

АУТОАНТИТЕЛА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА–БАЗЕДОВА И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТИОНАМИДАМИ

Маркелова Е.В., Лазанович В.В.

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава, г. Владивосток

Резюме. Участие цитокинов в аутоиммунных реакциях при болезни Грейвса–Базедова (БГБ) неоспоримо. Установлено, что при БГБ изменения в содержании сывороточных Th1 и Th2 маркерных цитокинов носят динамический характер. В дебюте аутоиммунного тиреотоксикоза отмечаются наибольшие значения цитокинов — IL-1 α , IL-8, IFN γ и IL-10. Доказана прямая корреляционная зависимость степени тяжести аутоиммунного тиреотоксикоза от содержания в сыворотке крови больного провоспалительных (IL-1 α , IL-8, IFN γ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов, а также от продукции антирецепторных тиреоидных аутоантител. На фоне длительной терапии тиамазолом в стандартных дозах по общепринятой методике показатели цитокинов достоверно снижаются. Полученные данные расширили представления о патогенетических механизмах заболевания, а также позволили разработать алгоритм оценки эффективности терапии, прогнозирования исходов лечения и вероятности развития рецидива аутоиммунного тиреотоксикоза.

Ключевые слова: цитокины, аутоантитела, аутоиммунный тиреотоксикоз, лечение.

Markelova E.V., Lazanovich V.V.

AUTOANTIBODIES AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH GRAVES–BASEDOW DISEASE AND THEIR DYNAMICS DURING THIONAMIDE THERAPY

Abstract. Role of cytokines in autoimmune reactions in Graves–Basedow disease (GBD) is undisputable. It has been shown, that dynamic alterations in serum Th1 and Th2 marker cytokines are dependent on disease stage. At initial phase of autoimmune thyrotoxicosis, the maximal values were shown for IL-1 α , IL-8, IFN γ and IL-10. A direct correlation is proven between the degree of disease severity, and the levels of proinflammatory (IL-1 α , IL-8, IFN γ), as well as anti-inflammatory cytokines (IL-10), like as with production of antibodies against thyroid receptors. During conventional treatment with standard doses of thiamazol, the levels of cytokines are significantly decreased. These data extend our knowledge on pathogenetic mechanisms of the disorder. Moreover, they allow of developing an algorithm for assessment of therapeutic efficiency and probability of relapses in autoimmune thyrotoxicosis. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 245-250)

Введение

Болезнь Грейвса–Базедова — наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы, сопровождающееся повышенной продукцией тиреоидных гормонов. Распростра-

ненность БГБ в общей популяции достигает от 1 до 3%, преимущественно у женщин, при соотношении больных мужчин и женщин 1 : 5-1 : 7, а заболеваемость составляет 5-6 случаев на 100 000 населения в год [5, 6]. В настоящее время существует три основных способа лечения БГБ: медикаментозная терапия с использованием производных тиомочевины (тиамазола, мерказолила, пропилтиоурацила), резекция щитовидной железы и лечение радиоактивным йодом. Около 40% больных БГБ подвергаются оперативному вмешательству, так как консервативная терапия

Адрес для переписки:

Маркелова Елена Владимировна
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2,
ГОУ ВПО ВГМУ, кафедра патофизиологии.
Тел./факс: 8 (4232) 45-07-00.
E-mail: pathis-vl@mail.ru

сопряжена с риском рецидива заболевания — до 63% случаев [8], особенно в случае тяжелого течения БГБ [9]. Однако довольно часто (до 35–40% случаев) и после хирургического лечения БГБ возникает рецидив заболевания [2, 5, 13, 20]. Поэтому важным направлением практической медицины является поиск прогностических факторов, позволяющих предупредить возможный рецидив заболевания и, следовательно, выбрать наиболее оптимальный способ лечения БГБ для конкретного больного уже в дебюте заболевания.

БГБ — аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием различных маркеров аутоиммунного процесса [1, 5, 8]. При БГБ предполагаемым аутоантигеном служат мембранные рецепторы тиреоцитов к ТТГ [3, 4, 19, 23]. Роль цитотоксических клеток в предотвращении активации аутореактивных клонов Т-лимфоцитов и их функциональные дефекты при БГБ известны с 1978 года, однако необходимость дальнейшего иммунологического мониторинга продиктована тем, что одно только присутствие аутоантител или аутоспецифических клеток недостаточно для развития и поддержания аутоиммунного процесса [21, 22]. По мнению ряда авторов, существенную роль при аутоиммунных заболеваниях играют регуляторные нарушения в иммунной системе [10, 11, 12, 14, 16]. Как известно, одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе отводится системе цитокинов, однако до сих пор точная роль и место цитокинов в развитии аутоиммунной патологии щитовидной железы не полностью выяснены [7, 15, 17, 18, 24].

Актуальность иммунологического мониторинга при БГБ, в том числе и уровня цитокинов, существующая проблема выбора оптимального способа лечения БГБ для конкретного больного, а также возможность прогнозирования отдаленных результатов лечения привлекли наше внимание к данной проблеме.

Материалы и методы

В исследование были включены 133 больных с БГБ, контрольную группу составили 50 здоровых доноров. У всех пациентов диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины аутоиммунного тиреотоксикоза и подтверждался на основании гормонального, иммунологического, морфологического или радиоизотопного методов обследования. Определение размеров, объема и структуры щитовидной железы проводилось на основании ультразвукового исследования (на аппарате «Аloka 2000» с использованием линейного датчика с частотой 7,5 и 10 МГц). Морфологическая верификация диагноза в сомнительных случаях осуществлялась

с помощью метода пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием материала (цитологический анализ мазков с окрашиванием по методу Паппенгейма).

Все пациенты были разделены на три основные группы по степени тяжести аутоиммунного тиреотоксикоза. В группе легкого течения (I группа) было 10 человек (7,52% от общего числа пациентов), группа средней степени тяжести (II группа) — 56 человек (42,10%) и группа тяжелого течения (III группа) — 67 человек (50,38%). Женщины составили 84,2% (112 человек), мужчин было 15,8% (21 человек). Возраст больных колебался в пределах от 18 до 65 лет, средний возраст — $42,86 \pm 1,05$ лет. Пациенты всех групп получали лечение анти tireоидными препаратами группы тиомочевины (тиамазол) в дозах от 20 до 60 мг в сутки в зависимости от тяжести течения тиреотоксикоза. Длительность их приема была от 10 до 12 месяцев — если тиреостатическая терапия была этапом подготовки к оперативному вмешательству, от 18 до 24 месяцев — в случае эффективности тиреостатической терапии и отсутствия показаний к радикальным способам лечения БГБ.

Всем пациентам проводился мониторинг клиничко-биохимических показателей: исходно, через 1, 3 месяца и далее в динамике каждые 3 месяца терапии. Определение сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободных Т3, Т4 осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы «F. Hoffmann-La Roche», Швейцария. Определение IL-1 α , IL-8, IFN γ и IL-10 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА с помощью диагностических наборов «R&D Diagnostics Inc.», США. Определение содержания аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (РТТГ) выполняли радиоиммунным методом конкурентного связывания меченного ТТГ с помощью диагностических наборов «TR-AB» фирмы «Cis bio International», Франция. Определение содержания антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреоидной пероксидазе (ТПО) проводили методом твердофазного ИФА. Наблюдение за больными на фоне консервативного лечения препаратами группы тионамидов продолжалось в течение двух лет. Статистическая обработка материалов проведена с использованием программ «Biostat» и «Statistica-5».

Результаты

В дебюте БГБ отмечалось значительное, по сравнению со здоровыми людьми, повышение сывороточных уровней как провоспалительных (IL-1 α , IL-8, IFN γ), так и противовоспалительного (IL-10) цитокинов (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА–БАЗЕДОВА

Показатели, М±m, пг/мл	Контингент	
	Здоровые люди n = 50	Больные БГБ n = 133
IL-1α	0,56±0,04	19,153±5,41*
IFNγ	12,74±1,51	37,48±11,39*
IL-8	14,14±2,43	139,69±21,91**
IL-10	13,86±0,70	65,85±14,38**

Примечание: * – статистическая значимость различий между показателями больных БГБ и здоровых людей ($p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента); ** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

Несбалансированная гиперцитокинемия характеризовалась в дебюте тиреотоксикоза дисбалансом в сторону провоспалительных медиаторов. Было установлено, что уровни IL-1α, IFNγ, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови имели достоверные отличия не только между здоровыми и больными БГБ, но и между группами больных в зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза (табл. 2). Нарастание уровня цитокинов происходило прямо пропорционально степени тяжести аутоиммунного тиреотоксикоза. В дальнейшем, на фоне терапии тиамазолом, гиперпродукция цитокинов (IL-1α, IL-8, IFNγ и IL-10) клетками снижалась и регистрировалась лишь у пациентов, страдающих тяжелым тиреотоксикозом.

Оценивая уровень сывороточного IL-1α у больных БГБ (табл. 1), мы выявили его увеличение в десятки раз, по сравнению с показателями у здоровых людей (19,15±5,41 пг/мл против 0,56±0,04 пг/мл, $p < 0,01$). При этом необходимо отметить, что у лиц мужского пола наблюдался достовер-

но более высокий уровень (в 2,5 раза) цитокина (60,80±5,22 пг/мл против 23,89±8,01 пг/мл, $p < 0,001$).

Наибольшие значения сывороточного уровня IL-8 регистрировались у пациентов с БГБ в дебюте заболевания, было выявлено его увеличение практически в 10 раз, по сравнению с показателями у здоровых людей (139,69±21,91 пг/мл и 14,14±2,43 пг/мл, $p < 0,001$), особенно в группе тяжелого течения БГБ (табл. 2), и он прямо коррелировал с уровнем свободного Т3 (FT3). Содержание IL-8 в сыворотке крови пациентов с БГБ прогрессивно снижалось на фоне терапии тиамазолом, однако, оставалось повышенным через полгода консервативного лечения в группе тяжелого течения заболевания (74,57±15,65 пг/мл, $p_{I-III} < 0,01$; $p_{II-III} < 0,05$).

Достоверных отличий количества IL-8 в зависимости от пола пациентов выявлено не было. Однако более высокий уровень IL-8 у женщин снижался на фоне терапии тиамазолом значительно эффективнее, чем у мужчин (199,01±5,15 пг/мл и 55,75±2,97 пг/мл – у мужчин; 216,98±23,17 пг/мл и 37,41±6,61 пг/мл – у женщин). При анализе корреляционных связей сывороточного уровня IL-8 и антител к рецептору ТТГ обнаружено, что в дебюте заболевания между данными показателями имела место прямая корреляционная зависимость, которая прослеживалась независимо от тяжести течения заболевания, но была более выражена в группах легкого течения и средней степени тяжести ДТЗ ($r_I = 0,71$, $p < 0,05$; $r_{II} = 0,42$, $p < 0,01$; $r_{III} = 0,35$).

Между сывороточным уровнем IL-8 и уровнем антител к тиреоглобулину (ТГ) была обнаружена прямая корреляционная зависимость в группах легкого и тяжелого течения ДТЗ ($r_I = 0,35$; $r_{III} =$

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БГБ В ГРУППАХ

Показатели, пг/мл	Группы больных	Этапы исследования		
		Исходно, до начала лечения, М±m	Через 3 месяца лечения тиамидами, М±m	Через 6 месяцев лечения тиамидами, М±m
IL-1α	I	0,79±0,05***	0,055±0,002**	0,04±0,004***
	II	33,97±6,58	20,65±2,82	0,80±0,09***
	III	43,43±7,19	15,08±6,50	10,39±2,17
IFNγ	I	7,13±0,36***	0,32±0,01***	0,031±0,01***
	II	13,92±0,99	7,59±0,73*	1,54±0,35**
	III	147,24±12,01	20,07±6,13	12,27±1,86
IL-8	I	206,15±52,94*	49,44±6,55	37,10±1,41*
	II	87,64±9,28**	38,77±3,51*	17,52±1,29**
	III	298,83±31,66	88,31±22,52	74,57±15,65
IL-10	I	4,11±0,71**	0,59±0,06***	0,013±0,001***
	II	49,24±6,50*	34,10±5,30*	10,73±1,93**
	III	117,75±15,33	68,33±12,90	58,77±9,31

Примечание: * – статистическая значимость различий у больных БГБ в зависимости от тяжести течения тиреотоксикоза в группах ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента); ** – $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента; *** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента; I, II, III – группы по степени тяжести течения болезни.

0,32), которая прослеживалась и в группе средней степени тяжести, но после трех месяцев терапии тионамидами ($r_{II} = 0,66$). Через полгода терапии данная связь в группе средней степени тяжести значительно усиливалась до прямой сильной связи ($r_{II} = 0,81$). Между сывороточным уровнем IL-8 и уровнем антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в дебюте заболевания установлена прямая корреляционная зависимость ($r_I = 0,64$; $r_{II} = 0,57$).

Уровень IFN γ в сыворотке крови больных с аутоиммунным тиреотоксикозом в дебюте заболевания был достоверно значительно повышен ($37,48 \pm 11,39$ пг/мл против $12,74 \pm 1,51$ пг/мл у здоровых лиц, $p < 0,01$), при этом сывороточный уровень цитокина коррелировал с тяжестью течения заболевания и уровнем тиреоидных гормонов (ТЗ, Т4).

Достоверное снижение уровня IFN γ на фоне приема тионамидов ($p < 0,01$) происходило независимо от степени тяжести заболевания. Однако необходимо отметить, что нормализация сывороточного уровня IFN γ в группе тяжелого течения БГБ происходила значительно медленнее, чем в группах с более легким течением БГБ. Согласно полученным данным, в показателях сывороточного IFN γ при БГБ существуют значительные половые отличия: как в дебюте заболевания, так и в динамике, на фоне терапии тионамидами, уровень IFN γ был существенно выше у лиц мужского пола ($p < 0,001$).

Оценивая сывороточный уровень IL-10, выявлено существенное превышение его показателей у пациентов с БГБ по сравнению с нормой ($65,85 \pm 14,38$ пг/мл против $13,86 \pm 0,70$ пг/мл, $p < 0,001$). При этом сывороточный уровень цитокина коррелировал с тяжестью течения аутоиммунного тиреотоксикоза и был наиболее высок в дебюте заболевания, а также достоверно снижался на фоне терапии тиамазолом. Через 6 месяцев терапии уровень IL-10 оставался высоким только в группе тяжелого течения БГБ ($58,77 \pm 9,31$ пг/мл, $p < 0,01$), что еще раз подтверждает иммуносупрессивные свойства тионамидов и их незначительную эффективность в случае тяжелого течения БГБ.

Было зафиксировано достоверное отличие сывороточного уровня IL-10 у пациентов в зависимости от пола ($p < 0,001$). Так, в целом, у мужчин в дебюте БГБ уровень цитокина был в 3,6 раза больше, чем у женщин ($217,99 \pm 5,64$ пг/мл и $60,26 \pm 10,95$ пг/мл, $p < 0,001$). Через 3 месяца терапии тиамазолом отличия сохранялись ($p < 0,01$), а в дальнейшем становились менее существенными.

При анализе возможных корреляционных связей между показателями сывороточного IL-10 и антителами к рецептору ТТГ была выявлена прямая корреляционная зависимость уровня аутоан-

тител от сывороточного уровня IL-10 ($r_I = 0,35$; $r_{II} = 0,34$; $r_{III} = 0,65$, $p < 0,05$). При этом между уровнем тиреотропного гормона и уровнем IL-10 была установлена обратная связь умеренной силы в дебюте БГБ ($r = -0,37$). Между сывороточным уровнем IL-10 и уровнем аутоантител к ТГ как в дебюте заболевания, так и в динамике на фоне терапии тиамазолом были выявлены прямые сильные и умеренной силы связи во всех клинических группах ($r_I = 0,86$; $r_{II} = 0,31$; $r_{III} = 0,64$, $p < 0,05$). Уровень аутоантител к ТПО также имел прямую корреляционную зависимость от сывороточного уровня IL-10 в начале заболевания ($r_I = 0,40$; $r_{II} = 0,64$; $r_{III} = 0,33$; $p < 0,05$).

В дебюте заболевания у больных БГБ определялся значительно повышенный (более чем в десять раз) уровень антител к рецептору ТТГ ($85,42 \pm 19,28$ МЕд/мл и $7,59 \pm 1,67$ МЕд/мл, $p < 0,001$). Уровень антител к рецептору ТТГ в сыворотке крови больных БГБ прямо коррелировал со степенью функциональной активности щитовидной железы, ее объемом, а также с тяжестью течения тиреотоксикоза. При этом он достоверно снижался в динамике, на фоне консервативного лечения тионамидами, но оставался существенно выше показателей здоровых лиц в группе тяжелого течения заболевания спустя полгода терапии тиамазолом (табл. 3).

У мужчин уровень антирецепторных антител на протяжении всего периода наблюдения и лечения был существенно выше аналогичных показателей у женщин ($p < 0,01$). При этом эффективность консервативного лечения в плане снижения уровня антител к рецептору ТТГ была выше у женщин.

Определение сывороточного уровня «классических» тиреоидных аутоантител: к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и к тиреоглобулину (ТГ), дает возможность принципиально определить аутоиммунный характер тиреотоксикоза. Сывороточный уровень антител к ТГ и ТПО умеренно коррелировал с тяжестью аутоиммунного тиреотоксикоза и на фоне консервативного лечения достоверно снижался, не достигая при этом нормальных величин в группах средней степени тяжести и тяжелого течения БГБ (антитела к ТГ — $138,36 \pm 20,56$ Ед/мл и $170,15 \pm 24,12$ Ед/мл, соответственно и антитела к ТПО — $101,87 \pm 13,45$ Ед/мл и $104,90 \pm 12,68$ Ед/мл, соответственно, $p_{II-III} > 0,05$). При рассмотрении влияния оперативного способа лечения на уровень «классических» тиреоидных аутоантител при БГБ необходимо подчеркнуть, что несмотря на значительное снижение общего уровня антител к ТПО и ТГ, нормализация данных показателей была обнаружена лишь в группе легкого течения БГБ. Половые отличия в уровне антител к ТГ зафиксированы лишь в дебюте заболевания, при этом уро-

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА УРОВНЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА (РТТГ) В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ БГБ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПАЦИЕНТОВ

Показатель, МЕД/мл	Пол пациентов	Группы пациентов	Этапы исследования	
			Исходно, до начала лечения, М±m	Через 6 месяцев лечения тионамидами, М±m
Антитела к РТТГ	ж	I	13,45±2,08	3,30±0,36*
		II	28,75±2,51**	20,89±2,17**
		III	165,05±10,07*	54,52±7,35**
	м	I	17,20±0,00	4,10±0,00
		II	35,87±1,01	27,60±1,09
		III	187,23±6,52	85,80±8,22

Примечание: * – статистическая значимость различий уровня антител к РТТГ у больных БГБ в зависимости от пола ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента), ** – $p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента.

вень антител был существенно выше у мужчин ($304,64 \pm 33,26$ ЕД/мл против $225,85 \pm 56,57$ ЕД/мл, $p < 0,05$). При анализе корреляционных связей выявлена прямая зависимость размеров зоба от уровня антител к ТПО в дебюте заболевания ($r_I = 0,35$; $r_{III} = 0,49$ при $p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты представленного исследования свидетельствуют, что существует прямая связь тяжести течения тиреотоксикоза при БГБ с высоким уровнем сывороточных IL-1 α , IFN γ , IL-8, IL-10. Выявлены взаимосвязи между уровнем сывороточных цитокинов и тиреоидных аутоантител (антитела к рецептору ТТГ, ТГ, ТПО). Установлена прямая сильная связь между уровнем антител к рецептору ТТГ и сывороточным уровнем интерферона- γ , прямая умеренной силы связь между объемом щитовидной железы, уровнем антирецепторных антител и антителами к тиреоидной пероксидазе вне зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза.

Обнаружена прямая корреляционная зависимость между сывороточным уровнем IL-1 α и уровнем антирецепторных антител (ТТГ), которая была более выражена в дебюте заболевания в группе тяжелого течения БГБ ($r_{III} = 0,44$; $r_I = 0,35$; $r_{II} = 0,36$).

Получены убедительные данные, свидетельствующие о значительном повышении уровня IFN γ в сыворотке крови больных с аутоиммунным тиреотоксикозом, и корреляция показателей IFN γ с тяжестью течения заболевания и уровнем тиреоидных гормонов (ТЗ, Т4) подтверждает важную патогенетическую роль IFN γ при БГБ. Наиболее значимыми половые различия в уровне IFN γ были в группе тяжелого течения заболевания, у мужчины из этой группы сохранялся повышенный (в 6,6 раза) уровень цитокина даже через полгода терапии тиамазолом, что свидетельствует не только о более существенных нарушениях в системе иммунорегуляции у мужчин при БГБ,

но и о значительно меньшей эффективности у них стандартно применяемых доз тионамидов.

Интересен тот факт, что между показателями сывороточного IFN γ и уровнем антирецепторных аутоантител через 6 месяцев терапии тиамазолом зафиксированы прямые сильные связи в группах легкого течения БГБ ($r_I = 0,78$) и средней степени тяжести ($r_{II} = 0,85$), в группе тяжелого течения заболевания связь оказалась умеренной силы ($r_{III} = 0,64$). Учитывая, что антителам к рецептору ТТГ отводится ведущая роль в патогенезе БГБ, наличие данных связей подтверждает значительную роль IFN γ в патогенезе аутоиммунного тиреотоксикоза. В аспекте представленных связей между уровнем IFN γ и антител к рецептору ТТГ особый интерес, на наш взгляд, представляет наличие корреляционной зависимости между показателями сывороточного IFN γ и IL-10. Достоверно высокий уровень IL-10 в группе тяжелого течения БГБ после 6 месяцев терапии тиамазолом в адекватной дозе еще раз подтверждает недостаточность эффективных иммуносупрессивных свойства тионамидов в случае тяжелого течения БГБ.

Результаты проведенного нами мониторинга сывороточного уровня IL-1 α , IL-8, IL-10 и IFN γ при БГБ нацеливают не только на установление дополнительных иммунологических критериев для прогнозирования течения и исхода заболевания, но и более эффективных, по сравнению с применяемыми в настоящее время, методов лечения аутоиммунного тиреотоксикоза. Учитывая, что в фазу гипертиреоза отмечался наиболее высокий процент выявляемости антител к рецептору ТТГ (80-100%), уровень которых коррелировал не только с уровнем тиреоидных гормонов и объемом щитовидной железы, но и с сывороточными уровнями IL-1 α , IL-8, IFN γ , IL-10, мы подтвердили ведущую роль данных аутоантител в патогенезе БГБ.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить дополнительные факты и значение нарушений в системе цитокинов при болезни Грейвса–Базедова, раскрыть некоторые патогенетические механизмы заболевания, под-

твердить роль аутоиммунных нарушений в развитии повреждения ткани щитовидной железы при БГБ. Результаты проведенных исследований позволили подтвердить недостаточную эффективность тионамидов при тяжелом аутоиммунном тиреотоксикозе.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 582 с.
2. Балаболкин М.И., Ветшев П.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 4. — С. 34-37.
3. Благодосклонная Я.В., Бабенко А.Ю., Кетлинский С.А., Котов А.Ю., Красильникова Е.И. Туморнекротизирующий фактор-альфа в сыворотке крови и его связь с возрастными особенностями клинического течения болезни Грейвса // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 345-350.
4. Благодосклонная Я.В., Кетлинский С.А., Красильникова Е.И., Котов А.Ю., Бабенко А.Ю. Содержание фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 3. — С. 22-24.
5. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова — М.: Медицина, 2000. — 568 с.
6. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Браверманна — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
7. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Т. 3; Т. 4; Т. 5. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.
8. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза // Consilium Medicum. Эндокринология. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 14-17.
9. Петрова Н.Д., Хомякова В.Н., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 12-17.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 607 с.
11. Ярилин А.А. Система цитокинов в норме и патологии // 1-й Национальный конгресс Рос. Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ): Сб. тр. — М., 1997. — С. 161-168.
12. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1-2. — С. 37-46.
13. Cooper D.S. Treatment of thyrotoxicosis // A fundamental and clinical text / Ed. by L.E. Braverman, R.D. Utiger. — 6th ed. — Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1991. — P. 887-916.
14. Goto Y., Itoh M., Ohta Y. Increased production of B cell growth factor by T lymphocytes in Graves' thyroid: possible role of CD4⁺CD29⁺ cells // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 567-573.
15. Hamilton F., Black M., Farquharson M.A., Stewart C., Foulis A.K. Spatial correlation between thyroid epithelial cells expressing class II MHC molecules and interferon-gamma-containing lymphocytes in human thyroid autoimmune disease // Clin. Exp. Immunol. — 1991. — Vol. 83, N 1. — P. 64-68.
16. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho Byori. — 1999. — Vol. 47. — P. 335-339.
17. Iwatani Y., Iiaka M., Row V.V., Volpe R. Effect of HLA-DR positive thyrocytes on in vitro thyroid autoantibody production // J. Clin. Invest. Med. — 1988. — Vol. 11. — P. 279-285.
18. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease // Pflugers. Arch. — 2000. — Vol. 440 (5 Suppl). — P. 94-95.
19. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system. — Boca Raton: CRC Press, 1990. — P. 1-364.
20. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of anti-thyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 217-223.
21. Volpe R. Immunoregulation of autoimmune thyroid disease // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 373-377.
22. Volpe R. Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 345-350.
23. Weetman A.P. Review: Antigen presentation in the pathogenesis of autoimmune endocrine disease // Autoimmunity. — 1995. — Vol. 8. — P. 305-312.
24. Weetman A.P., McGregor A.M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // Endocrinol. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 788-830.

поступила в редакцию 28.02.2008

принята к печати 11.03.2008