемента, фагоцитарной активности нейтрофилов, АТ-рТТГ, АТ-ТПО), что обуславливает необходимость разработки схем дополнительной иммунокорректирующей терапии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При выявлении клинических признаков эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса необходимо придерживаться тактики активного наблюдения с проведением тщательного клинико-anamnestического и иммунологического обследований на фоне проводимой терапии глюкокортикоидами с обязательным мониторингом следующих иммунологических параметров: клеток с маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, фагоцитарной активности нейтрофилов, IFN- $\gamma$ , компонентов комплемента, органоспецифических аутоантител с последующей их коррекцией.

2. У больных аутоиммунным тиреоидитом следует определять концентрацию IL-1 $\beta$  в сыворотке крови для контроля активности воспалительного процесса.

3. Для повышения эффективности диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы необходимо тесное взаимодействие эндокринологов, офтальмологов и иммунологов.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

(Осинцева Е.Ю. с 2006 года имеет фамилию Гусева Е.Ю.)

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК.

1. Осинцева Е.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения эндокринной офтальмопатии у больных в активной стадии заболевания / Е.Ю. Осинцева, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2005. - № 1. - С.21-24.

2. Осинцева Е.Ю. Клинико-иммунологическая оценка эффективности использования глюкокортикостероидных препаратов у больных эндокринной офтальмопатией / Е.Ю. Осинцева, В.А. Черешнев, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев, М.М. Мурзина, В.Н. Шершнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2005. - № 4. - С.70-74.

3. Гусева Е.Ю. Сравнительная оценка иммунологического профиля больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Е.Ю. Гусева, В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, В.Н. Шершнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2008. - №1. – С.16-19.

4. Гусева Е.Ю. Сравнительная оценка иммунологического профиля у больных с заболеваниями щитовидной железы разного генеза / Е.Ю. Гусева, В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т.2, №2-3. – С.231.

Публикации в других сборниках и журналах.

5. Осинцева Е.Ю. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы у жителей региона с повышенной техногенной нагрузкой / Е.Ю. Осинцева, И.А. Тузанкина // Проблемы загрязнения окружающей среды (ICER-2005): материалы VI Международной конференции. - Пермь, 2005. - С.82.

6. Осинцева Е.Ю. Оценка иммунологического профиля у больных аутоиммунным тиреоидитом в активной стадии заболевания / Е.Ю. Осинцева, И.А. Тузанкина // Иммунология вчера, сегодня, завтра: материалы научно-практической конференции. - Пермь, 2005. - С.210-213.

7. Осинцева Е.Ю. Оценка иммунологического профиля у больных эндокринной офтальмопатией до начала глюкокортикоидной терапии / Е.Ю. Осинцева, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев // Иммулитет и болезни: от теории к терапии: материалы Международного конгресса. – М., 2005. - С.214.

8. Осинцева Е.Ю. Глюкокортикостероиды в иммунокоррекции эндокринной офтальмопатии / Е.Ю. Осинцева // Материалы XIII научно-практической конференции офтальмологов. - Екатеринбург, 2006. - С.68-69.

Автор выражает искреннюю благодарность участникам работы, чей вклад адекватно отражен в совместных публикациях.

Подписано в печать 20.02.2009г. Формат 60x84 1/16.  
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 120 экз.  
Заказ № 275

Отпечатано в ИПЦ «Издательство УрГУ»  
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.