

УДК: 616.43+616-008.9+616.39

ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС В ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИКЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Бабаева А.Р.¹, Осадчук М.А.², Видикер Р.В.¹, Солоденкова К.С.², Реутова Э.Ю.¹¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ (400131, г. Волгоград, Россия)² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, Россия)

EUTHYROID SICK SYNDROME AND CYTOKINE IMBALANCE IN PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Babaeva A.R.¹, Osadchuk M.A.², Vidiker R.V.¹, Solodenkova K.S.², Reutova E.Yu.¹¹ Volgograd State Medical University, the Ministry of the Russian Federation (400131, Volgograd, Russia)² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University) (119991, Moscow, Russia)

Для цитирования: Бабаева А. Р., Осадчук М. А., Видикер Р. В., Солоденкова К. С., Реутова Э. Ю. Тиреоидная дисфункция и цитокиновый дисбаланс в патогенезе и клинике синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 18–25.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-18-25.

For citation: Babaeva A. R., Osadchuk M. A., Vidiker R. V., Solodenkova K. S., Reutova E. Yu. Euthyroid sick syndrome and cytokine imbalance in pathogenesis and clinical manifestation of irritable bowel syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 18–25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-18-25.

**Бабаева
Аида Руфатовна**
Babaeva Aida R.
arbabaeva@list.ru

Бабаева А.Р. — заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор, д.м.н.
Осадчук М.А. — заведующий кафедрой поликлинической терапии, профессор, д.м.н.
Видикер Р.В. — ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н.
Солоденкова К.С. — доцент кафедры поликлинической терапии, к.м.н.
Реутова Э.Ю. — соискатель кафедры факультетской терапии, к.м.н.
Babaeva A.R. — Head of the Department of Internal diseases, Professor, PhD, MD
Osadchuk M.A. — Head of the Out-patient Department, Professor, PhD, MD
Vidiker R.V. — assistant of the Department of Internal diseases, PhD
Solodenkova K.S. — assistant Professor of Out-patient Department, PhD
Reutova E.Yu. — assistant of the Department of Internal Diseases, PhD

Резюме

В статье приведены результаты собственных исследований, направленных на изучение роли дисфункции щитовидной железы и системного воспаления в патогенезе и клинической манифестации синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Установлено, что у 44,78% пациентов с СРК имело место снижение уровня Т3 при нормальном либо умеренно сниженном уровне ТТГ в крови, что соответствует понятию синдрома эутиреоидной патологии. Наряду с этим у больных СРК обнаружено повышение среднего уровня антитиреоидных антител по сравнению с группой контроля. Указанные сдвиги в уровне тиреоидных гормонов чаще регистрировались при СРК с преобладанием запоров. Тиреоидный дисбаланс сочетался с умеренным повышением уровня провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови по сравнению с группой здоровых лиц, при этом степень повышения концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 при СРК была менее выраженной, чем при язвенном колите (ЯК). Установлена прямая зависимость между выраженностью клинических проявлений СРК и степенью функциональных нарушений тиреоидной системы. Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем Т3, свТ4 и ИЛ-8, а также отрицательная корреляция средней интенсивности между противовоспалительным цитокином ИЛ-10 и уровнем Т3.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о значении тиреоидной дисфункции и системы регуляторных цитокинов в патогенезе и клинической картине СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, синдром эутиреоидной патологии, гормоны щитовидной железы, системное воспаление, цитокины

Summary

The article presents the results of the study assessing the role of thyroid dysfunction and cytokine imbalance in the pathogenesis and manifestations of irritable bowel syndrome (IBS).

We have found low serum triiodothyronine (T3) levels as well as normal or mildly reduced serum TSH levels in 44.78% IBS pts, thus confirming the presence of euthyroid sick syndrome. These changes in thyroid hormone levels were more frequent in IBS with constipation. Moreover, the IBS group was found to have elevated mean anti-TPO levels as compared with the controls. Thyroid imbalances were associated with moderately elevated pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) cytokine levels and low levels of serum anti-inflammatory IL-10 cytokine as compared with the healthy subjects. Along with this, hypercytokinemia was less pronounced in IBS than in ulcerative colitis (UC). We have revealed relationship between clinical manifestations of IBS and the severity of thyroid dysfunction. Positive correlation was found between T3, free T4 and IL-8, while anti-inflammatory IL-10 cytokine was negatively correlated with free T3 levels.

Our findings suggest that thyroid dysfunction and regulatory cytokines play a significant role in the pathogenesis and manifestations IBS and can be considered as an objective markers of disease severity.

Key words: irritable bowel syndrome, euthyroid sick syndrome, thyroid hormones, low grade systemic inflammation, cytokines

Введение

Распространенность функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) в последние годы во всем мире приобрела внушительные размеры и по своей значимости вышла за рамки только медицинской проблемы. Медико-социальная значимость ФЗ ЖКТ определяется значительным вкладом данных расстройств в патологию трудоспособного возраста, а также высоким уровнем затрат на медицинские и немедицинские расходы. ФЗ ЖКТ, характеризующиеся персистирующим течением, значительно снижают качество жизни пациентов и приводят к выраженной социальной дезадаптации. Трудность верификации ФЗ ЖКТ и обилие терапевтических схем, предложенных для их лечения, наглядно иллюстрируют недостаточное знание патогенеза данных расстройств (4,9). В настоящее время СРК рассматривают как сложный комплекс взаимосвязанных психических, сенсорных, двигательных, нейрогуморальных и даже иммунных нарушений у лиц с генетической предрасположенностью (3,5,11). Значение функционального состояния отдельных гормональных систем, например, диффузной эндокринной системы, в формировании ФЗ ЖКТ демонстрировалось в экспериментальных и клинических исследованиях (5,9).

Между тем, существуют гормональные системы, связи которых с ФЗ ЖКТ хоть и просматриваются, но нуждаются в серьезной конкретизации. В полной мере это касается тиреоидной системы. Значительная роль в регуляции секреторной, моторной и эвакуаторной активности ЖКТ, а также в процессах клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза, функциональной активности, принадлежит именно тиреоидным гормонам (1,8,10). Диспептические расстройства, нарушения стула, абдоминалгии, метеоризм и целый ряд

сопутствующих конституциональных симптомов являются частыми проявлениями как гипотиреоза, так и гипертиреоза (1,14). Особый интерес представляет субклинический вариант дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), характеризующийся умеренным снижением либо повышением тиреоидных гормонов при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ), поскольку этот синдром ассоциирован с различной патологией внутренних органов (1,12,13). Все изложенное выше говорит об актуальности проблемы взаимосвязи патологии тиреоидной системы и ФЗ ЖКТ с позиции оценки вклада тиреоидного дисбаланса в механизмы нарушений нейрогуморальной регуляции ЖКТ.

Не меньший интерес вызывает роль низкоинтенсивного системного воспаления (low grade systemic inflammation), реализуемого системой цитокинов, в генезе функциональных расстройств ЖКТ, а также в нарушении функции ЩЖ. Многочисленными исследованиями последних лет подтвержден факт участия провоспалительных цитокинов в патогенезе СРК (2,6,7), при этом обсуждается роль ключевых цитокинов как возможных предикторов трансформации СРК в органическую патологию кишечника (15,16). Предполагается, что системное воспаление развивается не только в слизистой ЖКТ, но и нейроэндокринной системе, что приводит к нарушению центральных механизмов регуляции ЖКТ (11,15). Этот аспект представляется нам чрезвычайно актуальным с учетом имеющихся данных о частом сочетании аутоиммунных заболеваний ЩЖ и воспалительных поражений кишечника (13,14). Вместе с тем до настоящего времени остается открытым вопрос о взаимосвязи маркеров системного воспаления и тиреоидной дисфункции в патогенезе и клинической манифестации СРК.

Целью данного исследования

Явилась оценка тиреоидного и цитокинового дисбаланса в развитии СРК, изучение взаимосвязи выявленных нарушений с основными клиническими проявлениями СРК, а также анализ ассоциации

между активностью тиреоидной функции и уровнем цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) с одной стороны и интенсивностью ведущих клинических симптомов СРК — с другой стороны.

Материалы и методы

В исследование было включено 134 больных в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих Римским критериям диагноза СРК (2016). Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенного колита (ЯК) в возрасте от 21 до 47 лет. Контрольная группа была представлена 45 практически здоровыми лицами (ЗЛ). Все больные СРК были подразделены на подгруппы в зависимости от преобладающего клинического синдрома: наличия диареи или запоров. Диагнозу СРК с преобладанием запоров (СРК-З) соответствовали 76 (56,72%) пациентов, СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) был подтвержден у 42 (31,34%) пациентов, 16 (11,94%) человек соответствовали диагнозу СРК по смешанному варианту (СРК-С). Пациенты были обследованы по единой программе, включавшей в себя обязательные инструментальные исследования (ЭФГДС, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, эндоскопия толстой кишки и ирригография), диагностический лабораторный минимум (общий анализ крови и мочи, общий белок и белковые фракции крови, глюкоза крови, электролиты, билирубин, трансаминазы, мочевины,

креатинин). Исследование тиреоидного статуса включало в себя пальпацию ЩЖ с оценкой степени увеличения по классификации ВОЗ, УЗИ ЩЖ (объем, структура), оценку функции ЩЖ по уровню Т3, свободного Т4 (свТ4), ТТГ, определение антитиреоидных антител: к тиреоглобулину (АТГ) и тиреопероксидазе (АТП). Концентрацию Т3, свТ4, ТТГ, АТП и АТГ в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с помощью стандартных тест-наборов ЗАО «Алкор Био». Определение количественного содержания цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением методов вариационной статистики и корреляционного анализа. Применение параметрических методов статистического анализа обусловлено тем, что распределение показателей в исследуемой выборке носило нормальный характер согласно критерию Шапиро-Уилка и кривой Гаусса.

Результаты и обсуждение

По данным ультрасонографии средние значения объема ЩЖ не выходили за рамки нормальных показателей и достоверно не различались в группах пациентов СРК, ЯК и ЗЛ. При сравнительном анализе частоты и формы структурных нарушений ЩЖ оказалось, что узловые и кистозные образования у пациентов СРК и ЯК регистрировались чаще, чем в группе ЗЛ, при этом диффузные изменения структуры ЩЖ наблюдались несколько чаще у пациентов с СРК, чем у больных ЯК. По всем исследуемым сонографическим показателям достоверных отличий между группами СРК-З и СРК-Д не было обнаружено. Одним из критериев включения пациентов с СРК в исследование являлось наличие эутиреоидного состояния, предполагавшее нормальный уровень ТТГ. В связи с этим у всех больных СРК значения ТТГ соответствовали физиологическим границам для данного показателя. При исследовании гормонов гипоталамо-тиреоидной системы у больных СРК, ЯК и лиц контрольной группы выявлено, что в группе СРК средние значения исследованных гормонов находились

в пределах референсных значений и статистически значимо не отличались от соответствующих показателей в группе здоровых лиц. Средние уровни свТ4 и ТТГ существенно не различались между группами пациентов с СРК и ЯК, однако среднее значение Т3 в группе больных СРК оказалось достоверно ниже аналогичного показателя в группе ЯК (табл. 1).

При количественном определении концентрации циркулирующих цитокинов было обнаружено достоверное повышение ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе СРК по сравнению с контрольной группой. При этом установлено, что степень нарастания провоспалительных цитокинов при СРК была значительно меньшей по сравнению с ЯК: средние значения указанных цитокинов в группе СРК оказались достоверно ниже, чем в группе ЯК. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение противовоспалительного ИЛ-10 в группе СРК оказалось более выраженным, по сравнению с группой ЯК, что говорит об особенностях цитокинового

Таблица 1.
Сравнительный анализ среднего значения концентрации Т3, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных СРК, ЯК и в контрольной группе, М $\pm$ m

Примечание:
p1 — достоверность различий с контролем; p2 — достоверность различий показателей с ЯК

Клинические группы	Содержание Т3, М $\pm$ m, нмоль/л	Содержание свТ4, М $\pm$ m, пмоль/л	Содержание ТТГ, М $\pm$ m, мкМЕ/мл
	1,89 $\pm$ 0,28	14,67 $\pm$ 1,32	1,28 $\pm$ 0,79
Больные СРК	t1	0,24	0,61
	p1	>0,05	>0,05
	t2	2,91	1,78
	p2	<0,05	>0,05
		2,8 $\pm$ 0,19	3,59 $\pm$ 1,07
Больные ЯК	t1	1,72	1,44
	p1	>0,05	>0,05
Контрольная группа	1,68 $\pm$ 0,62	15,13 $\pm$ 2,04	1,83 $\pm$ 0,6

дисбаланса при функциональных расстройствах и органических поражениях кишечника (рис. 1).

При анализе содержания ТЗ, свТ4 и ТТГ в сыворотке больных СРК в зависимости от клинического варианта заболевания выявлено, что концентрация тиреоидных гормонов в группе СРК-З имела наименьшее, а в группе СРК-Д наибольшее значение среди сравниваемых групп. При этом уровни ТЗ и свТ4 у больных СРК-З были достоверно ниже аналогичных показателей в группе ЯК. При сопоставлении групп СРК-З и СРК-Д между собой, статистически значимые отличия выявлены по уровню ТЗ и свТ4, концентрация которых в группе СРК-Д была достоверно выше, чем в группе СРК-З (табл. 2).

При проведении анализа содержания изучаемых цитокинов в зависимости от клинического варианта СРК, выявлено, что концентрация ФНО-α и ИЛ-1β в крови больных СРК с преобладанием запоров ЗЛ. Подобные закономерности выявлены по уровню всех провоспалительных цитокинов у пациентов СРК с диарейным вариантом. При обоих субтипах СРК концентрация изучаемых цитокинов была достоверно меньше, чем у больных ЯК. При сравнении групп между собой, выявлены достоверные различия по уровню ФНО-α и ИЛ-1β, за счет более высоких концентраций данных цитокинов в группе СРК с преобладанием диареи (рис. 2).

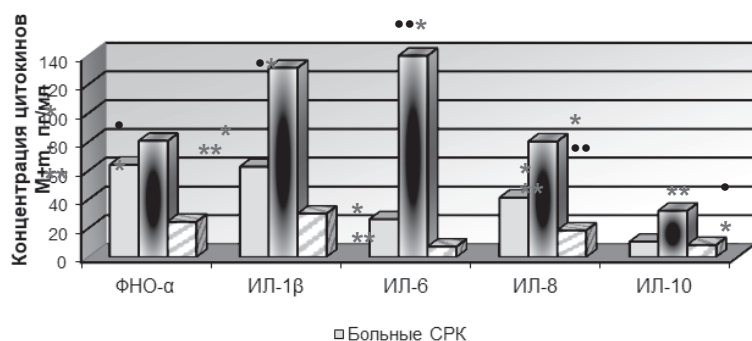


Рисунок 1.

Среднее значение концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК, ЯК и лиц контрольной группы, М±m, пг/мл

Примечание:

* — достоверность различий с контролем;

** — достоверность различий показателей с ЯК.

Значения уровней цитокинов в группе ЯК представлены в масштабе: * — 1:3; ** — 1:6.

Клинические группы	Содержание ТЗ, М±m, нмоль/л	Содержание свТ4, М±m, пмоль/л	Содержание ТТГ, М±m, мкМЕ/мл
Больные СРК-З	1,14±0,37	9,7±1,78	1,99±0,17
	t1	0,81	2,17
	p1	>0,05	<0,05
	t2	4,67	2,56
	p2	<0,05	<0,05
Больные СРК-Д	2,69±0,49	15,73±2,36	1,57±0,21
	t1	1,26	0,18
	p1	>0,05	>0,05
	t2	0,27	0,31
	p2	>0,05	>0,05
	t3	2,7	2,2
Больные ЯК	2,8±0,19	16,72±2,31	3,59±1,07
	p1	>0,05	>0,05
Контрольная группа	1,68±0,62	15,13±2,04	1,83±0,6

Таблица 2.

Сравнительный анализ средней концентрации ТЗ, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных СРК-З, СРК-Д, ЯК и в контрольной группе, М±m

Примечание:

p1 — достоверность различий с контролем; p2 — достоверность различий показателей с ЯК; p3 — достоверность различий показателей с СРК-З

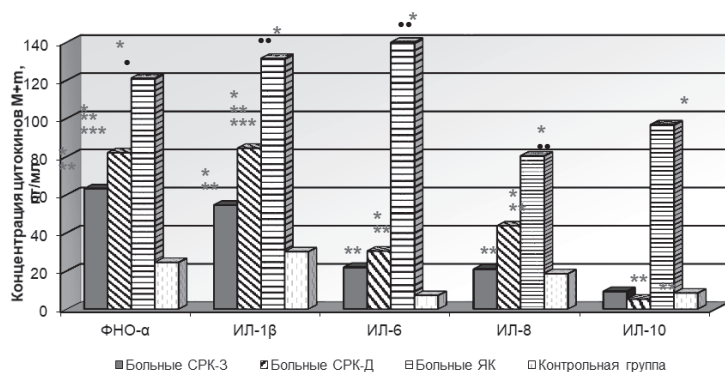


Рисунок 2.

Концентрация ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных СРК-З, СРК-Д и в контрольной группе, М±m, пг/мл

Примечание:

* — достоверность различий с контролем;

** — достоверность различий показателей с ЯК;

*** — достоверность различий показателей с СРК-З.

Значения уровней цитокинов в группе ЯК представлены в масштабе: * — 1:2; ** — 1:6.

Помимо анализа средних значений содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ТЗ, свТ4, ТТГ, нами учитывалась частота обнаружения измененного уровня цитокинов и тиреоидных гормонов в обследованных группах. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в группе пациентов СРК регистрировался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц (44,78%, 29,87%, 22,39% и 37,35% соответственно), однако значительно реже, чем при ЯК, при котором гиперцитокинемия имела место в 65–80% случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение провоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе больных СРК наблюдалось примерно с той же частотой, как в группе ЯК (22,41% и 20% соответственно). При анализе частоты обнаружения тиреоидного дисбаланса у пациентов СРК было установлено, что наиболее частой формой дисфункции ЩЖ было умеренное снижение ТЗ (44,78%). Повышенная сывороточная концентрация свТ4 чаще наблюдалась в группе СРК (14,99%), чем при ЯК (5,60%) и контроле (2,28%). При анализе частоты обнаружения измененного уровня тиреоидных гормонов ТЗ и Т4 в группах с различными клиническими субтипами СРК, установлено, что в группе СРК-З чаще имело место снижение ТЗ и реже свТ4. Повышенный уровень ТЗ и свТ4 выявлен только в группе СРК-Д.

На основании полученных лабораторных данных нами было выделено 2 подгруппы больных СРК: больные с нормальным содержанием тиреоидных гормонов — так называемая группа эутиреоидных больных СРК без синдрома эутиреоидной патологии (СРК без СЭП); больные с изменением хотя бы одного тиреоидного гормона, т.е. с наличием признаков синдрома эутиреоидной патологии (СРК с СЭП). Эти больные с субклинической тиреоидной дисфункцией имели, по меньшей мере, один измененный гормональный показатель: ТЗ и/или свТ4. Анализ уровней гипотирозно-тиреоидных гормонов у больных СРК с наличием СЭП либо в отсутствии СЭП показал, что по среднему уровню свТ4 и ТТГ группы СРК независимо от наличия или отсутствия СЭП статистически не отличались

от группы ЗЛ, однако средняя концентрация ТЗ у пациентов с СРК даже в отсутствие признаков псевдодисфункции ЩЖ была достоверно ниже аналогичного показателя в группе ЯК. Кроме того, обнаружены достоверные отличия в уровне ТТГ между пациентами с СРК с СЭП и группой сравнения ЯК (табл. 3).

Обнаруженные разнонаправленные сдвиги в содержании тиреоидных гормонов у больных СРК подтвердили целесообразность исследования уровня специфических аутоантител, роль которых в продукции гормонов ЩЖ и реализации их биологических эффектов чрезвычайно высока. У больных СРК обнаружено достоверное увеличение уровня анти-ТП по сравнению со ЗЛ, но по сравнению с группой ЯК содержание АТП и АТГ оказалось существенно ниже (табл. 4).

Анализ зависимости уровня антитиреоидных аутоантител от клинических вариантов СРК показал, что в группе СРК-З и СРК-Д обнаружены достоверные отличия лишь по уровню АТП с аналогичными показателями в контроле. Установлено, что средние значения концентрации АТП и АТГ в сыворотке крови больных СРК с диарейным и констипационным вариантами были достоверно меньше данных лабораторных маркеров в группе ЯК. Достоверные отличия по уровню АТП и АТГ при сравнении пациентов с различными клиническими вариантами СРК не обнаружены (табл. 5).

Исходя из референсных значений, мы провели анализ частоты положительных проб при определении антитиреоидных антител во всех обследованных группах. В группе СРК чаще выявлялась повышенная концентрация АТП и АТГ по сравнению со ЗЛ, но реже по сравнению с группой ЯК. Следует подчеркнуть, что при СРК-Д гиперпродукция антитиреоидных антител наблюдалась чаще, чем при СРК-З. Более того, в группе СРК-Д преимущественно повышались АТП (в 47,62% случаев), тогда как у пациентов с СРК-З чаще регистрировалось повышение содержания АТГ, чем АТП (13,19% и 7,9% соответственно).

Для более полной оценки взаимосвязи уровня тиреоидных гормонов, цитокинов в сыворотке крови

Таблица 3.

Сравнительный анализ среднего значения концентрации ТЗ, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных СРК без СЭП, СРК с СЭП, ЯК и в контрольной группе, М $\pm$ m

Примечание:

p1 — достоверность различий с контролем; p2 — достоверность различий показателей с ЯК; p3 — достоверность различий показателей с СРК без СЭП

Группы больных	Содержание ТЗ, М $\pm$ m, нмоль/л	Содержание свТ4, М $\pm$ m, пмоль/л	Содержание ТТГ, М $\pm$ m, мкМЕ/мл
Больные СРК без СЭП	1,94 $\pm$ 0,38	18,13 $\pm$ 4,94	2,18 $\pm$ 0,35
	t1	0,3	0,38
	p1	>0,05	>0,05
	t2	2,53	0,26
	p2	<0,05	>0,05
Больные СРК с СЭП	1,24 $\pm$ 0,26	10,77 $\pm$ 2,46	1,39 $\pm$ 0,38
	t1	0,71	1,4
	p1	>0,05	>0,05
	t2	4,97	1,8
	p2	<0,05	<0,05
	t3	1,74	1,36
	p3	>0,05	>0,05
Больные ЯК	1,5 $\pm$ 0,37	13,99 $\pm$ 2,86	1,43 $\pm$ 0,82
	t1	0,25	0,32
	p1	>0,05	>0,05
Контрольная группа	1,68 $\pm$ 0,62	15,13 $\pm$ 2,04	1,83 $\pm$ 0,6

Группы больных	Содержание анти-ТП, М±m, Ед/мл	Содержание анти-ТГ, М±m, Ед/мл
	27,23±2,59	39,96±3,67
Больные СРК	t1	1,37
	p1	>0,05
	t2	8,96
	p2	<0,05
	137,29±12,01	58,96±2,6
Больные ЯК	t1	8,77
	p1	<0,05
Контрольная группа	17,7±6,45	35,8±3,7

Таблица 4.
Сравнительный анализ среднего значения концентрации антитиреоидных антител в сыворотке крови больных СРК, ЯК и в контрольной группе, М±m, Ед/мл

Примечание:
p1 — достоверность различий с контролем;
p2 — достоверность различий показателей с ЯК

Группы больных	Содержание анти-ТП, М±m, Ед/мл	Содержание анти-ТГ, М±m, Ед/мл
	31,48±2,36	35,2±1,9
Больные СРК-З	t1	2,01
	p1	<0,05
	t2	8,64
	p2	<0,05
	32,6±2,7	34,64±2,14
Больные СРК-Д	t1	2,13
	p1	<0,05
	t2	8,5
	p2	<0,05
	t3	0,31
	p3	>0,05
	137,29±12,01	58,96±2,6
Больные ЯК	t1	8,77
	p1	<0,05
Контрольная группа	17,7±6,45	35,8±3,7

Таблица 5.
Сравнительный анализ средней концентрации АТП и АТГ в сыворотке крови больных СРК-З и СРК-Д, ЯК и в контрольной группе, М±m, Ед/мл

Примечание:
p1 — достоверность различий с контролем;
p2 — достоверность различий показателей с ЯК; p3 — достоверность различий показателей с СРК-З

и интенсивности органных проявлений при СРК и ЯК нами был проведен корреляционный анализ. Выявлена обратная корреляционная зависимость между основными клиническими показателями СРК, с одной стороны, и уровнем циркулирующего ТЗ — с другой. Кроме того, обнаружена прямая связь умеренной и слабой силы между клиническими проявлениями СРК содержанием свТ4 в крови. Наиболее тесная связь обнаружена между абдоминальным синдромом при СРК-З и снижением ТЗ, а при СРК-Д такая связь наблюдалась между выраженностью диареи и уровнем св. Т4. Корреляционная зависимость между интенсивностью типичных симптомов СРК и уровнем тиреоидных гормонов имела большую силу в подгруппе пациентов, соответствующих критериям СЭП. Обращает на себя внимание тот факт, что даже при отсутствии СЭП имела место обратная корреляционная зависимость слабой силы между основными клиническими показателями и содержанием ТЗ, св. Т4.

Что касается взаимосвязи клинических проявлений СРК и цитокинового дисбаланса, то сильная прямая корреляция установлена между выраженностью абдоминалгий и диареи с одной стороны и с уровнем ФНО-α и ИЛ-1β — с другой, что может говорить о возможном участии данных цитокинов в формировании диарейного синдрома. В группе больных ЯК также имела место достоверная прямая корреляционная зависимость между интенсивностью абдоминалгий и абдоминального

дискомфорта с одной стороны, и концентрацией ФНО-α и ИЛ-1β с другой. При анализе взаимосвязи уровня ИЛ-10 и клинических признаков СРК выявлена обратная связь средней силы по интенсивности абдоминалгий, абдоминального дискомфорта и преобладания жидкого стула, что указывает на значение дефицита противовоспалительного звена цитокиновой системы в патогенезе СРК с преобладанием диареи. Следует подчеркнуть, что в группе ЯК обнаружена достоверная прямая корреляция средней силы между симптомами заболевания и содержанием ключевых провоспалительных цитокинов, подтверждающая значение иммунного воспаления при этом заболевании.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи тиреоидного и цитокинового дисбаланса выявлено, что между уровнем ТЗ и свТ4, с одной стороны, и концентрацией провоспалительного цитокина ИЛ-8 с другой, установлена корреляционная связь умеренной интенсивности (+0,3≤r≤+0,69). Выявлена отрицательная корреляционная связь средней интенсивности между противовоспалительным ИЛ-10 и уровнем ТЗ (-0,3≤r≤-0,69). Эти результаты подтверждают значение цитокинового дисбаланса и системного воспаления в развитии не только функциональной патологии ЖКТ, но и дисфункции ЩЖ. Таким образом, есть основание предполагать, что наличие синдрома эутиреоидной патологии ассоциировано с клинической манифестацией СРК.

Заключение

Органические тиреопатии по данным сонографии ЩЖ были выявлены у 67,20% больных СРК, что достоверно превышало частоту регистрации органической тиреопатии в контрольной группе. Наряду с этим в группе СРК чаще, чем у здоровых лиц, выявлялась дисфункция ЩЖ, соответствующая дефиниции СЭП — «синдрома эутиреоидной патологии» (sick euthyroid syndrome). СЭП, характеризующийся снижением ТЗ, обнаружен у 44,78% пациентов с СРК, тогда как умеренное повышение свТ4 как проявление СЭП имело место у 14,99% пациентов с СРК. Следует подчеркнуть, что снижение уровня ТЗ было более выраженным и наблюдалось чаще при СРК с преобладанием запоров, тогда как повышенный уровень ТЗ и свТ4 выявлен в группе СРК с преобладанием диареи. Средняя концентрация антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при СРК оказалась достоверно выше этих показателей в контрольной группе, однако достоверных отличий по уровню антитиреоидных антител при сравнении двух клинических вариантов СРК не обнаружено. Выявлена умеренная корреляционная зависимость между выраженностью органических проявлений СРК, с одной стороны, и уровнем ТЗ и свТ4 — с другой. Наиболее тесная связь наблюдалась между интенсивностью абдоминалгий у больных СРК и степенью повышения свТ4. Анализ связи между уровнем тиреоидных гормонов и выраженностью ведущих клинических признаков у больных СРК в зависимости от наличия СЭП показал, что признаки тиреоидной псевдодисфункции сочетались с более тяжелым течением заболевания.

При СРК обнаружено достоверное повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов

и тенденция к снижению ИЛ-10 по сравнению с группой здоровых лиц, при этом повышенное содержание ФНО- α имело место у 44,78%, ИЛ-1 β у 29,87%, ИЛ-6 у 22,39% и ИЛ-8 у 37,35% больных соответственно. Снижение концентрации ИЛ-10 выявлено у 22,41% пациентов с СРК. Выявлена прямая сильная связь между интенсивностью абдоминалгий и преобладанием жидкого стула с одной стороны и уровнем ФНО- α и ИЛ-1 β с другой стороны. Выраженность клинических проявлений заболевания при СРК находилась в обратной корреляционной зависимости от уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Кроме того, выявлена корреляционная связь умеренной силы между уровнем ТЗ и свТ4 и концентрацией провоспалительного цитокина ИЛ-8. Установлена отрицательная корреляционная связь средней интенсивности между противовоспалительным ИЛ-10 и концентрацией ТЗ. Данный феномен может рассматриваться как подтверждение регуляторной роли цитокинов в аспекте их возможного влияния на функциональное состояние щитовидной железы. Наряду с этим повышенный уровень антитиреоидных антител, прежде всего, антител к тиреопероксидазе, а также наличие структурных изменений в ЩЖ позволяет обсуждать аутоиммунное воспаление малой интенсивности как возможную причину СЭП у данной категории больных. Полученные результаты свидетельствуют об участии тиреоидных гормонов и системы регуляторных цитокинов в патогенезе функциональных расстройств, а также подтверждают роль тиреоидной дисфункции и механизмов системного иммунного воспаления в развитии и клинической манифестации СРК.

Литература | Reference

1. Абрамова Н.О., Пашковская Н.В. Современные представления о синдроме эутиреоидной патологии в клинической практике. // Врачебное дело. Выпуск (1-2), — 2017 — с.31–38.
Abramova N.O., Pashkovskaya N.V. Current views on nonthyroidal illness syndrome in clinical practice. Vrachebnoe Delo. 2017; (1-2): 31–38. (In Russian)
2. Бабаева А.Р., Осадчук М.А., Видикер Р.В., Калинина Е.В., Солоденкова К.С. Маркеры системного воспаления в патогенезе и оптимизации фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017 — 139 (3) — с. 48–55
Babaeva A.P., Osadchuk M.A., Vidiker R.V., Kalinina E.V. et al. Markers of systemic inflammation in pathogenesis and optimization of pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2017;139(03):48–55 (In Russian)
3. Бабаева А.Р., Родионова О.Н., Видикер Р.В., Реутова Э.Ю. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Выпуск 1 (11). — 2009. — с. 51–57.
Babaeva A.R., Rodionova O.N., Vidiker R.V., Reutova E.Yu. Osobennosti narushenii neirogumoral'noy regulyatsii, tsytokinovogo i tireoidnogo statusa u bol'nykh s funktsional'nymi rasstroystvami zheludochno-kishechnogo trakta. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2009; 11(1): 51–57. (In Russian)
4. Минушкин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, их диагностика и лечебные подходы. // Медицинский совет № 13 — 2015. — с. 21–26.
Minushkin O.N. Sochetannye funktsional'nye rasstroistva zheludochno-kishechnogo trakta, ikh diagnostika i lechebnye podkhody. Meditsinskyi sovet. 2015; 13: 21–26. (In Russian)
5. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии. // РМЖ “Медицинское обозрение” № 28 — 2015. — 1690–1692.
Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. Sindrom perekresta funktsional'noy dispepsii, gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni i sindroma razdrzhennogo kishechnika: optimizatsiya terapii. RMZh “Meditsinskoe obozrenie”. 2015;28:1690–1692. (In Russian)
6. Bashashati M, Moradi M, Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. // Cytokine. 2017 Nov;99:132–138. doi: 10.1016/j.cyt.2017.08.017. Epub 2017 Sep 5.

7. Bennet SMP, Palsson O, Whitehead WE, Barrow DA, Törnblom H, Öhman L, Simré M, van Tilburg MAL. Systemic cytokines are elevated in a subset of patients with irritable bowel syndrome but largely unrelated to symptom characteristics// *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct;30(10):e13378. doi: 10.1111/nmo.13378. Epub 2018 May 24.
8. De Vries E. M., Fliers E., Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome // *J. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 225, N 3. — P. 67–81.
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1257–61.
10. Farwell A. P. Nonthyroidal illness syndrome // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* — 2013. — Vol. 20, № 5. — P. 478–484.
11. Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, Kasran A, Ceuppens JL, Bossuyt X, Fischler B, Tack J. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Apr;21(4):389-98. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01220.x.
12. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem, Polish, 2017;70(2 pt 2):376-385.
13. Kwakkel J., Fliers E., Boelen A. Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level (review article) // *Neth. J. Med.* — 2011. — Vol. 69, N 5. — P. 224–228.20.
14. Laterza L., Piscaglia A.C., Lecce S., Gasbarrini A., Stefanelli M.L. Onset of ulcerative colitis after thyrotoxicosis: a case report and review of the literature.// *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):685-8.
15. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS).// *J Inflamm Res*. 2018 Sep 21;11:345-349. doi: 10.2147/IJR.S174982. eCollection 2018.
16. Patel S.R., Singh A., Misra V., Misra S.P., Dwivedi M., Trivedi P. Levels of interleukins 2, 6, 8, and 10 in patients with irritable bowel syndrome. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017 Jul-Sep;60(3):385-389. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_544_16.
17. Vara E.J., Brokstad K.A., Hausken T., Lied G.A. Altered levels of cytokines in patients with irritable bowel syndrome are not correlated with fatigue.// *Int J Gen Med*. 2018 Jul 6;11:285-291. doi: 10.2147/IJGM.S166600. eCollection 2018.