Фролова А.В., Орлова М.М., Родионова Т.И.**Значение цитокинового ответа в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при диффузном токсическом зобе***ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»
(Россия, Саратов)**doi:10.18411/spc-15-11-2017-09**idspr: 000001:spc-15-11-2017-09***Аннотация**

Целью исследования является оценка возможности влияния иммунологических изменений на формирование сердечно-сосудистых осложнений тиреотоксикоза путем определения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), интерлейкинов 6,8,10 (ИЛ-6,8,10) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО – α) у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и без нее. При обследовании 68 пациентов с ДТЗ, ХСН диагностирована у 38 больных (55,9%), при этом 1 стадия – у 12 пациентов (31,6%), 2А стадия – у 19 (50%) больных, 2Б стадия – у 7 (18,4%) больных. Для проведения анализа пациенты разделены на 3 группы: 1 – без признаков ХСН, 2 – с ХСН 1 стадии (так как клинические признаки, характерные для 1 стадии ХСН могут быть также симптомами тиреотоксикоза, данные больные выделены в отдельную группу), 3 – с ХСН 2А и 2Б стадии. Во всех 3 группах отмечено достоверное повышение уровней исследуемых цитокинов и АТ-рТТГ по сравнению с группой контроля. Развитие ХСН у пациентов с ДТЗ ассоциировано с повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, также установлено, что прямой корреляции между уровнем АТ-рТТГ и ФНО- α с развитием поражения сердечно-сосудистой системы не выявлено.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, хроническая сердечная недостаточность, антитела к рецептору тиреотропного гормона, цитокины.

Abstract

The aim of the study is to assess the ability to influence immunological changes on the formation of cardiovascular complications of hyperthyroidism by determining the level of thyrotropin-receptor antibodies (TRAb), 6,8,10 interleukins (IL-6,8,10) and tumor necrosis factor-alpha (TNF - α) in patients with Graves' disease (GD) and chronic heart failure (CHF) and without it. 68 patients were investigated with GD, CHF diagnosed in 38 patients (55.9%), stage 1- in 12 patients (31.6%), stage 2A – in 19 (50%) patients, stage 2B – in 7 (18.4%) patients. For the analysis, patients were divided into 3 groups: 1 - with no signs of heart failure, 2 with CHF 1 stage (because the clinical signs characteristic of heart failure stage 1 can also be symptoms of hyperthyroidism, these patients were in separate group), 3 - CHF 2A and step 2B. In all three patients groups showed a significant increase in the levels of cytokines and TRAb compared with the control group. The development of CHF in patients with Graves' disease is associated with increasing of IL-6, IL-8 and IL-10 concentration. Direct correlation between the level of TRAb, TNF - α and development of the cardiovascular complications in patients with GD have not been identified.

Key words: Graves disease, chronic heart failure, thyrotropin-receptor antibodies, cytokines.

Введение

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое в 80% случаев служит причиной развития тиреотоксикоза [1]. Заболевание возникает в любом возрасте, но чаще всего у лиц от 20 до 40 лет, при этом женщины болеют в 7 раз чаще мужчин [2]. В 1978 году Р. Вольпе была доказана теория

аутоиммунного происхождения данного заболевания, согласно которой в организме появляются форбидные («запрещенные») клоны Т-лимфоцитов, которые в свою очередь стимулируют продукцию специфических антител В-лимфоцитами [3]. В настоящее время существуют неоспоримые данные о роли цитокинов в патогенезе ДТЗ. В дебюте заболевания отмечается повышение концентрации как провоспалительных (ИЛ-4,6,8, ФНО - α), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) [4,5,6]. Последнее десятилетие широко обсуждается значение данных иммунологических изменений в поражении сердечно-сосудистой системы при ДТЗ, однако, полученные авторами данные противоречивы [7]. В исследовании О.В. Серебряковой показана прямая взаимосвязь между концентрацией ИЛ-1, ИЛ-4 и ФНО- α с развитием тяжелого тиреотоксикоза и тиреотоксической кардиомиопатии [8]. Значительная роль ИЛ-6 в формировании и прогрессировании ХСН при ДТЗ отмечена И.К. Латогуз [9]. При этом в работе Т.В. Гома не установлено достоверных различий между уровнем ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α в группе пациентов с ДТЗ, осложненным ХСН и без нее [10]. В связи с чем, целесообразно дальнейшее проведение исследований по выявлению роли цитокинов в развитии ХСН при ДТЗ. Цель работы : исследовать уровень АТ-рТТГ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α у больных ДТЗ с ХСН и без нее, определить возможность влияния иммунологических изменений на формирование сердечно-сосудистых осложнений ДТЗ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 пациентов с впервые установленным диагнозом ДТЗ (50 женщин (73,5%) и 18 мужчин (26,5%)), ранее не получавших лечения. Лабораторными критериями подтверждения диагноза были повышение концентрации fT4, супрессия ТТГ менее 0,1 мМЕ/мл, обнаружение АТ-рТТГ более 1,58 МЕ/л. Согласно критериям включения возраст обследуемых составлял от 18 до 45 лет для мужчин, от 18 до 55 лет для женщин; медиана возраста в обследуемой популяции составила – 43,0 [30,0; 45,5]. Степень тяжести тиреотоксикоза оценивалась согласно национальному руководству по эндокринологии 2013г. [9], и по данному показателю распределение пациентов было следующим: средне-тяжелая форма обнаружена в 55,9% случаев (38 пациентов), тяжелая – в 44,1% (30 пациентов).

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ от 2013 г. ХСН диагностирована в 55,9% случаев (у 38 больных). У 12 пациентов выявлена 1 стадия ХСН (31,6%) , у 19 (50%) – 2А стадия и у 7 (18,4%) – 2Б стадия ХСН. Было учтено, что некоторые симптомы (тахикардия, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка), которые позволяют диагностировать ХСН 1 стадии могут быть характерны и для самого ДТЗ, поэтому пациенты с ХСН 1ст. были выделены в отдельную группу. Таким образом, сформировано 3 группы больных: 1 – пациенты с ДТЗ без признаков ХСН, 2 – пациенты с ДТЗ и ХСН 1 стадии, 3 – пациенты с ДТЗ и ХСН 2А и 2Б стадий. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемой группой. Из исследования исключались пациенты с наличием в анамнезе любой сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунными заболеваниями, эндокринной офтальмопатией, онкологическими заболеваниями, острыми воспалительными и обострением хронических воспалительных заболеваний, психическими заболеваниями, беременностью и лактацией

Статистический анализ данных проводили в пакете прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., 2004). Так как распределение признаков отличалось от

нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов. Для получения оценки вероятности p использованы непараметрические критерии Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), Фишера (Fisher exact p), коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Медиана возраста пациентов в 1 группе составила 42,5 [29,0; 45,0], во 2 группе - 40,0 [29,5; 45,5], в 3 группе - 44,0 [36,0; 50,0], в группе контроля - 41 [33,0; 45,0] ($p \leq 0,05$). Среди пациентов с ХСН количество мужчин было больше чем в группе 1 (16,7% в 1-й группе, 33,3% - во второй и 34,6% в 3-ей), но данные различия оказались статистически не значимы ($\chi^2=2.658$, $p > 0.05$). Все группы также были сопоставимы по возрасту. Уровень ТТГ, Т4св сыворотки крови были выше у пациентов с ДТЗ, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$). Концентрация ТТГ между группами 1,2 и 3 не различалась ($p > 0,05$). Концентрация Т4св была выше у пациентов с ХСН 2А и 2Б, чем у пациентов 1 и 2 групп ($p \leq 0,01$). По длительности заболевания все три группы существенно не отличались друг от друга ($p > 0,05$). При исследовании АТ-рТТГ их уровень был достоверно выше среди пациентов с ДТЗ (в 1-й группе - 13,6[6,5; 30,2], в группе №2 - 14,2[6,1; 36,9] и 14,4[5,8; 34,1] в 3-й группе) по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$), при сравнении между 1,2 и 3 групп по этому показателю, значения его оказались сопоставимы между собой ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов с ДТЗ и контрольной группы

	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Контрольная группа
Количество пациентов	30	12	26	30
Возраст	42,5 [29,0; 45,0]*	40,0 [29,5; 45,5]*	44,0 [36,0; 50,0]*	41 [33,0; 45,0]
Пол	83,3% женщин; 16,7% мужчин*	66,7% женщин; 33,3% мужчин*	65,4% женщин; 34,6% мужчин*	66,7% женщин; 33,3% мужчин
Длительность заболевания (месяцев)	5,2[1,3; 8,7]	4,6[2,1; 9,1]	4,9 [1,7; 8,2]	-
ТТГ, мМЕ/л	0,0125[0,01; 0,025]**	0,01 [0,003; 0,02]**	0,02[0,01; 0,04]**	1,67[1,2; 3,6]
fT4, пмоль/л	38,85 [34,0; 45,1]**	40,65 [33,25; 48,45]**	63,2 [39,8; 83,0]**	18,22 [15,4; 19,7]
Объем щитовидной железы, мл	22,65 [18,9; 28,9]**	26,0 [22,4; 31,1]**	34,6 [18,1; 87,1]**	15,6 [12,5; 20,4]

Примечание: * - $p > 0,05$ при сравнении с группой контроля; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении с группой контроля

Концентрация АТ-рТТГ и всех исследуемых цитокинов у пациентов с ДТЗ (1-3 группы) была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

При сравнении групп больных ДТЗ между собой различий по концентрации АТ-рТТГ не выявлено ($p > 0,05$). По результатам анализа отмечено, что у пациентов с ДТЗ и ХСН 2А и 2Б уровни ИЛ-6 (группа 1 - 8,4 [7,8; 11,5], группа 2-8,55 [7,9; 11,4], группа 3 - 15,45 [11,9; 18,6]; $p_{1-3} \leq 0,05$, $p_{2-3} \leq 0,05$), ИЛ-8 (группа 1 - 8,2 [7,3; 10,4], группа 2- 8,95 [7,5; 12,1], группа 3 - 16,8 [7,7; 65,9]; $p_{1-3} \leq 0,05$, $p_{2-3} \leq 0,05$), ИЛ-10 (группа 1 - 29,0 [25,9; 33,2], группа 2 - 29,5 [19,35; 38,55], группа 3 - 43,6 [34,5; 69,7]; $p_{1-3} \leq 0,05$, $p_{2-3} \leq 0,05$) были значительно выше, чем в группах 1 и 2. Иммунологические показатели полученные при обследовании пациентов, представлены в табл.2.

Таблица 2

Иммунологическая характеристика пациентов с ДТЗ и группы контроля

	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Контрольная группа
АТ-рТТГ, Ед/л	13,6[6,5; 30,2]	14,2[6,1; 36,9]	14,4[5,8; 34,1]*	0,01 [0,0; 0,67]
ИЛ-6, пг/мл	8,4 [7,8; 11,5]	8,55 [7,9; 11,4]	15,45 [11,9; 18,6]**	3,42 [1,9; 3,9]
ИЛ-8, пг/мл	8,2 [7,3; 10,4]	8,95 [7,5; 12,1]	16,8 [7,7; 65,9]**	6,55 [3,8; 9,15]
ИЛ-10, пг/мл	29,0 [25,9; 33,2]	29,5 [19,35; 38,55]	43,6 [34,5; 69,7]**	9,3 [4,1; 11,2]
ФНО-α, пг/мл	6,75 [5,8; 7,9]	6,65 [5,95; 11,2]	8,0 [6,5; 12,5]	4,28 [1,8; 5,3]

Примечание: * - $p1-3 > 0,05$, $p2-3 > 0,05$, ** - $p1-3 \leq 0,05$, $p2-3 \leq 0,05$

Выявлена прямая корреляция между нарастанием стадии ХСН и уровнем ИЛ-6 ($r=0,52$, $p \leq 0,001$), ИЛ-8 ($r=0,41$, $p \leq 0,001$) и ИЛ-10 ($r=0,39$, $p \leq 0,01$). Ассоциации повышенной концентрации ФНО-α и АТ-рТТГ с формированием ХСН у пациентов с ДТЗ не получено.

Обсуждение результатов

ДТЗ – хронической аутоиммунное заболевание, ведущую роль в патогенезе которого играют АТ-рТТГ. По данным проведенного исследования для пациентов с тиреотоксикозом (не зависимо от степени тяжести) характерно значимое повышение концентрации АТ-рТТГ, в сравнении со здоровыми лицами. Также выявлено статистически значимое повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 достоверно выше у пациентов с ДТЗ в сочетании с ХСН 2а и 2б, чем у больных без признаков ХСН или с ХСН 1 стадии. На основании полученных данных можно предположить, что существует прямая взаимосвязь между развитием тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы (с формированием ХСН) при ДТЗ с активацией системы цитокинов.

Выводы

1. Для пациентов с ДТЗ по сравнению с контрольной группой характерно значимая активация системы цитокинов с повышением концентрации как провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), так и противовоспалительных фракций (ИЛ-10).

2. Развитие поражения сердечно-сосудистой системы с формированием ХСН при ДТЗ ассоциировано с повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10.

3. Прямой корреляции между уровнем АТ-рТТГ и ФНО-α с развитием ХСН у пациентов с ДТЗ не выявлено.

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // Endocrine Practice. – 2011. - №17 – P. 520.
2. Эндокринология: Руководство для врачей / В.В. Потемкин [и др.]. - М.: ООО "Медицинской информационное агентство", 2013. - 776с.
3. Иммунология / под ред. Ройтга А., Бростоффа Дж., Дейла Д.; пер. с англ.- М.: «Логосфера», 2007 – 568с.
4. Esfahanian F., Naimi E., Doroodgar F. et al. Th1/Th2 Cytokines in Patients with Graves' Disease with or without Ophthalmopathy // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2013. -12(2) – P.168-175.
5. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders // J Allergy Clin Immunol. – 2010. - 125(2). - 226-237.
6. Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer // Cytokine. – 2010. - 50(3). – P. 229-33.
7. Салихова А.В., Фархутдинова Л.М. О роли иммунной системы в развитии кардиоваскулярных нарушений при диффузном токсическом зобе // Цитокины и воспаление. - 2013. - N 3. - С. 18-20.
8. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Чита, 2008.

9. Латогуз И.К., Зими́на М.С. Активность цитокинов при тиреотоксической кардиомиопатии // *Врач.* - 2005. - N2. - С. 23–26.
10. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2011. - том 7, №3. - С.42-47.
11. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 1084 с.

Чиркова Н.В., Плутахина А.А., Лещева Е.А., Машкова Н.Г., Кузнецов Д.Э.
Изучение комплаентности и ее взаимосвязи со стоматологической
заболеваемостью у студентов

Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения РФ
(Россия, Владивосток)

doi:10.18411/spc-15-11-2017-10

idsp: 000001:spc-15-11-2017-10

Известно, что гигиенические и лечебные стоматологические мероприятия не будут эффективными без формирования у пациента ответственности за здоровье органов и тканей полости рта. При этом, возрастает роль соблюдения больным предписаний врача, так как профилактика и лечение заболеваний пародонта требует длительных сроков, а их прекращение приводит к обострению и возрастанию их степени тяжести. По данным ВОЗ, около 45-50% пациентов с хроническими заболеваниями пародонта не выполняют медицинские рекомендации, что приводит к серьезным медицинским и социальным последствиям. Поведение больного в отношении правильности приема назначенных лекарственных препаратов, точности выполнения назначаемых нелекарственных процедур, следования прописанной диете, ограничения имеющихся вредных привычек и формирования здорового образа жизни описывает термин *compliance*, что дословно означает уступчивость, податливость, согласие, одобрение. Проблема комплаентности увеличилась в связи с тем, что внимание стоматологов все больше акцентируется не только на устранении симптомов, но и на предупреждении обострений стоматологических заболеваний. Уделяется большое значение соблюдением пациентами режима лекарственных назначений и стоматологических рекомендаций. В зарубежной литературе особое значение придаётся положительной комплаентности в пародонтологической практике. Эффективность лечебных мероприятий зависит от ряда факторов и, в первую очередь, – от комплаентности пациента. Отмечена связь между ней и утратой зубов в связи с патологией пародонта, удалением зубов по этому поводу, ремиссией заболевания.

На формирование комплаентности оказывают влияние такие факторы, как психологические особенности больного и личностные особенности больного.

В последнее время уровень здоровья студенчества все более привлекает внимание, однако он продолжает оставаться невысоким. За время обучения наблюдается рост заболеваемости органов пищеварения, снижения числа здоровых студентов, увеличение лиц, имевших два и более заболевания. Студенты – одна из наименее защищенных групп населения. В настоящее время актуальной является проблема распространения стоматологических заболеваний среди студентов. Значительное влияние на состояние полости рта оказывают факторы риска, связанные с социально-экономическими условиями жизни людей, их привычками, состоянием соматического здоровья.