

© КАМАЕВА И. А., КАМАЕВ А. В., ШАПОРОВА Н. Л., ДУДИНА О. В.

УДК 616.2

DOI: 10.20333/2500136-2019-6-47-53

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ГРАНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

И. А. Камаева, А. В. Камаев, Н. Л. Шапорова, О. В. Дудина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

Цель исследования. В настоящее время коморбидность рассматривается как фактор, в значительной степени определяющий лечение бронхиальной астмы (БА) и прогноз. Имеющиеся на сегодняшний момент данные литературы по влиянию аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) на клиническое течение БА немногочисленны и неоднозначны. Поэтому целью нашего исследования являлось уточнение влияния гипопункции и гиперфункции ЩЖ на течение БА и иммунологических особенностей больных БА в сочетании с патологией ЩЖ.

Материал и методы. Было обследовано 60 пациентов в 5 равных группах: с БА; с гипотиреозом; с тиреотоксикозом; с БА и гипотиреозом (БАГ); с БА и тиреотоксикозом (БАТ). Пациентам определялись концентрации общего IgE в сыворотке крови методом двухсайтового иммуноферментного анализа (ИФА), концентрации интерлейкинов INF- γ , IL-1, IL-4, IL-6 в сыворотке крови методом твердофазного ИФА.

Результаты. Обострения наблюдались чаще в группе БАГ по сравнению с группой БА ($6,2 \pm 0,3$ раз/год по сравнению с $4,5 \pm 0,6$ раз/год, $p=0,04$); длительность ремиссии была большей в группе изолированной БА по сравнению с группами сочетанной патологии ($8,6 \pm 0,9$ недель в группе БАГ и $9,3 \pm 0,4$ недель в группе БАТ по сравнению с $12,1 \pm 0,8$ неделями в группе БА, $p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Концентрация IgE в сыворотке была максимальной в группе БАТ по сравнению с группой изолированной БА и группой БАГ ($266,7 \pm 17,3$; $159,4 \pm 3,8$ и $122,5 \pm 9,8$ $p=0,01$ и $p=0,01$ соответственно). Отношение IL-4/INF- γ было минимальным в группе БАГ по сравнению с группами БА и БАТ ($1,1 \pm 0,1$; $2,72 \pm 0,04$ и $2,73 \pm 0,47$ $p=0,01$ и $p=0,01$ соответственно).

Заключение. Как гиперфункция, так и гипопункция ЩЖ ухудшает течение БА. Присоединение гипотиреоза к БА уменьшает характерную для астмы Th2-поляризацию иммунитета. Присоединение тиреотоксикоза к БА усиливает преобладание Th2-зависимых иммунных реакции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипотиреоз, тиреотоксикоз, интерлейкины-1,4,6, интерферон-гамма, иммуноглобулин E.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Камаева ИА, Камаев АВ, Шапорова НЛ, Дудина ОВ. Бронхиальная астма и аутоиммунная патология щитовидной железы: грани взаимодействия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(6):47-53. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-47-53

BRONCHIAL ASTHMA AND AUTOIMMUNE PATHOLOGY OF THYROID GLAND: INTERACTION POINT

I.A. Kamaeva, A. V. Kamaev, N. L. Shaporova, O. V. Dudina

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg 197022, Russian Federation

The aim of the research. Currently, comorbidity is considered to be a factor that mainly determines bronchial asthma (BA) treatment and its prognosis. Available literature data on autoimmune pathology of thyroid gland (TG) influence on clinical BA course are ambiguous and not numerous. Therefore, the aim of our study was to clarify the influence of hypo- and hyperfunction of thyroid gland on asthma course and on immunological features of patients with asthma combined with thyroid pathology.

Material and methods. 60 patients were examined in 5 equal groups: with BA; with hypothyroidism; with thyrotoxicosis; with BA and hypothyroidism (BAH); with BA and thyrotoxicosis (BAT). Patients were examined for concentration of total IgE in blood serum by two-site enzyme-linked immunosorbent assay (ISA), as well as for concentration of interleukins INF- γ , IL-1, IL-4, IL-6 in serum by solid-phase ISA.

Results. Exacerbations were more often observed in BAH group compared to BA group (6.2 ± 0.3 times / year compared to 4.5 ± 0.6 times / year, $p = 0.04$); remission duration was longer in group of isolated BA compared to the groups with combined pathology (8.6 ± 0.9 weeks in the BAG group and 9.3 ± 0.4 weeks in BAT group compared to 12.1 ± 0.8 weeks in BA group, $p = 0.02$ and $p = 0.03$, respectively). The serum IgE concentration was maximum in BAP group compared with the group of isolated AD and the BAG group (266.7 ± 17.3 ; 159.4 ± 3.8 and 122.5 ± 9.8 $p = 0.01$ and $p = 0.01$, respectively). The ratio of IL-4 / INF- γ was minimum in BAH group compared to BA and BAT groups (1.1 ± 0.1 ; 2.72 ± 0.04 and 2.73 ± 0.47 $p = 0.01$ and $p = 0.01$, respectively).

Conclusion. Both hyper- and hypo function worsen the course of AD. Hypothyroidism with AD reduces Th2-polarization of immunity typical for asthma. Thyrotoxicosis with AD enhances the predominance of Th2-dependent immune responses.

Key words: bronchial asthma, hypothyroidism, thyrotoxicosis, interleukins-1,4,6, interferon-gamma, immunoglobulin E.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kamaeva IA, Kamaev AV, Shaporova NL, Dudina OV. Bronchial asthma and autoimmune pathology of thyroid gland: interaction point. *Siberian Medical Review*. 2019;(6):47-53. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-47-53

Введение

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием в разных

возрастных группах [1]. Многие авторы крупных эпидемиологических исследований отмечают увеличение распространенности БА в большинстве стран [2]. Кро-

ме роста заболеваемости отмечается увеличение тяжести течения и связанный с этим рост летальности [3].

Нарастание тяжести течения БА сопровождается увеличением значимой сочетанной патологии, присоединение которой учащается по мере перехода пациентов из одной возрастной группы в другую. В настоящее время коморбидность рассматривается как фактор, в значительной степени влияющий на течение и прогноз БА, поскольку наличие сочетанной патологии затрудняет достижение контроля над заболеванием и связано с худшим качеством жизни и затратным использованием ресурсов здравоохранения [4, 5]. Именно коморбидность связана с более высокой смертностью, недостаточной приверженностью терапии и снижением качества жизни [6].

По данным крупного мета-анализа (117548 пациентов с БА в сравнении с 443948 пациентами без БА) [7], наличие у пациентов БА ассоциировано с более высокой распространенностью сочетанной патологии, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, рак, отличные от астмы респираторные заболевания и др. По результатам исследования случай-контроль [8], у пациентов с БА наблюдалось увеличение распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в 1,75 раз по сравнению с контрольной группой без БА (27493 пациентов в обеих группах). Известно, что с возрастом, в целом, увеличивается частота возникновения аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в том числе, аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Если распространённость АИТ в популяции колеблется, в среднем, от 1 до 10 %, то у женщин старше 50 лет, распространённость заболеваний ЩЖ может достигать 12 % [9], по данным других авторов – 23,2 % [10]. И наоборот, опубликованы наблюдения о том, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в 4 раза чаще наблюдается развитие сопутствующих атопических заболеваний, в том числе и БА, по сравнению с пациентами без аутоиммунных заболеваний ЩЖ [11]. Сочетанное течение этих заболеваний всегда сопровождается изменением клинической картины обоих заболеваний, трудностями подбора терапии и не вполне понятными механизмами взаимного влияния.

Данные литературы по влиянию аутоиммунной патологии ЩЖ на клиническое течение БА немногочисленны и неоднозначны. С одной стороны, одним из эффектов тиреоидных гормонов является повышение чувствительности рецепторов к катехоламинам за счет увеличения их количества. Экспериментально было доказано, что тиреоидные гормоны стимулируют активность β_2 -адренорецепторов. Поэтому закономерно ожидать, что избыток гормонов щитовидной железы при синдроме тиреотоксикоза должен облегчать симптомы астмы. Однако у пациентов с БА, в сочетании

с тиреотоксикозом, отечественные авторы, наоборот, отмечали нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке, учащение ночных приступов удушья [12].

Нестабильный характер течения БА отмечается некоторыми исследователями также на фоне гипотиреоза. В работе О.В. Шубиной [13] показано, что в 57,9 % случаев «трудной астмы» причиной плохого контроля являлась сопутствующая патология ЩЖ, 90 % из которой составлял гипотиреоз. В этой же работе отмечено, что у 29 % пациентов с БА и гипотиреозом, бронхиальная астма имела тяжелое течение.

Сочетание БА и патологии ЩЖ может модифицировать привычную клиническую картину бронхиальной астмы. Так, например, в отдельных работах показано, что у пациентов с комбинацией гипотиреоза и БА частой жалобой является малопродуктивный кашель, наблюдается высокая частота возникновения атрофического бронхита [14], увеличение частоты грибковых и вирусно-бактериальных инфекций [13], являющихся основным триггером обострения астмы у 41,7 % пациентов с сочетанной патологией. При сочетании БА и тиреотоксикоза эти же авторы подчеркивают увеличение частоты ночных приступов удушья [12].

Такая взаимосвязь клинических и функциональных характеристик БА от функционального состояния ЩЖ не удивительна и может быть объяснена влиянием гормонов ЩЖ на разные этапы созревания лёгких, различные уровни регуляции дыхания, структуру бронхиального дерева и гемодинамику малого круга кровообращения.

Влияние гормонов ЩЖ начинает сказываться уже внутриутробно. Известно, что недостаток гормонов щитовидной железы при беременности ассоциирован с нарушением нервно-психического развития и высокой смертностью новорожденных и грудных детей вследствие респираторного дистресс-синдрома [15]. Тиреоидные гормоны принимают участие в развитии лёгочной ткани, неспецифической защите легких, в формировании β -адренорецепторов и образовании сурфактанта и влияют на активность дыхательного центра в стволе головного мозга [16]. Многими авторами подчеркивается увеличение частоты возникновения дыхательных расстройств во время сна при гипотиреозе, что, по-видимому, является следствием нарушения регуляции дыхания. В то же время у пациентов с обструктивным сонным апноэ часто выявляется функциональная недостаточность гормонов щитовидной железы [17]. Описаны случаи развития тяжёлой дыхательной недостаточности у пациентов с гипотиреозом без сопутствующей патологии легких. Некоторые авторы рассматривают снижение сывороточной концентрации свободного Т3 в качестве предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с острой дыхательной недостаточностью/деком-

пенсацией хронической дыхательной недостаточности при отсутствии сопутствующей патологии ЩЖ [18].

Не только патология ЩЖ влияет на течение и клиническую картину БА, но и БА, в свою очередь, может менять активность ранее интактной щитовидной железы. В своих работах отечественные исследователи показали, что в дебюте БА в стадии обострения отмечается повышение активности гормонов ЩЖ, а при длительном течении заболевания отмечается истощение ее функциональной активности [19].

Иммунологическое воспаление при БА и патологии ЩЖ усугубляет одно другое.

Иммунологическим проявлением преобладания Th2-звена иммунитета, наблюдаемого при БА, является повышенная секреция IL-4, ведущего цитокина Th2-дифференцировки, при подавлении секреции IFN γ , основного цитокина Th1-звена [20].

Нарушение баланса между Th1- и Th2-субпопуляциями лимфоцитов обсуждается в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ — аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и болезни Грейвса. АИТ является результатом Th1-опосредованных реакций, которые запускают клеточно-опосредованный иммунный ответ и гибель фолликулярных клеток [21]. При болезни Грейвса же секретируется спектр цитокинов, характерных для Th2 поляризации иммунного ответа [22].

Исходя из того, что одни и те же цитокины вовлекаются в патогенез БА и аутоиммунных заболеваний ЩЖ, мы предположили взаимное отягощение и нарастание дисбаланса Т-лимфоцитов-хелперов при сочетании этих патологий.

Материал и методы

Было обследовано 60 пациентов в возрасте от 39 до 62 лет. Пациенты распределены по 5 группам. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Все пациенты с БА (n = 36, 1-я, 4-я, 5-я группы), включенные в данное исследование, имели смешанный фенотип БА средней степени тяжести течения; фено-

тип и тяжесть БА установлены на основании международных и российских классификаций БА [3, 4]. Базисную терапию проводили ингаляционными глюкокортикоидами, в средней лечебной дозе (по данным за последние три месяца) до 1000 мкг/сут. в пересчете на беклометазона дипропионат согласно GINA 2017.

Все пациенты с недостаточностью функции ЩЖ (n = 24, группы 2-я, 4-я) имели аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, и получали гормональную заместительную терапию L-тироксином в средней дозе 75 мкг/сут. В группе пациентов с гиперфункцией ЩЖ (n = 24, 3-я, 5-я группы) у 1 пациента выявлен кордарон-ассоциированный тиреотоксикоз, у 1 пациентки — узловой токсический зоб, все остальные пациенты (91,7 %) страдали болезнью Грейвса, тиреотоксикозом. Дозы мерказолила для лечения подбирали индивидуально.

Всем пациентам, дополнительно к стандартному клинико-лабораторному обследованию, определяли концентрации гормонов ЩЖ (свободный Т4 и ТТГ) и проводили иммунологическое исследование крови - определение концентрации общего IgE, определение концентраций IL-1, IL-4, IL-6, INF- γ .

Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, то они представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me (P25; P75). Качественные данные представлены в виде процентов и ошибок процентов (P \pm ОШ %).

Для оценки статистической значимости различий количественных данных между двумя несвязанными группами при статистическом сравнении использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. Для оценки статистической связи между количественными данными использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

Table 1

Characteristics of the examined groups

| Группа | n, человек | Средний возраст, лет | Соотношение по полу | |
|---------------|------------|----------------------|---------------------|-------|
| | | | м | ж |
| БА | 12 | 45,1 \pm 3,1 | 41,7% | 68,3% |
| Гипотиреоз | 12 | 60,8 \pm 1,5 | 8,3% | 91,7% |
| Тиреотоксикоз | 12 | 43,6 \pm 3,6 | 8,3% | 91,7% |
| БАГ | 12 | 47,2 \pm 7,9 | 8,3% | 91,7% |
| БАТ | 12 | 53,3 \pm 3,3 | 8,3% | 91,7% |

Примечание: БА – бронхиальная астма; БАГ – бронхиальная астма + гипотиреоз; БАТ – бронхиальная астма + тиреотоксикоз.

Note: БА (BA) - bronchial asthma; БАГ (BAH) - bronchial asthma + hypothyroidism; БАТ (BAT) - asthma + thyrotoxicosis.



Рисунок 1а. Клинические характеристики астмы (частота обострений БА) при изолированном и коморбидном течении. Обозначения групп: БА – бронхиальная астма; БАГ – бронхиальная астма+гипотиреоз; БАТ – бронхиальная астма+тиреотоксикоз. * - $p < 0,05$.

Figure 1a. Clinical characteristics of asthma (frequency of asthma exacerbations) in isolated and comorbid course. Groups notation: БА (BA) - bronchial asthma; БАГ (BAH) - bronchial asthma + hypothyroidism; БАТ (BAT) - asthma + thyrotoxicosis. * - $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты обострений БА при сочетании с патологией ЩЖ (анамнестические данные за предшествующие 12 месяцев) показал, что наличие в сопутствующей патологии гипотиреоза увеличивает частоту обострений астмы ($6,2 \pm 0,3$ раз/год по сравнению с $4,5 \pm 0,6$ раз/год, $p = 0,040$). Различия частоты обострений БА между группой БА и БАТ оказались статистически не значимы ($4,5 \pm 0,6$ раз/год по сравнению с $5,1 \pm 0,4$ раз/год, $p = 0,06$), но сохраняют ту же клиническую тенденцию.

При анализе длительности ремиссии БА было выявлено, что сопутствующая патология ЩЖ, как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз, статистически значимо укорачивала длительность ремиссии астмы ($8,6 \pm 0,9$ недель в группе БАГ и $9,3 \pm 0,4$ недель в группе БАТ по сравнению с $12,1 \pm 0,8$ неделями в группе БА, $p = 0,02$ и $p = 0,030$, соответственно; рис.1а, рис. 1б).

При определении концентрации общего IgE в сыворотке крови максимально высокие значения Ig E были получены в группе БАТ по сравнению с группой изо-

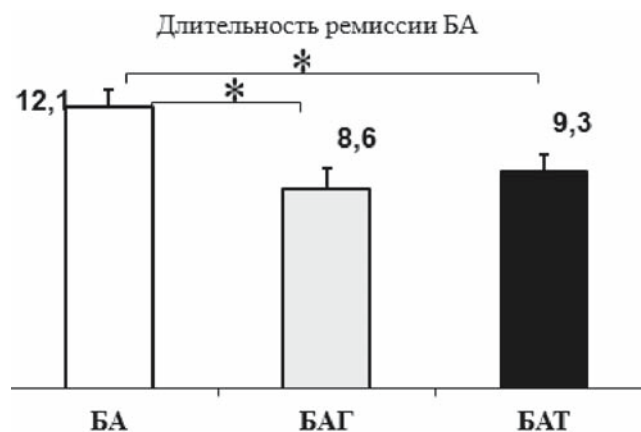


Рисунок 1б. Клинические характеристики астмы (длительность ремиссии БА) при изолированном и коморбидном течении. Обозначения групп: БА – бронхиальная астма; БАГ – бронхиальная астма+гипотиреоз; БАТ – бронхиальная астма+тиреотоксикоз. * - $p < 0,05$.

Figure 1b. Clinical characteristics of asthma (duration of AD remission) in isolated and comorbid course. Groups notation: БА (BA) - bronchial asthma; БАГ (BAH) - bronchial asthma + hypothyroidism; БАТ (BAT) - asthma + thyrotoxicosis. * - $p < 0.05$.

лированной БА и группой БАГ ($266,7 \pm 17,3$; $159,4 \pm 3,8$ и $122,5 \pm 9,8$ $p = 0,010$ и $p = 0,010$ соответственно) (табл. 2).

Интерлейкиновый статус оценивался по отношению интерлейкинов Th2 и Th1 звена иммунитета: IL-4/INF- γ ; IL-1/IL-6 и IL-4/IL-1.

При оценке отношения IL-4/INF- γ получены статистически значимые различия между группами гипотиреоза и тиреотоксикоза ($0,43 \pm 0,05$ в сравнении с $1,01 \pm 0,1$, $p = 0,032$). Также получены статистически значимые различия отношения IL-4/INF- γ между группами БАТ и БАГ ($2,73 \pm 0,47$ в сравнении с $1,1 \pm 0,1$, $p = 0,010$) и группами БАГ и изолированной БА ($1,1 \pm 0,1$ в сравнении с $2,72 \pm 0,04$, $p = 0,010$). Различия этого показателя между группами изолированной БА и БАТ не выявлены (табл. 3).

Анализ отношения IL-4/IL-1 выявил статистически значимые различия данного коэффициента между группами гипотиреоза и тиреотоксикоза ($7,68 \pm 0,99$ в сравнении с $28,96 \pm 1,99$, $p < 0,001$). Также получены статистически значимые между группой

Таблица 2

Концентрация общего IgE в сыворотке крови

Table 2

Total IgE concentration in serum

| IgE | БА (Группа 1) | Гипотиреоз (Группа 2) | Тиреотоксикоз (Группа 3) | БА+гипотиреоз. (Группа 4) | БА+тиреотоксикоз (Группа 5) |
|-----|-----------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | $159,4 \pm 3,8$ | $91,7 \pm 4,4$ | $111,7 \pm 3,9$ | $122,5 \pm 9,8^{**}$ | $266,7 \pm 17,3^*$ |

Примечание: * $p = 0,01$ между группами 5 и 1; ** $p = 0,01$ между группами 5 и 4.

Note: * $p = 0.01$ between groups 5 and 1; ** $p = 0.01$ between groups 5 and 4.

Таблица 3

Отношение интерлейкинов IL-4/INF-γ

| IL4/INFγ | БА (Группа 1) | Гипотиреоз (Группа 2) | Тиреотоксикоз (Группа 3) | БАГ. (Группа 4) | БАТ (Группа 5) |
|----------|------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|
| | 2,72±0,04 | 0,43±0,05 | 1,01±0,10* | 1,1±0,1*** | 2,73±0,47** |

Примечание: * $p=0,032$ между группами 3 и 2; ** $p=0,01$ между группами 5 и 4; *** $p=0,01$ между группами 4 и 1.

Note: * $p = 0.032$ between groups 3 and 2; ** $p = 0.01$ between groups 5 and 4; *** $p = 0.01$ between groups 4 and 1.

БАТ и изолированной БА (36,41±1,21 и 27,02±0,79 соответственно, $p=0,010$) а также группой БАГ (36,41±1,21 и 12,76±0,93 соответственно, $p<0,001$); группами БА и БАГ (27,02±0,79 в сравнении с 12,76±0,93, $p=0,001$) (табл. 4).

Статистически значимых различий отношения IL-1/IL-6 между обследуемыми группами не получено.

Анализ корреляционных связей в группе гипотиреоза выявил прямую связь между уровнем IL-4 и IL-6 ($r=0,47$, $p=0,050$); обратную связь между концентрацией IL-1 и концентрацией IgE ($r= - 0,57$, $p=0,028$).

В группе тиреотоксикоза выявлены следующие корреляции: обратная связь между уровнем IL-4 и INF-γ ($r= - 0,51$, $p=0,044$); прямая связь между уровнями IL-4 и IL-6 ($r=0,65$, $p=0,010$).

При оценке корреляционных связей в группе БАТ обнаружена прямая связь между уровнем IL-6 и концентрацией IgE ($r=0,54$, $p=0,044$).

В ходе нашей работы мы выявили, что сочетание патологии ЩЖ с БА (как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза) увеличивает частоту обострений БА и уменьшает длительность её ремиссии. Это подтверждается в работах отечественных авторов, которые показали, что у пациентов с БА и тиреотоксикозом наблюдалось учащение приступов удушья, нарастание одышки и снижение толерантности к физической нагрузке, что расценивалось как потеря контроля над заболеванием [12]. При сочетании гипотиреоза и БА рядом авторов также подчеркивается нестабильный характер течения астмы, частые обострения, учащение приступов удушья и повышение потребности в β₂-агонистах короткого действия [13, 14].

Увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови в группе больных с тиреотоксикозом (по сравне-

нию с группой гипотиреоза), максимальные значения общего IgE в группе пациентов БАТ демонстрируют, что тиреотоксикоз, являясь Th2-опосредованным заболеванием, при присоединении к БА, еще в большей степени поляризует иммунный ответ в сторону Th2-зависимых реакций. Свидетельством такой поляризации является избыточная продукция сывороточного IgE.

Возможным механизмом, объясняющим повышение уровня общего IgE в сыворотке крови у больных с тиреотоксикозом, является принадлежность части тиростимулирующих антител (синтез которых является ключевым в патогенезе заболевания) не семейству иммуноглобулинов класса G, а семейству иммуноглобулинов класса E [23].

Наоборот, группа БАГ отличалась существенно более низкими показателями сывороточного IgE по сравнению с группой БАТ и с группой изолированной БА. Исходя из этого, можно сделать вывод о существенно более низкой активности Th2-зависимых иммунологических реакций при гипотиреозе по сравнению с тиреотоксикозом. Наши данные находят подтверждение в работе итальянских исследователей [24], в которых показано, что длительный дефицит тиреоидных гормонов снижает продукцию IgE.

Выявленные нами более низкие значения отношения IL-4/INF-γ и IL-4/IL-1 при гипотиреозе по сравнению с тиреотоксикозом также свидетельствуют в пользу более низкой активности Th2-звена при гипотиреозе.

Группа комбинации гипотиреоза с БА продемонстрировала также более низкие значения отношения IL-4/IL-1 как в сравнении с изолированной БА, так и с группой БАТ. Более того, у пациентов из группы БАГ было выявлено снижение отношения IL-4/INF-γ по

Таблица 4

Отношение интерлейкинов IL-4/IL-1

Table 4

Interleukins IL-4 / IL-1 ratio

| IL4/IL1 | БА (Группа 1) | Гипотиреоз (Группа 2) | Тиреотоксикоз (Группа 3) | БАГ. (Группа 4) | БАТ (Группа 5) |
|---------|------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|
| | 27,02± 0,79# | 7,68±0,99 | 28,96±1,99* | 12,76±0,93*** | 36,41±1,21** |

Примечание: * $p<0,001$ между группами 3 и 2; ** $p=0,01$ между группами 5 и 1; *** $p<0,001$ между группами 4 и 5; # $p=0,001$ между группами 1 и 4.

Note: * $p < 0.001$ between groups 3 and 2; ** $p = 0.01$ between groups 5 and 1; *** $p < 0.001$ between groups 4 and 5; # $p = 0.001$ between groups 1 and 4.

сравнению с группой изолированной БА. Полученные нами данные позволяют предположить, что наличие гипотиреоза у пациентов с БА поляризует иммунные реакции в сторону Th1-опосредованных реакций.

Напротив, группа БАТ характеризовалась более высокими значениями отношения IL-4/INF- γ по сравнению с группой БАГ, а также более высокими значениями отношения IL-4/IL-1 по сравнению как с группой изолированной БА, так и с группой БАГ. Это согласуется с данными литературы: многие исследователи обнаруживают повышенные концентрации IL-4 у пациентов с болезнью Грейвса по сравнению с тиреоидитом Хашимото, подтверждая Th2-зависимую природу болезни Грейвса [22]. Максимальные значения коэффициентов IL-4/IL-1 и IL-4/INF- γ в группе БАТ показывают, что наличие тиреотоксикоза в сопутствующей патологии у пациентов с БА еще больше сдвигает иммунные реакции в Th-2 сторону.

Отражением Th2 поляризации является обнаружение в группе БАТ прямой корреляционной связи между уровнем IL-6 и концентрацией IgE ($r=0,54$, $p=0,044$). Учитывая, что IL-6 способствует пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировке в плазматические клетки, а основной функцией плазматических клеток является секреция иммуноглобулинов, в том числе IgE, то увеличение концентрации IgE при увеличении уровня IL-6 является ожидаемым.

Прямые корреляционные связи между уровнями IL-4 и IL-6 ($r=0,65$, $p=0,010$), обнаруженные в группе изолированного тиреотоксикоза, также свидетельствуют в пользу высокой активности Th2-иммунных реакций. IL-4 является фактором роста для В-лимфоцитов и Th2-лимфоцитов, активирует их пролиферацию и созревание В-лимфоцитов, секрецию ими иммуноглобулинов, а также переключение синтеза иммуноглобулинов на IgG или IgE. В свою очередь, IL-6 также активирует пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки [20]. Синхронное возрастание концентраций данных цитокинов закономерно ожидать при Th2-зависимых процессах.

Th1-лимфоциты и Th2-лимфоциты являются конкурирующими субпопуляциями: активация Th2-звена подавляет активность Th1-звена. Поэтому обратная корреляционная связь между уровнем IL-4 и INF- γ ($r=-0,51$, $p=0,044$), выявленная в группе тиреотоксикоза, соответствует положению об антагонистических отношениях этих двух ветвей иммунитета: чем выше уровень IL-4 и чем активнее Th2-звено, тем ниже уровень INF- γ и тем менее активно Th1-звено.

Выявленная в нашей работе в группе гипотиреоза обратная корреляционная связь между концентрацией IL-1 и концентрацией Ig E ($r=-0,57$, $p=0,028$) не противоречит данным литературы. В ряде исследований [26, 27] показано, что средние и высокие концентрации IL-1

обратимо подавляют функцию тироцитов, и наоборот, низкие значения IL-1 потенцируют секрецию тиреоидных гормонов. Поэтому чем выше уровень IL-1, тем ниже активность щитовидной железы, а длительный дефицит тиреоидных гормонов снижает продукцию IgE [24], подавляя Th-2 зависимые реакции.

Заключение

Как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз ухудшают течение БА: увеличивают частоту обострений и укорачивают длительность ремиссии БА. Присоединение гипотиреоза к БА уменьшает характерную для астмы Th2-поляризацию иммунитета (более низкие значения общего Ig E и коэффициентов IL-4/IL-1, IL-4/INF- γ по сравнению с группой изолированной БА).

Присоединение тиреотоксикоза к БА еще больше сдвигает иммунные реакции в сторону Th2-звена (максимальные концентрации IgE и максимальные значения коэффициентов IL-4/IL-1, IL-4/INF- γ среди обследованных групп; прямая корреляционная связь между уровнем IL-6 и концентрацией IgE). Возможным механизмом ухудшения течения БА при тиреотоксикозе является выраженная активность иммунного воспаления с преобладанием Th2 звена.

Литература / References

1. To T, Wang G, Guan, McLimont S, Gershon AS. What is the lifetime risk of physician-diagnosed asthma in Ontario, Canada. *American Journal of Respiratory and Critical Care*. 2012;181(4): 337-43. DOI: 10.1164/rccm.200907-1035OC
2. Gershon A.S, Wang G, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(6):728-36. DOI: 1093/aje/kwq189
3. Федосеев ГБ. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Санкт-Петербург: Нордмедиздат; 2011. 343 с. [Fedoseev GB. Many-faced bronchial asthma, diagnosis, treatment and prevention. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2011. 343 p. (In Russian)]
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. 2014-2017 update. Accessed November 18, 2019. <http://ginasthma.com/Guidelineitem.asp>
5. Gershon AS, Wang G, Victor JC, To T. Describing and quantifying asthma comorbidity: a population study. *PLoS One*. 2012;7(5):34967. DOI: 10.1371/journal.pone.0034967
6. Pinto Pereira LM, Seemungal TA. Comorbid disease in asthma: the importance of diagnosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2010;4(3):271-274. DOI 1586/ers.10.31
7. Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients. A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22): e3459. DOI 10.1097/MD.0000000000003459
8. Saprа S, Nielsen K, Martin BC. The Net Cost of Asthma to North Carolina Medicaid and the Influence of Comorbidities that Drive Asthma Costs. *Journal of Asthma*. 2005; 42(6): 469-77. DOI: 1081/JAS-67265

9. del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric*. 2014; 17(3):225-34. DOI: 10.3109/13697137.2013.838554
10. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, Marotta V, Ramundo V, Colao A. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinologica*. 2011; 36(3):211-31.
11. Przybylik-Mazurek E, B Kotlinowska B, Kasztelnik M, Stefaeska A, Huszno B. Autoimmunological and allergic disorders with Hashimoto and Graves disease. *Przegląd lekarski*. 2006; 63(9):719-22.
12. Попова НВ, Бондарь ИА, Куделя ЛМ. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(4):179-182. [Popova N, Bondar I, Kudelya L. Peculiarities of bronchial asthma course in patients with thyroid gland pathology. *Siberian Medical Journal*. 2011; 26(4):179-182. (In Russian)]
13. Шубина ОВ, Латышева ТВ, Медуницына ЕН. Влияние дисфункциональных нарушений в щитовидной железе на течение бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2007;(3):125. [Shubina OV, Latysheva TV, Medunitsyna EN. The effect of dysfunctional disorders in the thyroid gland on the course of bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2007; (3): 125. (In Russian)]
14. Попова НВ, Бондарь ИА, Куделя ЛМ. Особенности бронхиальной астмы у больных с первичным гипотиреозом. *Медицина и образование в Сибири*. 2010; (5):89. [Popova N, Bondar I, Kudelya L. Peculiarities of bronchial asthma in patients with primary hypothyroidism. *Medicine and Education in Siberia*. 2010; (5):89. (In Russian)]
15. Godbole MM, Rao G, Paul BN, Mohan V, Singh P, Khare D, Babu S, Nath A, Singh PK, Tiwari S. Prenatal iodine deficiency results in structurally and functionally immature lungs in neonatal rats. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012;302(10):1037-43. DOI: 10.1152/ajplung.00191.2011
16. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine disorders. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2012;13(1):23-8. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.004
17. Bahammam SA, Sharif MM, Jammah AA, Bahammam AS. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea. *Respiratory Medicine*. 2011;105(11):1755-60. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.007
18. Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(5):557-60.
19. Ландышев ЮС, Мищук ВП, Лысенко ВА, Петров АВ. Суточные ритмы секреции гормонов гипоталамо-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2000;72(3):13-19. [Landyshev YuS, Mishuk VP, Lysenko VA, Petrov AV. Daily rhythm secretion of pituitary-thyroid axis hormones in bronchial asthma patients. *Therapeutic Archive*. 2000;(3):13-15. (In Russian)]
20. Горячкина Л.А. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. М.: Миклош; 2009. 432 с. [Goryachkina LA. Clinical allergy and immunology: guidelines for clinicians. Moscow: Miklosh; 2009. 432p. (In Russian)]
21. Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2007; 17(10):975-9.
22. Mikos H, Mikos M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynologia Polska*. 2014; 65(2):150-5. DOI: 10.5603/EP.2014.0021.B
23. Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, Aizawa T, Terao A, Onuma S, Junen K, Kanamori A, Nakamura Y, Tejima E, Ito Y, Kamijo K. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(10):3602-5. DOI:1210/jcem.84.10.6038
24. Manzolli S, Macedo-Soares MF, Vianna EO, Sannomiya P. Allergic airway inflammation in hypothyroid rats. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(3):595-600.
25. Kocjan T, Wraber B, Kocjancic A, Hojker S. Methimazole upregulates T-cell-derived cytokines without improving the existing Th1/Th2 imbalance in Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2004;27(4):302-7. DOI:1007/BF03351052
26. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, Horn T, Svenson M. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Lymphokine Research*. 1989; 8(3):335-40.
27. Rasmussen AK, Bendtzen K, Feldt-Rasmussen U. Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2000; 108(2):67-71.

Сведения об авторах

Камеева Ирина Александровна, к.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, к. 5; тел.: +7(812)3386697; e-mail: kkami@inbox.ru

Камеев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, к. 5; тел.: +7(812)3386697; e-mail: andykkam@mail.ru

Шанорова Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, к. 5; тел.: +7(812)3386697; e-mail: shapnl@mail.ru

Дудина Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, к. 5; тел.: +7(812)3386697; e-mail: o-dudina@mail.ru

Author information

Irina A. Kamaeva, Cand.Med.Sci., Assistant Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 6-8 build. 5, Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7(812)3386697; e-mail: kkami@inbox.ru

Andrey V. Kamaev, Cand.Med.Sci., Assistant Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 6-8 build. 5, Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7(812)3386697; e-mail: andykkam@mail.ru

Natalia L. Shapорова, Dr.Med.Sci., Professor, Head of Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 6-8 build. 5, Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7(812)3386697; e-mail: shapnl@mail.ru

Olga V. Dudina, Cand.Med.Sci., Assistant professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 6-8 build. 5, Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7(812)3386697; e-mail: o-dudina@mail.ru

Поступила 11.10.2017 г.
Принята к печати 11.10.2019 г.

Received 11 October 2017
Accepted for publication 11 October 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.