

---

Радченко В.В.  
Днепропетровская медицинская академия, Днепропетровск, Украина

Radchenko V.  
Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

## Предикторы осложнений беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Defining predictors of pregnancy complications in women  
with autoimmune thyroiditis

---

### Резюме

У беременных женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, выявлены прямые корреляционные связи между развитием осложнений беременности (преэклампсии и угрозы преждевременных родов) и содержанием рецептора интерлейкина 2 (IL-2R), интерлейкина 6 (IL-6) и антител к тиреоидной пероксидазе в крови, что дает возможность использовать эти показатели в качестве предикторов развития преэклампсии и преждевременных родов у данной группы пациенток.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, антитела к тиреоидной пероксидазе, рецептор интерлейкина 2 (IL-2R), интерлейкин 6 (IL-6), преждевременные роды, преэклампсия.

---

### Resume

Direct correlations between Interleukin-2 receptor (IL-2R), Interleukin-6 (IL-6), serum levels of autoantibodies to thyroid peroxidase and pregnancy complications (pre-eclampsia and premature labor) had been established in women with autoimmune thyroiditis during pregnancy. Thus, the increase of IL-2R and IL-6 serum levels could be used as the predictors of pre-eclampsia and preterm labor in this group of patients.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase antibodies, cytokines, interleukin-2 receptor, interleukin-6, preterm labor, pre-eclampsia.

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие на Украине отмечается рост заболеваний щитовидной железы (ЩЗ), в частности аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [1]. Диагностические признаки, сочетание которых позволяет установить диагноз «аутоиммунный тиреоидит»: наличие антител к ткани щитовидной железы (в 2 и более раз выше верхней границы «нормы»), ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии, первичный гипотиреоз [2].

В патогенезе АИТ особую роль играют антитела (Ат) к тиреоидной пероксидазе (ТПО), обладающие способностью индуцировать комплементзависимую цитотоксичность и вызывать цитотоксические изменения в структурных элементах фолликулов ЩЖ [3].

Существует прямая корреляционная зависимость между титром Ат к ТПО и гистологическими изменениями в ЩЖ при АИТ [4]. Более того, увеличение концентрации Ат к ЩЖ выявляется у женщин с привычным невынашиванием [5].

Вместе с тем патогенез невынашивания беременности в настоящее время рассматривается с позиций клинической иммунологии [6, 7]. Основными медиаторами, осуществляющими взаимодействие клеток иммунной системы в организме матери и плода, являются цитокины [8, 9].

При нормальном течении беременности отмечается превалирование иммуносупрессорных цитокинов, ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих Ат [10, 11]. В то же время начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией эндометрия с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина 1 (IL-1) и интерлейкина 6 (IL-6). С одной стороны, данная реакция необходима для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов на материнском эндометрии предотвращает имплантацию зародыша [12, 13]. С другой стороны, чрезмерное повышение уровня провоспалительных цитокинов может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте [14, 15]. Рецептор IL-2R играет решающую роль в регуляции иммунного ответа. Связывание IL-2R с его рецептором на поверхности Т-лимфоцита запускает серию внутриклеточных событий, приводящих к активации и пролиферации субпопуляции покоящихся Т-клеток окончательно в генерацию Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Уровень IL-2R существенно повышается при неопластических процессах, аутоиммунных заболеваниях, отторжении трансплантата и при различных инфекциях. IL-2R может рассматриваться как маркер для диагностики и мониторинга терапии онкологических заболеваний, а также в качестве индикатора широкого спектра нарушений, сопровождающихся изменением иммунной активации [16].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о важности изучения роли отдельных цитокинов при нормальной и патологически протекающей беременности.

## ■ ЦЕЛЬ

Изучение содержания интерлейкина 6 (IL-6) и рецептора интерлейкина 2 (IL-2R) при осложнениях беременности (угрозе прерывания и преэклампсии) у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 беременных с АИТ. Основную группу составили 20 женщин в возрасте  $28 \pm 5,6$  лет с верифицированным диагнозом АИТ (подтвержденным многократным увеличением содержания Ат к ТПО и данными ультразвукового исследования) и осложненным течением беременности (табл. 1).

**Таблица 1**

**Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови у женщин с АИТ и осложненным течением беременности ( $X \pm Sx$ ) (основная группа)**

Показатели	Референтные величины*	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6, нг/л	0–9,7	22,1+0,7	32,2+1,1	12,9+0,5
IL-2R, МЕ/мл	223–710	929,1+11,7	1036,9+38,9	730,5+36,6
Антитела к ТПО, МЕд/мл	0–30	454,4+33,3	483,0+33,5	382,3+27,3

Примечание: \* – приведены рекомендованные производителем тест-систем референтные величины.

Среди беременных с осложненным течением беременности угроза преждевременных родов была диагностирована у 14 пациенток (табл. 2).

Преэклампсия легкой степени установлена у 9 пациенток; преэклампсия средней степени – у 5 пациенток с осложненным течением беременности (табл. 3).

Контрольную группу составили 10 женщин в возрасте  $26 \pm 4,5$  лет с АИТ и физиологическим течением беременности (табл. 4).

Результаты сравнительного анализа анамнестических данных свидетельствуют о сопоставимости пациенток исследуемых групп.

**Таблица 2**

**Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови у женщин с угрозой преждевременных родов ( $X \pm Sx$ )**

Показатели	Референтные величины	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6, нг/л	0–9,7	19,1+1,18	15,5+2,1	6,7+0,4
IL-2R, МЕ/мл	223–710	910,4+10,2	952+12,2	550+15,1
Антитела к ТПО, МЕд/мл	0–30	400,0+37,9	428,4+37,7	343,6+35,2

**Таблица 3**

**Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови с осложненным течением беременности у женщин с преэклампсией ( $X \pm Sx$ )**

Показатели	Референтные величины	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6, нг/л	0–9,7	22,7+0,4	33,3+0,6	13,1+0,31
IL-2R, МЕ/мл	223–710	963,4+9,9	1082,9+19,4	749,4+40,5
Антитела к ТПО, МЕд/мл	0–30	503,8+33,7	531+33,6	428,5+26,7

**Таблица 4**

**Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови у женщин с АИТ и физиологической беременностью ( $X \pm Sx$ ) (контрольная группа)**

Показатели	Референтные величины	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6, нг/л	0–9,7	9,1+0,1	9,2+0,1	8,5+0,2
IL-2R, МЕ/мл	223–710	311,2+11,7	321,6+11,8	240,8+2,9
Антитела к ТПО, МЕд/мл	0–30	130,6+4,2	153,3+7,8	107,8+1,9

Уровень IL-6 и IL-2R определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоанализаторе Immulite 1000 (Siemens USA) с использованием наборов IL-6 Immulite 1000 и IL-2R Immulite 1000. Венозную кровь для исследования получали утром натощак с помощью систем для взятия крови S-Monovette (Sarstedt AG, Германия). Уровни антител к ТПО определяли методом элетрохемилюминесцентного анализа на автоанализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия) с использованием наборов Cobas\Elecsys TPO At. Кровь центрифугировали 10 мин при 3000 g. Полученная сыворотка отделялась от форменных элементов и до исследования хранилась при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Пациенткам основной группы проводилось 3-кратное обследование (до курса комплексной терапии и после него) на сроках беременности 26–28 недель, 35–36 недель и на 3-и сутки после родов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATA 12.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По отношению к уровням в контрольной группе (пациентки с АИТ и физиологически протекавшей беременностью (табл. 4)) при преэклампсии легкой степени содержание IL-2R увеличивалось в 3,3 раза ( $p<0,01$ ), при среднетяжелой преэклампсии – в 4,1 раза. Уровень IL-6 повышался при преэклампсии в 3,6 раза ( $p<0,01$ ).

Повышение концентрации IL-6, IL-2R свидетельствует о том, что при преэклампсии имеются признаки системного воспалительного ответа.

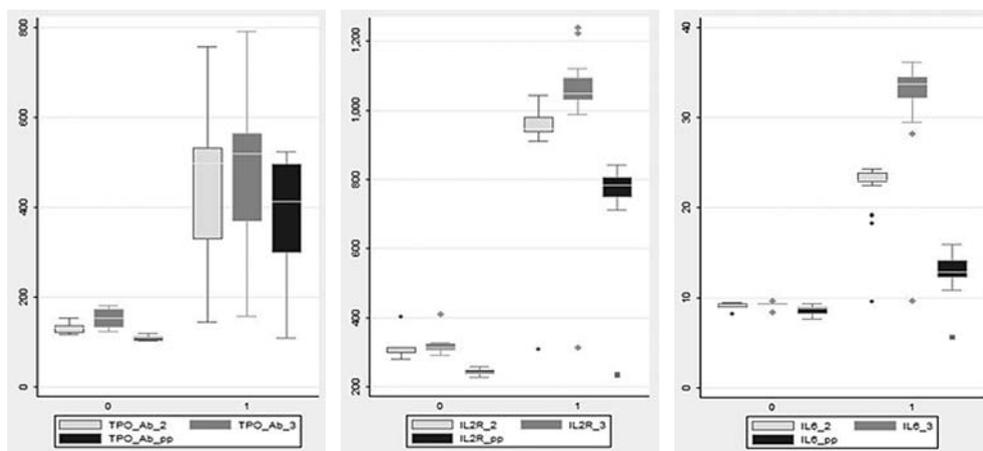
Некоторые авторы также отмечают усиление синтеза IL-2 в III триместре беременности, осложненном преэклампсией [17].

При угрозе преждевременных родов содержание IL-6, IL-2R повышалось в большей степени, чем при физиологическом течении беременности. Так, концентрация IL-6 возрастала у пациенток с угрозой преждевременных родов в 1,6 раза, а IL-2R – в 2,9 раза по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности. После купирования явлений угрозы прерывания беременности наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-6.

У беременных с АИТ нами отмечено пропорциональное увеличение уровня IL-2R, IL-6 и антител к ТПО при преэклампсии и угрозе преждевременных родов (см. рисунок).

Полученные нами результаты согласуются с данными исследователей, выявивших повышенную секрецию IL-6 при осложненном течении беременности, что позволяет предположить наличие активации мононуклеарных клеток в ответ на рост антигенной нагрузки со стороны плода [18].

В проведенном нами исследовании выявлена прямая корреляция между уровнем Ат к ТПО и содержанием IL-2R и IL-6 при угрозе прерывания беременности и преэклампсии у женщин с АИТ: коэффициенты корреляции Спирмена ( $r_s$ ) уровня антител к ТПО и концентрации IL-2R и IL-6 составили во II триместре 0,787 ( $p<0,01$ ) и 0,831 ( $p<0,01$ ) соответственно; в III триместре – 0,789 ( $p<0,01$ ) и 0,705 ( $p<0,01$ ) соответственно. Также отмечена прямая корреляция ( $r=0,928$ ,  $p<0,01$ ) между повышением уровня Ат к ТПО во II триместре ( $>200$  МЕд/мл) и развитием осложнений беременности (угрозы преждевременных родов и преэклампсии).



**Динамика содержания антител к ТПО, IL-2R, IL-6 в контрольной группе (0) и основной группе (1) во II, III триместрах беременности и после родов**

Таким образом, установлены прямые корреляционные связи между повышением содержания IL-2R, IL-6, антител к ТПО в сыворотке крови беременных с АИТ и развитием угрозы преждевременных родов и преэклампсии.

Оценка диагностических характеристик теста приведена в табл. 5.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Развитие осложнений беременности (угрозы преждевременных родов и преэклампсии) у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом сопровождается повышением содержания IL-6, IL-2R и уровня антител к тиреопероксидазе.
2. С учетом полученной высокой предсказательной ценности положительного результата определение уровня IL-2R, IL-6 и увеличение концентрации антител к ТПО (>200 МЕд/мл) можно использовать в качестве предиктора развития преэклампсии и угрозы преждевременных родов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

**Таблица 5**  
**Оценка диагностических характеристик теста (развития патологии беременности – угрозы преждевременных родов и/или преэклампсии)**

Показатели	Диагностическая чувствительность, % (95% ДИ)	Диагностическая специфичность, % (95% ДИ)	Предсказательная ценность положительного результата PPV, % (95% ДИ)	Предсказательная ценность отрицательного результата NPV, % (95% ДИ)
IL-6 >9,7 нг/л	100 (83,75–100,00)	100 (66,21–100,00)	100 (83,75–100,00)	100 (66,21–100,00)
IL-2R >710 МЕ/мл	95,24 (76,11–99,21)	100 (66,21–100,00)	100 (83,01–100,00)	90 (55,46–98,34)
Антитела к ТПО >200 МЕд/мл	95,24 (76,11–99,21)	100 (66,21–100,00)	100 (83,01–100,00)	90 (55,46–98,34)

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Дубоссарская, З.М., Дубоссарская, Ю.А. Репродуктивная эндокринология. Перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – С. 98–114.
2. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / сост.: И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов, В.В. Фадеев, Н.А. Петунина, Г.Ф. Александрова, Е.А. Трошина, Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002>.
3. Мельниченко, Г.А. Заболевание щитовидной железы во время беременности. Диагностика. Лечение. Профилактика / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, И.И. Дедов. – М.: Интелтек, 2005. – С. 76–98.
4. Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде (по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США, 2007, перевод и комментарии В.В. Фадеева) // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2006. – № 1. – С. 43–46.
5. Демина, Т.Н., Алипова, Н.Ф. Новости медицины и фармации // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2009. – № 1. – С. 275–277.
6. Дэвид Гарднер Долорес Шобек. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. проф. Г.А. Мельниченко – М.: Бином, 2011. – Т. 2. – С. 320–325.
7. Старостина, Т.А., Демидова, Е.А., Анкирская, А.С. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2002. – С. 59–61.
8. Якушев, А.М., Кузнецов, Н.Н. Тезисы докладов объединенного иммунологического форума // Rus. J. Immunol. – 2004. – № 1. – С. 225–228.
9. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и при патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – С. 466–468.
10. Ширяев, С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции // Уро РАН. – 2002. – № 2. – С. 80–140.
11. Сотников, Н.Ю., Анциферова, Ю.С., Кудряшова, А.В. и др. Иммунологическая загадка беременности // Иваново, 2005. – С. 130–132.
12. Сухих, В.А., Ванько, Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // Иммунология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103–108.
13. Caulam, C. Understanding «The Immunobiology of Pregnanse and applying it to treatment pregnancy-loss. Early pregnancу» // Biol. Med. – 2000. – С. 19–29.
14. Raghupalty, R., Makhseed, M., Azizieh, F. et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal and in unexplained spontaneous abortion // Hum. Reprod. – 2000. – С. 713–718.
15. Chan, C., Reed, G., Kim, Y. et al. A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis // Brit. J. Ophthal. – 2004 – С. 1506–1509.
16. Ковальчук, Л.В., Долгина, Е.Н., Ганковская, Л.В. Анализ цитокинов в биологических жидкостях организма // Аллергология и иммунология. – 2006. – С. 10–14.
17. Chodhury, S., Knapp, L. Human reproductive failure I: Immunological factors // Hum. Reprod. Update. – 2001. – С. 113–134.
18. Margni, R., Zenclussen, A. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum Il-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – № 46. – С. 181–187.

Поступила в редакцию 01.04.2013

Контакты:

e-mail: [vitalyradchenko@gmail.com](mailto:vitalyradchenko@gmail.com)

Радченко Виталий Владимирович – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Днепропетровской медицинской академии