

УДК 166.441-002-055.2:615.256.3

Радченко В.В.

Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины,
Днепропетровск, Украина

Radchenko V.V.

Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

Исследование цитокинов у беременных с аутоиммунным тиреоидитом при осложненном течении беременности

The role of cytokines in pregnant women with autoimmune thyroiditis and complicated pregnancy

Резюме

В статье изложены данные о роли рецепторов интерлейкина 2 (IL-2R) и интерлейкина 6 (IL-6) в сыворотке крови у беременных с аутоиммунным тиреоидитом при угрозе прерывания беременности и преэклампсии, их взаимосвязь с уровнем антител к тиреоидной пероксидазе. Установлена корреляционная зависимость между содержанием IL-2R, IL-6 и антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови у беременных с аутоиммунным тиреоидитом при угрозе преждевременных родов и преэклампсии, что целесообразно использовать в качестве предиктора развития данных осложнений беременности для проведения их профилактики.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, рецептор интерлейкина 2, интерлейкин 6, угроза преждевременных родов, преэклампсия.

Resume

The article presents data about the role of interleukin-2 receptor (IL-2R) and interleukin 6 (IL-6) in the blood serum of pregnant women with autoimmune thyroiditis in the threatened preterm labor and preeclampsia, and their correlation with level of antibodies to thyroid peroxidase. The correlation relationship was determined between the content IL-2R, IL-6 and antibodies to thyroid peroxidase in blood serum of pregnant women with autoimmune thyroiditis in threatened preterm labor and preeclampsia, it is appropriate to use as a predictor of the development of these complications of pregnancy for their prevention.

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

Резюме

У статті наведені дані про роль рецепторів інтерлейкіну 2 (IL-2R) і інтерлейкіну 6 (IL-6) у сироватці крові вагітних з аутоімунним тиреоїдитом при загрозі передчасних пологів і преєклампсії, їх взаємозв'язок з рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази. Встановлено кореляційну залежність між вмістом IL-2R, IL-6 і антитіл до тиреоїдної пероксидази в сироватці крові вагітних з аутоімунним тиреоїдитом при загрозі передчасних пологів і преєклампсії, що доцільно використовувати в якості предиктора розвитку даних ускладнень вагітності для проведення їх профілактики.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, антитіла до тиреоїдної пероксидази, інтерлейкін-6, рецептор інтерлейкіну-2, загроза передчасних пологів, преєклампсія.

В последнее десятилетие в Украине отмечается рост заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и, в частности, аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [1]. Он имеет 4 характерных морфологических признака: диффузная инфильтрация железы лимфоцитами, образование специфических лимфоидных фолликулов, деструкция эпителиальных клеток и пролиферация соединительной ткани, замещающая нормальную структуру ЩЖ [2].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является основной причиной спонтанного гипотиреоза. Если диагностика последнего не вызывает особых сложностей, то при отсутствии снижения функции ЩЖ диагноз АИТ зачастую носит лишь вероятностный характер [1].

Основные положения рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике АИТ заключаются в следующем: диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации ЩЖ, а также после обнаружения увеличения или уменьшения ее объема. «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии. При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер [2].

При АИТ, когда ЩЖ поражена аутоиммунным процессом, ее дополнительная физиологическая стимуляция, происходящая во время беременности, может не достичь своей цели и у женщины не произойдет повышения продукции тиреоидных гормонов, которое необходимо для адекватного развития плода в первой половине беременности. Более того, гиперстимуляция измененной АИТ железы может привести к манифестации у женщины гипотиреоза. Таким образом, АИТ во время беременности несет риск манифестации гипотиреоза у женщины и гипотироксинемии у плода, в связи с чем для женщин с АИТ обсуждается вопрос о превентивном назначении заместительной терапии L-тироксином. Основную сложность создает выделение среди женщин,

имеющих отдельные признаки АИТ, группы с максимальным риском развития гипотироксинемии. Так, распространенность носительства АТ-ТПО с уровнем более 100 мЕд/л достигает среди беременных 10%, зоба – 20%. В связи с этим, очевидно, не всякое повышение уровня АТ-ТПО свидетельствует об АИТ и о существенном риске развития гипотироксинемии. Диагностическими критериями, при выявлении сочетания которых беременной женщине целесообразно назначение превентивной заместительной терапии L-тироксином или эутироксом, являются: повышение уровня АТ-ТПО; увеличение уровня ТТГ на ранних сроках беременности более 2 мЕд/л; увеличение объема ЩЖ более 18 мл по данным УЗИ [1].

При выявлении повышенного уровня АТ-ТПО без других признаков АИТ необходима динамическая оценка функции ЩЖ во время беременности. Для ранних сроков беременности в норме характерен низкий уровень ТТГ. В связи с этим уровень ТТГ более 2 мЕд/л на ранних сроках беременности у женщин-носительниц АТ-ТПО может косвенно свидетельствовать о снижении функциональных резервов ЩЖ и повышенном риске развития относительной гипотироксинемии. Возникает закономерный вопрос о том, каким образом выявить женщин-носительниц АТ-ТПО, а среди них группу с повышенным риском развития гипотироксинемии, поскольку носительство АТ-ТПО не сопровождается какими-либо симптомами. Более того, специфические клинические симптомы чаще всего отсутствуют и при гипотиреозе, даже манифестном, не говоря уже о субклиническом. Принимая во внимание высокую распространенность носительства АТ-ТПО и гипотиреоза в популяции, а также в силу других причин ряд авторов и крупных эндокринологических ассоциаций предложили проведение скрининга нарушений функции ЩЖ у всех женщин на ранних сроках беременности [1].

В патогенезе АИТ особую роль играют антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), обладающие способностью индуцировать комплемент-зависимую цитотоксичность и вызывать цитотоксические изменения в структурных элементах фолликулов ЩЖ. Существует прямая корреляционная зависимость между титром антител к ТПО и гистологическими изменениями в ЩЖ при АИТ [3]. Более того, увеличение концентрации антител к ЩЖ выявляется у женщин с привычным невынашиванием [4], что опубликовано в единичных работах и этим обусловлен наш интерес к данной проблеме.

Вместе с тем в настоящее время патогенез различных осложнений беременности рассматривается с позиций клинической иммунологии. Основными медиаторами, осуществляющими взаимодействие клеток иммунной системы в организме матери и плода являются цитокины, играющие важную роль в имплантации, росте и развитии эмбриона [5].

При нормальном течении беременности отмечается превалирование иммуносупрессорных цитокинов, ингибирующих реакции клеточного иммунитета и стимулирующих выработку блокирующих антител [7]. В то же время начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией эндометрия с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1, интерлейкина 6. Данная реакция, с одной стороны, необходима

Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие трофобласта и децидуальных клеток, что обеспечивает толерантность между организмом матери и плода [6].

для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов в эндометрии предотвращает имплантацию зародыша [8]. С другой стороны, чрезмерное повышение уровня провоспалительных цитокинов может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте [9]. Исходя из вышесказанного, становится понятно, насколько важным является изучение роли отдельных цитокинов при нормальной и патологически протекающей беременности.

В последние годы особого внимания заслуживает изучение роли иммунологических нарушений в патогенезе развития преэклампсии [10]. Установлено, что при беременности, осложненной преэклампсией, запускается весь каскад провоспалительных цитокинов, высокая концентрация которых свидетельствует о тяжести патологического процесса [9, 11, 12]. Следовательно, исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, определения необходимости проведения профилактических мероприятий для снижения частоты осложнений беременности у матери и плода.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль рецепторов интерлейкина 2 (IL-2R) и интерлейкина 6 (IL-6) в сыворотке крови у беременных с аутоиммунным тиреоидитом при угрозе преждевременных родов и преэклампсии, учитывая их взаимосвязь с уровнем антител к тиреоидной пероксидазе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 30 беременных с верифицированным диагнозом аутоиммунного тиреоидита. Первую группу составили 10 беременных с угрозой преждевременных родов. Во вторую группу (10 беременных) вошли женщины с преэклампсией легкой степени – 6 и преэклампсией средней степени – 4. Десять беременных с АИТ и физиологическим течением беременности составили контрольную группу. Результаты сравнительного анализа анамнестических данных свидетельствовали о сопоставимости пациенток выделенных клинических групп. Уровни ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-2 определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоанализаторе Immulite 1000 (Siemens, USA) с использованием наборов IL-6 Immulite 1000 и IL-2R Immulite 1000. Венозную кровь получали у пациенток утром натощак с помощью систем для взятия крови S-Monovette (Sarstedt AG, Германия). Уровни антител к ТПО определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на автоанализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия) с использованием наборов Cobas/Elecsys TPO Ab.

У пациенток проводилось трехкратное обследование в сроках беременности 26–28 недель, 35–36 недель и на 3-и сутки послеродового периода. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.1. Терапия осложнений беременности проводилась в строгом соответствии с приказами МЗ Украины № 676 и № 624.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований показали, что при беременности, осложненной преэклампсией (табл. 1), по сравнению с физиологической беременностью (табл. 2), уровень исследованных IL-6, IL-2R существенно изменялся. Так, при преэклампсии легкой степени содержание IL-2R увеличивалось в 3,1 раза ($p < 0,01$), при среднетяжелой – в 4,1 раза. Уровень ИЛ-6 повышался при преэклампсии в 2,5 раза ($p < 0,01$).

При угрозе преждевременных родов также достоверно повышалось содержание IL-2R и IL-6 (табл. 3). Так, концентрация IL-6 возрастала в 2,1 раза, а IL-2R – в 2,9 раза в сравнении с группой АИТ и физиологическим течением беременности. После проведения терапии угрозы преждевременных родов наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-6.

Полученные нами результаты соотносятся с работами ряда исследователей [14], которые выявили повышенную секрецию ИЛ-6 при осложненном течении беременности в I триместре, что позволяло совместно с эндокринологом предложить конкретную тактику ведения пациенток.

В проведенном исследовании выявлена корреляция между уровнем антител к ТПО у беременных с АИТ и уровнем IL-2R и IL-6 при угрозе преждевременных родов и преэклампсии. Коэффициенты корреляции Спирмена (r_s) для уровня антител к ТПО и концентраций 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 высокая корреляция ($r = 0,928$, $p < 0,01$) между повышением уровня антител к ТПО во II триместре (выше 200 МЕд/мл) и развитием осложненной беременности (угрозы преждевременных родов и преэклампсии).

Некоторые авторы также отмечают усиление синтеза ИЛ-2 в III триместре беременности, осложненной преэклампсией [13]. В нашем исследовании отмечалось увеличение концентрации IL-2R и IL-6 с нарастанием степени тяжести преэклампсии.

Таблица 1
Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови у женщин с преэклампсией

Показатели	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6 пг/мл	22,7 ± 0,4	33,3 ± 0,6	13,1 ± 0,31
IL-2R МЕ/мл	963,4 ± 9,9	1082,9 ± 19,4	749,4 ± 40,5
Антитела к ТПО МЕд/мл	503,8 ± 33,7	531 ± 33,6	428,5 ± 26,7

Таблица 2
Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови у пациенток с АИТ и физиологическим течением беременности

Показатели	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6 пг/мл	9,1 ± 0,1	9,2 ± 0,1	8,5 ± 0,2
IL-2R МЕ/мл	311,2 ± 11,7	321,6 ± 11,8	240,8 ± 2,9
Антитела к ТПО МЕд/мл	130,6 ± 4,2	153,3 ± 7,8	107,8 ± 1,9

Таблица 3
Содержание IL-6, IL-2R и антител к ТПО в сыворотке крови у женщин с угрозой преждевременных родов

Показатели	II триместр	III триместр	Послеродовый период
IL-6 пг/мл	19,1 ± 1,18	15,5 ± 2,1	6,7 ± 0,4
IL-2R МЕ/мл	910 ± 10,2	952 ± 12,2	550 ± 15,1
Антитела к ТПО МЕд/мл	400,0 ± 37,9	428,4 ± 37,7	343,6 ± 35,2

■ ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование позволило уточнить тот факт, что развитие угрозы преждевременных родов и преэклампсии у пациенток с АИТ сопровождается повышением содержания IL-6, IL-2R и уровнем антител к ТПО. Определение содержания IL-2R и IL-6, а также увеличение уровня антител к ТПО выше 200 МЕд/мл возможно использовать в качестве предикторов развития данных осложнений беременности и профилактики их у беременных с АИТ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Дубоссарская, З.М. Репродуктивная эндокринология. Перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – С. 98–114.
2. Мельниченко, Г.А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика. Лечение. Профилактика / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, И.И. Дедов. – М.: Интелтек, 2005. – С. 76–98.
3. 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 тиреоидология. – 2006. – № 1. – С.43–46.
4. Демина, Т.Н. Новости медицины и фармации / Т.Н. Демина, Н.Ф. Алипова // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2009. – № 1. – С. 275–277.
5. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология / Дэвид Гарднер, Долорес Шобек // под ред. проф. Г.А. Мельниченко. – Москва; «Бином». – 2011. – Т. 2. – С. 320–325.
6. Якушев, А.М. Тезисы докладов Объединенного иммунологического форума / А.М. Якушев, Н.Н. Кузнецов // Rus. J. Immunol. – 2004. – № 1. – С. 225–228.
7. Ширшев, С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции // УрО РАН. – 2002. – № 2. – С. 80–140.
8. Сухих, В.А. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / В.А. Сухих, Л.В. Ванько // Иммунология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103–108.
9. Coulam, C. Understanding the immunodiagnosis of pregnancy and applying it to treatment pregnancyloss. Early pregnancy // Biol. Med. – 2000. – С. 19–29.
10. Chodhury, S. Human reproductive failure I: Immunological factors. S. Chodhury, L. Knapp // Hum Reprod Update. – 2001. – С. 113–134.
11. Margni, R. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition THT quality of the synthesized antibodies / R. Margni, A. Zenclussen // Am J. Reprod Immunol. – 2001. – Sep.; 46. – P. 181–187.
12. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и при патологии / Чита: Экспресс-издательство, 2010. – С. 466–468.
13. Raghupaty, R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal and in unexplained spontaneous abortion / R. Raghupaty, M. Makhseed, F. Azizieh [et al.] // Hum Reprod. – 2000. – С. 713–718.
14. Chan, C.A. Correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis / C.A. Chan, G. Reed, Y. Kim [et al.] // Brit J. Ophthal. – 2004. – С. 1506–1509.
15. Сотникова, Н.Ю. Иммунологическая загадка беременности / Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, А.В. Кудряшова. – Иваново, 2005. – С. 130–132.
16. Старостина, Т.А. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Т.А. Старостина, Е.А. Демидова, А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – № 3. – 2002. – С. 59–61.