

---

---

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

---

---

УДК 616.43+616-008.9+616.39

## СИНДРОМ ЭУТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

*А.Р. Бабаева, Р.В. Видикер, Э.Ю. Реутова*

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ*

В статье проведены результаты собственных исследований по анализу роли дисфункции щитовидной железы и цитокинового дисбаланса в патогенезе и клинической манифестации функциональной диспепсии (ФД). Установлено, что у 31 % пациентов с ФД имело место снижение уровня Т3 и/или свободного Т4 при нормальном либо умеренно сниженном уровне ТТГ в крови, что соответствует понятию синдрома эутиреоидной патологии. Указанные сдвиги в уровне тиреоидных гормонов чаще регистрировались при постпрандиальном варианте ФД нежели при ФД с эпигастральным болевым синдромом. Наряду с этим у больных ФД обнаружено повышение среднего уровня антитиреоидных антител по сравнению с группой контроля. Тиреоидный дисбаланс сочетался с умеренным повышением уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови по сравнению с группой здоровых лиц, хотя степень гиперцитокинемии при ФД была менее выраженной, чем при язвенной болезни. Установлена прямая зависимость между выраженностью клинических проявлений ФД и степенью функциональных нарушений тиреоидной системы. Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем Т3, свТ4 и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также отрицательной корреляции средней интенсивности между противовоспалительным ИЛ-10 и уровнем свТ4. Полученные результаты позволяют сделать заключение о значении тиреоидной дисфункции и системы регуляторных цитокинов в патогенезе и клинической манифестации функциональной диспепсии, а также рассматривать изученные параметры как объективные маркеры оценки тяжести заболевания.

*Ключевые слова:* функциональная диспепсия, синдром эутиреоидной патологии, гормоны щитовидной железы, цитокины.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-131-139

## EUTHYROID SICK SYNDROME AND CYTOKINE IMBALANCE IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA

*A.R. Babaeva, R.V. Vidiker, E.Yu. Reutova*

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation*

The article presents the results of the study assessing the role of thyroid dysfunction and cytokine imbalance in the pathogenesis and manifestations of functional dyspepsia. We found that 31 % of the patients with functional dyspepsia had low serum triiodothyronine (T3) and/or free serum thyroxine (T4) levels as well as normal or mildly reduced serum TSH levels, thus confirming the presence of euthyroid sick syndrome in such patients. These changes in thyroid hormone levels were more frequent in postprandial functional dyspepsia than in epigastric pain syndrome. Moreover, the functional dyspepsia group was found to have elevated mean anti-TPO levels as compared with the controls. Thyroid imbalances were associated with mildly elevated pro-inflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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 functional dyspepsia than in peptic ulcer. We obtained evidence of a strong correlation between clinical manifestations of functional dyspepsia and the severity of thyroid dysfunction. Positive correlation was found between T3, free T4, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8, while pro-inflammatory IL-10 cytokines were negatively correlated with free T4 levels. Our findings suggest that thyroid dysfunction and regulatory cytokines play a significant role in the pathogenesis and manifestations of functional dyspepsia and represent objective markers of disease severity.

*Key words:* functional dyspepsia, euthyroid sick syndrome, thyroid hormones, cytokines.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения. Клинические признаки ФЗ ЖКТ могут быть обнаружены у каждо-

го четвертого жителя современной популяции, при этом 75 % лиц с симптомами ФЗ ЖКТ за медицинской помощью не обращаются и лечатся самостоятельно [5, 7, 9]. Функциональная диспепсия (ФД) в ряде стран, включая

Россию, выявляется у 30–40 % населения [4, 5, 10]. Высокая медицинская и социальная значимость ФЗ ЖКТ определяется тем, что подавляющее число пациентов – это люди молодого и среднего возраста, у которых выраженный диспептический и/или болевой абдоминальный синдром приводит к существенному снижению качества жизни, утрате трудоспособности, снижению профессиональной активности, тяжелым психологическим и социальным последствиям. Трудности верификации диагноза и обилие терапевтических схем, предложенных для лечения ФД и других ФЗ ЖКТ, во многом обусловлены недостаточно ясной картиной патогенеза этих заболеваний [6]. Существует точка зрения, что функциональные расстройства являются следствием нераспознанной структурной патологии, которую с помощью существующих стандартных методов пока не удается доказать [7, 10, 17]. Противоположная позиция относит ведущую роль в генезе ФД психологическим расстройствам и рассматривает ФД, СРК и другие ФЗ ЖКТ как форму соматизированной депрессии [12]. Установлено, что нарушения центральной регуляции висцеральной ноцицепции и двигательной активности ЖКТ являются важным механизмом патогенеза ФД, но конкретные причины их возникновения пока остаются недостаточно изученными [9, 12].

Современный консенсус ФЗ ЖКТ рассматривает ФД как сложный комплекс взаимосвязанных психических, сенсорных, двигательных, гормональных и нейрогуморальных расстройств у лиц с генетической предрасположенностью [5, 10, 18]. Значение функционального состояния отдельных гормональных систем, например диффузной эндокринной системы в формировании ФЗ ЖКТ многократно демонстрировалось в экспериментальных и клинических исследованиях [4, 7]. Между тем, существуют нейро-гормональные системы, участие которых в развитии ФЗ ЖКТ требует дальнейшего изучения. В полной мере это касается тиреоидной системы, которая играет существенную роль в регуляции секреторной, моторной и эвакуаторной активности ЖКТ, а также в процессах клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза [14, 15]. Как известно, гипер- и гипofункция щитовидной железы характеризуются гастроинтестинальной патологией более чем в 30 % случаев [16]. Наряду с этим показано, что различные соматические заболевания, в том числе органическая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), могут привести к нарушению функции щитовидной железы в отсутствие доказанной патологии гипofизарно-тиреоидной системы [17]. В связи с этим в последние десятилетия особый интерес вызывает проблема дисфункции ЩЖ при целом ряде соматических заболеваний. Для обозначения этого состояния предложен целый ряд терминов – «синдром нетиреоидных заболеваний» (nonthyroidal illness syndrome), «эутиреоидный патологический синдром», «синдром эутиреоидной слабости» (sick euthyroid syndrome), «синдром псевдодисфункции щитовидной железы», «синдром эутиреоидной патологии» [1, 8, 11].

В связи с тем, что нарушения моторики и секреции органов пищеварения часто сопровождаются различными вариантами тиреоидной дисфункции ввиду наличия у гормоночувствительной щитовидной железы (ЩЖ) гастроинтестинальных эффектов, определенный интерес вызывает изучение тиреоидного дисбаланса в патогенезе ФД и других форм ФЗ ЖКТ [2, 3]. Все изложенное выше говорит об актуальности проблемы взаимосвязи патологии тиреоидной системы и ФЗ ЖКТ с учетом оценки влияния тиреоидного дисбаланса на систему нейрогуморальной регуляции ЖКТ. Решение этих вопросов позволило бы расширить современные представления о роли функциональной активности ЩЖ в формировании соматических синдромов, в частности, оценить вклад патологии ЩЖ в патогенез и особенности клинических проявлений ФЗ ЖКТ, а также наметить подходы к рациональной коррекции тиреоидной дисфункции у пациентов с ФД.

Данный аспект представляет интерес и с позиции оценки связи ФД и дисфункции ЩЖ с синдромом системной воспалительной реакции, реализуемой медиаторами иммунного воспаления – цитокинами. Исследованиями последнего десятилетия убедительно доказано, что слизистая оболочка ЖКТ находится в состоянии «контролируемого» воспаления, регулируемого сложным балансом про- и противовоспалительных медиаторов, нейрогормонов и нейротрансмиттеров [10, 18]. Поскольку ключевые провоспалительные цитокины обеспечивают связь между тиреоидной и иммунной системами, нами проведены исследования, направленные на изучение дисфункции тиреоидной системы и цитокинового дисбаланса в развитии ФД.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка тиреоидного и цитокинового дисбаланса в развитии ФД, анализ ассоциации выявленных нарушений с основными клиническими проявлениями ФД, а также анализ взаимосвязи между активностью тиреоидной функции и уровнем цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) с одной стороны, и интенсивностью ведущих клинических симптомов ФД – с другой стороны.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 117 больных ФД (68 женщин и 49 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих Римским критериям диагноза ФД (2016). Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), среди которых было 12 женщин и 8 мужчин в возрасте от 21 до 47 лет. Контрольная группа была представлена 45 практически здоровыми лицами (ЗЛ), среди которых было 30 женщин и 15 мужчин, сопоставимых по возрасту. Все больные ФД были подразделены на подгруппы в зависимости от преобладающего клинического синдрома, а именно наличия эпигастрального болевого синдрома или пострандиального дистресс-синдрома. Диагнозу ФД с эпигастральным болевым синдромом (ФД-ЭБС) соответствовали 54 (46,15 %) человека, диагноз ФД с пострандиальным дистресс-синдромом ФД-ГДС установлен у 63 (53,85 %)

человек. Все пациенты были обследованы по единой программе, включающей 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, биохимическое исследование крови-билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин). Исследование тиреоидного статуса включало в себя пальпацию щитовидной железы с оценкой степени увеличения по классификации ВОЗ, УЗИ ЩЖ (объем, структура), оценку функции ЩЖ Т3, свТ4, ТТГ, уровня антитиреоидных антител (к тиреоглобулину – анти-ТГ и тиреопероксидазе анти-ТПО). 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- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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 ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При помощи сонографического метода исследования установлено, что у больных с ФД, как и у пациентов с ЯБЖ, средний объем щитовидной железы по данным УЗИ не превышал показателей характерных для здоровых лиц. Достоверных отличий в размерах ЩЖ у больных с ФД и ЯБЖ выявлено не было. При анализе частоты и формы органических тиреопатий по данным УЗИ у больных ФД в сопоставлении с пациентами с органической патологией ЖКТ и ЗЛ установлено, что

структурные изменения ЩЖ у больных ФД были представлены диффузными изменениями (9 %) кальцинатами (12 %), узловыми (12,6 %) и кистозными (у 26 %) образованиями. Хотя указанные сонографические признаки встречались достоверно чаще у больных ФД, чем у здоровых лиц, статистически значимых отличий между группами пациентов с ФД и ЯБЖ не было. При этом частота выявления диффузных изменений ЩЖ в группе ФД-ПДС оказалась выше, чем при ФД-ЭБС.

Одним из критериев включения пациентов с ФД в исследование являлось наличие эутиреоидного состояния, предполагавшее нормальный уровень ТТГ. В связи с этим у всех больных ФД значения ТТГ соответствовали физиологическим границам для данного показателя. При исследовании гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у больных ФД, ЯБЖ и лиц контрольной группы выявлено, в группе ФД средние значения исследованных гормонов не выходили за пределы референсных значений и статистически значимо не отличались от соответствующих показателей в группе здоровых лиц и у пациентов с ЯБЖ (табл. 1).

При количественном определении ключевых циркулирующих цитокинов было обнаружено достоверное повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа и снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови по сравнению с контрольной группой (табл. 2). При этом средние значения исследованных цитокинов в группе ФД были значительно ниже, чем в группе ЯБЖ, что в полной мере согласуется с наличием манифестного воспаления при ЯБЖ. Особенно значимой была разница по показателю уровня ИЛ-6, который в группе ЯБЖ оказался в 15 раз выше, чем в группе ФД. При этом следует подчеркнуть, что снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10 в группе ФД оказалось более выраженным, чем у больных ЯБЖ, что говорит об особенностях цитокинового дисбаланса при сравниваемых заболеваниях.

При анализе содержания Т3, свТ4 и ТТГ в сыворотке больных ФД в зависимости от клинического варианта заболевания установлено, что содержание Т3, свТ4 и ТТГ в группах ФД-ПДС и ФД-ЭБС не имело до-

Таблица 1

### Сравнительный анализ среднего значения концентрации Т3, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных ФД, ЯБЖ, и в контрольной группе, $M \pm m$

Клинические группы		Содержание Т3, $M \pm m$ , нмоль/л	Содержание свТ4, $M \pm m$ , пмоль/л	Содержание ТТГ, $M \pm m$ , мкМЕ/мл
Больные ФД		1,41 $\pm$ 0,15	14,17 $\pm$ 3,46	1,52 $\pm$ 0,80
	t1	0,43	0,24	0,31
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
	t2	0,22	0,04	0,08
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
Больные ЯБЖ		1,50 $\pm$ 0,37	13,99 $\pm$ 2,86	1,43 $\pm$ 0,82
	t1	0,25	0,32	0,4
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
Контрольная группа		1,68 $\pm$ 0,62	15,13 $\pm$ 2,04	1,83 $\pm$ 0,6

Примечание. p1 – достоверность различий с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ.

стоверных различий как с группой контрольных лиц, так и больными ЯБЖ. Вместе с тем при сравнении групп ФД-ПДС и ФД-ЭБС между собой статистические отличия были выявлены по уровню Т3 и свТ4: более выраженные сдвиги (снижение Т3 и повышение Т4) имели место при ФД-ПДС (табл. 3).

Сравнение концентрации изучаемых цитокинов в группе больных ФД в зависимости от клинического варианта не выявило статистически значимых различий между ФД-ПДС и ФД-ЭБС, но показало, что независимо от варианта ФД имела место умеренная гиперцитокинемия. Так, уровень ИЛ-1 $\beta$  (в группах ФД-ЭБС и ФД-ПДС), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 (в группе ФД-ПДС) был достоверно выше аналогичных показателей в контрольной группе здоровых лиц, но ниже, чем у больных ЯБЖ. (табл. 4).

Помимо анализа средних значений содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, Т3, свТ4, ТТГ, нами учитывалась частота обнаружения измененного уровня цитокинов и тиреоидных гормонов в обследованных груп-

пах (табл. 5). Повышенный уровень провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 в группе пациентов ФД регистрировался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц, однако значительно реже, чем при ЯБЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение провоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе больных ФД обнаруживалось чаще, чем у больных ЯБЖ.

Количество случаев повышенного содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови как у больных ФД-ЭБС (47,62; 38,0; 23,81 и 38,10 % соответственно), так и ФД-ПДС (37,50; 37,50; 28,13 и 28,13 % соответственно) оказалось выше, чем у здоровых лиц. Как следует из представленных результатов, повышение провоспалительных цитокинов в крови достоверно чаще у пациентов наблюдалось при ФД-ЭБС, частота снижения ИЛ-10 была примерно одинаковой при сравниваемых вариантах ФД.

При анализе частоты обнаружения тиреоидного дисбаланса у пациентов ФД было установлено, что

Таблица 2

**Средние значения концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ФД, ЯБЖ и лиц контрольной группы,  $M \pm m$ , пг/мл**

Группы больных	Концентрация цитокинов $M \pm m$ , пг/мл					
	ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	
Больные ФД		55,03 $\pm$ 8,14	59,48 $\pm$ 7,64	14,32 $\pm$ 3,92	67,82 $\pm$ 12,90	4,95 $\pm$ 1,20
	t1	3,39	3,12	2,11	3,73	1,97
	p1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	t2	3,18	13,72	18,35	6,76	11,12
	p2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Больные ЯБЖ		97,22 $\pm$ 10,47	246,42 $\pm$ 11,27	216,38 $\pm$ 10,29	168,55 $\pm$ 7,44	57,80 $\pm$ 4,60
	t1	6,52	17,29	20,02	19,45	10,25
	p1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Контрольная группа		24,57 $\pm$ 3,81	30,16 $\pm$ 5,42	7,24 $\pm$ 1,83	18,62 $\pm$ 2,07	8,47 $\pm$ 1,36

*Примечание.* p1 – достоверность различий с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ.

Таблица 3

**Сравнительный анализ средней концентрации Т3, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных ФД-ПДС, ФД-ЭБС, ЯБЖ и в контрольной группе,  $M \pm m$**

Клинические группы	Содержание Т3, $M \pm m$ , нмоль/л	Содержание свТ4, $M \pm m$ , пмоль/л	Содержание ТТГ, $M \pm m$ , мкМЕ/мл	
Больные ФД-ПДС		0,69 $\pm$ 0,27	18,5 $\pm$ 2,81	1,38 $\pm$ 0,46
	t1	1,48	0,97	0,59
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
	t2	1,76	1,12	0,05
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
Больные ФД-ЭБС		2,13 $\pm$ 0,52	9,84 $\pm$ 2,35	1,66 $\pm$ 0,37
	t1	0,56	1,7	0,24
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
	t2	0,98	1,12	0,26
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
	t3	2,48	2,37	0,47
Больные ЯБЖ		1,5 $\pm$ 0,37	13,99 $\pm$ 2,86	1,43 $\pm$ 0,82
	t1	0,25	0,32	0,4
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
Контрольная группа		1,68 $\pm$ 0,62	15,13 $\pm$ 2,04	1,83 $\pm$ 0,6

*Примечание.* p1 – достоверность по сравнению с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ; p3 – достоверность различий показателей с ФД-ПДС.

Таблица 4

### Уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ФД-ЭБС, ФД-ПДС и в контрольной группе, М $\pm$ m, пг/мл

Группы больных		ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
Больные ФД-ЭБС		52,91 $\pm$ 14,94	62,52 $\pm$ 11,23	12,55 $\pm$ 6,05	51,63 $\pm$ 17,86	6,04 $\pm$ 4,09
	t1	1,83	2,60	0,84	1,84	0,56
	p1	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	t2	2,43	11,56	17,08	6,04	8,40
	p2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Больные ФД-ПДС		61,59 $\pm$ 11,62	65,41 $\pm$ 13,21	15,51 $\pm$ 6,42	89,57 $\pm$ 28,74	4,22 $\pm$ 1,73
	t1	3,02	2,47	1,24	2,46	1,93
	p1	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	t2	2,28	10,42	16,56	2,66	10,87
	p2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	t3	0,46	0,17	0,34	1,12	0,41
Больные ЯБЖ		97,22 $\pm$ 10,47	246,42 $\pm$ 11,27	216,38 $\pm$ 10,29	168,55 $\pm$ 7,44	57,8 $\pm$ 4,6
	p1	6,52	17,29	20,02	19,45	10,25
Контрольная группа		24,57 $\pm$ 3,81	30,16 $\pm$ 5,42	7,24 $\pm$ 1,83	18,62 $\pm$ 2,07	8,47 $\pm$ 1,36

*Примечание.* p1 – достоверность по сравнению с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ; p3 – достоверность различий показателей с ФД-ЭБС.

Таблица 5

### Частота обнаружения измененного содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ФД, ЯБЖ и лиц контрольной группы, %

Измененный уровень		Больные ФД	Больные ЯБЖ	Контрольная группа
ФНО- $\alpha$	Повышенный уровень	41,51	65,00	2,22
ИЛ-1 $\beta$	Повышенный уровень	37,74	75,00	4,44
ИЛ-6	Повышенный уровень	26,42	80,00	2,22
ИЛ-8	Повышенный уровень	32,08	75,00	4,44
ИЛ-10	Сниженный уровень	30,19	20,00	6,67

Таблица 6

### Частота обнаружения измененного содержания Т3, свТ4, ТТГ в сыворотке крови больных ФД, ЯБЖ и лиц контрольной группы, %

Измененный уровень		Больные ФД	Больные ЯБЖ	Контрольная группа
Т3	Сниженный уровень	22,64	20,00	6,67
Т3	Повышенный уровень	5,98	5,00	4,44
свТ4	Сниженный уровень	3,77	2,67	5,6
свТ4	Повышенный уровень	12,5	5,60	2,28
ТТГ	Сниженный уровень	-	25,00	10

наиболее частой формой дисфункции ЩЖ было умеренное снижение Т3, которое обнаружено более чем у 1/5 пациентов и лишь у 6,7 % группе контроля. Повышенная сывороточная концентрация свТ4 чаще наблюдалась в группе ФД, чем в при ЯБЖ и контроле (табл. 6).

Мы проанализировали частоту обнаружения измененного уровня тиреоидных гормонов Т3 и Т4 в группах с различными клиническими вариантами ФД. Оба варианта ФД характеризовались более частым снижением уровня Т3, при этом в группе пациентов с пострандиальным дискомфортом их количество было больше (21,95 %), чем в группе ФД-ЭБС (13,04 %). Вместе с тем при ФД-ПДС чаще, чем при ФД-ЭБС, определя-

лось повышение уровня свТ4 в сыворотке крови (14,63 и 8,7 % соответственно). Не исключается, что изменение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных ФД-ПДС влияет на двигательную и сократительную активность желудка, что может проявляться феноменами тахи- и брадикастрии, нарушения аккомодации желудка и даже гастропареза.

На основании полученных лабораторных данных нами было выделено 2 группы больных ФД: больные с нормальным содержанием тиреоидных гормонов – так называемая группа эутиреоидных больных ФД без синдрома эутиреоидной патологии (ФД без СЭП); больные с изменением хотя бы одного тиреоидного гормо-

на, т.е. с наличием признаков синдрома эутиреоидной патологии (ФД с СЭП 27). Эти больные с субклинической тиреоидной дисфункцией имели, по меньшей мере, один измененный гормональный показатель: Т3 и/или свТ4. Анализ уровней гипоталамико-тиреоидных гормонов у больных ФД с наличием СЭП либо в отсутствии СЭП показал, что хотя концентрация свТ4 и ТТГ в группе ФД с СЭП статистически не отличалась от подгрупп показателей у больных ФД без СЭП, ЯБЖ и ЗЛ, средний уровень Т3 у пациентов с ФД, имевших псевдо-дисфункцию ЩЖ, был достоверно меньше аналогичного показателя в группе ФД без СЭП (табл. 7).

Обнаруженные разнонаправленные сдвиги в содержании тиреоидных гормонов у больных ФД подтвердили целесообразность исследования уровня специфических аутоантител, роль которых в продукции гормонов ЩЖ и реализации их биологических эффектов чрезвычайно высо-

ка. В группе ФД средние значения уровня анти-ТПО и анти-ТГ оказались достоверно выше аналогичных показателей у ЗЛ, однако существенные отличия с группой сравнения ЯБЖ выявлены лишь по уровню анти-ТГ (табл. 8).

Исходя из референсных значений, мы провели анализ частоты положительных проб во всех клинических группах. У больных ФД чаще выявлялась повышенная концентрация анти-ТПО и анти-ТГ по сравнению со здоровыми лицами (23,44 и 9,38 % соответственно), но несколько меньшая по сравнению с частотой ее обнаружения у пациентов с органической патологией ЖКТ (35,0 % и 25,0 % соответственно). Анализ зависимости уровня антитиреоидных аутоантител от клинических вариантов ФД показал, средний уровень анти-ТПО у больных ФД-ЭБС оказался выше, чем в группе ФД-ПДС, в то время как уровень анти-ТГ был несколько ниже, чем в группе ФД-ПДС (табл. 9).

Таблица 7

**Сравнительный анализ среднего значения концентрации Т3, свТ4 и ТТГ в сыворотке крови больных ФД без СЭП, ФД с СЭП, ЯБЖ, и в контрольной группе,  $M \pm m$**

Группы больных		Содержание Т3, $M \pm m$ , нмоль/л	Содержание свТ4, $M \pm m$ , пмоль/л	Содержание ТТГ, $M \pm m$ , мкМЕ/мл
Больные ФД без СЭП		2,35 ± 0,32	13,24 ± 1,57	1,31 ± 0,26
	t1	0,97	0,74	0,79
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
	t2	1,73	0,23	0,14
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
Больные ФД с СЭП		1,07 ± 0,18	11,60 ± 2,68	1,28 ± 0,24
	t1	0,95	1,05	0,85
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
	t2	1,05	0,61	0,18
	p2	>0,05	>0,05	>0,05
	t3	3,56	0,53	0,08
	p3	<0,05	>0,05	>0,05
Больные ЯБЖ		1,50 ± 0,37	13,99 ± 2,86	1,43 ± 0,82
	t1	0,25	0,32	0,4
	p1	>0,05	>0,05	>0,05
Контрольная группа		1,68 ± 0,62	15,13 ± 2,04	1,83 ± 0,60

*Примечание.* p1 – достоверность различий с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ; p3 – достоверность различий показателей с ФД без СЭП.

Таблица 8

**Сравнительный анализ среднего значения концентрации антитиреоидных антител в сыворотке крови больных ФД, ЯБЖ и в контрольной группе,  $M \pm m$ , Ед/мл**

Группы больных		Содержание анти-ТПО, $M \pm m$ , Ед/мл	Содержание анти-ТГ, $M \pm m$ , Ед/мл
Больные ФД		56,65 ± 4,72	45,50 ± 2,48
	t1	4,87	2,18
	p1	<0,05	<0,05
	t2	0,69	2,14
	p2	>0,05	<0,05
Больные ЯБЖ		52,07 ± 4,64	54,02 ± 3,12
	t1	4,32	3,76
	p1	<0,05	<0,05
Контрольная группа		17,70 ± 6,45	35,8 ± 3,7

*Примечание.* p1 – достоверность различий с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ.

**Сравнительный анализ средней концентрации АТП и АТГ в сыворотке крови больных ФД-ПДС, ФД-ЭБС, ЯБЖ и в контрольной группе,  $M \pm m$ , Ед/мл**

Группы больных		Содержание АТП, $M \pm m$ , Ед/мл	Содержание АТГ, $M \pm m$ , Ед/мл
Больные ФД-ПДС		48,52 ± 3,19	52,84 ± 4,26
	t1	4,28	3,02
	p1	<0,05	<0,05
	t2	0,63	0,22
	p2	>0,05	>0,05
Больные ФД-ЭБС		64,78 ± 4,36	38,16 ± 3,10
	t1	6,04	0,49
	p1	<0,05	>0,05
	t2	2,0	3,6
	p2	<0,05	<0,05
	p3	3,01	2,79
Больные ЯБЖ		52,07 ± 4,64	54,02 ± 3,12
	t1	4,32	3,76
	p1	<0,05	<0,05
Контрольная группа		17,7 ± 6,45	35,8 ± 3,7

*Примечание.* p1 – достоверность по сравнению с контролем; p2 – достоверность различий показателей с ЯБЖ; p3 – достоверность различий показателей с ФД-ПДС.

Анализ частоты выявления повышенного уровня антител к ТГ и ТПО показал, что группе ФД-ПДС указанные антитела обнаруживались с частотой не более 10 % по каждому показателю, что касается группы ФД-ЭБС, то повышенный уровень анти-ТПО выявлялся в несколько раз чаще, чем анти-ТГ (в 47,83 и 8,7 % случаях соответственно).

Для более полной оценки взаимосвязи уровня тиреоидных гормонов, цитокинов в сыворотке крови и интенсивности органных проявлений при ФД и ЯБЖ нами был проведен корреляционный анализ. Выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между клиническим проявлением ФД и уровнем ТЗ в сыворотке крови ( $-0,3 < r < -0,7$ ). Установлена прямая корреляционная связь умеренной силы между повышением уровня свТ4 и интенсивностью эпигастралгии. При исследовании зависимости ведущих симптомов клинических вариантов ФД, выявлена умеренная по силе обратная корреляция между уровнем ТЗ и типичными симптомами ФД-ПДС. В группе больных ФД выявлена прямая корреляционная связь различной силы между интенсивностью эпигастральной боли с одной стороны, и уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 – с другой стороны, что позволяет предположить прямое участие данных цитокинов в формировании эпигастральной боли в клинической картине ФД. В группе больных ЯБЖ обнаружена прямая корреляция между основными органными проявлениями заболевания и уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови, что указывает на патогенетическую связь между выраженностью симптомов обострения ЯБЖ и концентрацией провоспалительных цитокинов в крови. При анализе корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-10 и клинической манифестацией ФД выявлена обратная

слабая корреляционная связь между ведущими признаками диспепсии и уровнем ИЛ-10. При этом корреляция между исследованными лабораторными показателями и клиническими проявлениями ФД была более тесной в группе пациентов, соответствующих критериям СЭП.

Корреляционный анализ взаимосвязи тиреоидного и цитокинового дисбаланса показал следующее. Между уровнем ТЗ и концентрацией провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также концентрацией свТ4 и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 установлена корреляционная связь умеренной интенсивности ( $+0,3 \leq r \leq +0,69$ ). Выявлена отрицательная корреляционная связь средней интенсивности между противовоспалительным ИЛ-10 и уровнем свТ4 ( $-0,3 \leq r \leq -0,69$ ), а также слабая корреляционная зависимость между концентрацией ТЗ и содержанием ИЛ-10 ( $0 < r \leq -0,29$ ). С одной стороны, эти результаты подтверждают значение цитокинового дисбаланса и системного воспаления в развитии не только функциональной патологии ЖКТ, но и дисфункции ЩЖ. С другой стороны, есть основание предполагать, что наличие синдрома эутиреоидной патологии в большей степени ассоциировано с манифестацией ФД и более выражено клиническим проявлением как болевого, так и постпрандиального синдромов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отсутствие значимого увеличения либо снижения объема щитовидной железы структурные изменения по данным сонографии были выявлены у 76,56 % больных ФД, что достоверно превышало частоту регистрации органической тиреопатии в контрольной группе. Наряду с этим в группе ФД чаще, чем у здоровых лиц, выявлялась дисфункция ЩЖ, соответствующая

дефиниции СЭП – «синдрома эутиреоидной патологии» (sick euthyroid syndrome) [8, 14]. СЭП, характеризующийся снижением Т3, обнаружен у 19 % пациентов с ФД, тогда как умеренное повышение свТ4 как проявление СЭП имело место у 12,5 % пациентов с ФД. Следует подчеркнуть, что снижение уровня Т3 и увеличение свободной фракции Т4 было более выраженным и наблюдалось чаще при постпрандиальном варианте ФД, чем при ФД с эпигастральным болевым синдромом. Вместе с тем оба варианта ФД характеризовались более частым снижением сывороточного уровня Т3, чем его повышением. Средняя концентрация антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при ФД оказалась достоверно выше этих показателей в контрольной группе, причем вариант ФД с эпигастральной болью характеризовался большей частотой обнаружения повышенного содержания анти-ТПО. Выявлена умеренная корреляционная зависимость между выраженностью органных проявлений ФД, с одной стороны, и уровнем Т3 и свТ4 – с другой. Наиболее тесная связь наблюдалась между интенсивностью симптомов постпрандиального синдрома в группе ФД и степенью снижения Т3. Анализ связи между уровнем тиреоидных гормонов и выраженностью ведущих клинических признаков у больных ФД в зависимости от наличия СЭП показал, что признаки тиреоидной дисфункции сочетались с более тяжелым течением заболевания.

При ФД обнаружено достоверное повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов и тенденции к снижению ИЛ-10 по сравнению с группой здоровых лиц, при этом повышенное содержание ФНО- $\alpha$  имело место у 41,51 %, ИЛ-1 $\beta$  у 47,74 %, ИЛ-6 у 26,42 % и ИЛ-8 у 32,08 % больных соответственно. Показана прямая связь средней силы между интенсивностью эпигастральной и уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8) и обратная связь между симптомами ФД и уровнем ИЛ-10. Кроме того, установлена прямая зависимость между уровнем Т3, свТ4, с одной стороны, и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 – с другой, а также обратная корреляционная связь между провоспалительным ИЛ-10 и уровнем свТ4. 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, анти-ТПО, наличие структурных изменений в ЩЖ позволяет обсуждать аутоиммунное воспаление малой интенсивности как возможную причину СЭП у данной категории больных [8, 11, 14].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об участии тиреоидных гормонов и системы регуляторных цитокинов в патогенезе функциональных расстройств, а также позволяют обсуждать взаимосвязь тиреоидной дисфункции и механизмов системного иммунного воспаления в развитии и клинической манифестации ФД. С практических позиций они представляют интерес в связи с возможностью объективизации диагностики ФД и более точной оценки тяжести заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н.О., Пашковская Н.В. Современные представления о синдроме эутиреоидной патологии в клинической практике // *Врачебное дело.* – 2017. – № 1–2. – С. 31–38.
2. 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.* – 2009. – № 1 (11). – С. 51–57.
3. Бабаева А.Р., Родионова О.Н., Реутова Э.Ю., Гальченко О.Е. Синдром эутиреоидной патологии у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2010. – № 4 (36). – С. 65–67.
4. Буторова Л.И., Осадчук М.А. Оптимизация терапевтической патологии при синдроме функциональной диспепсии // *Доктор РУ. Гастроэнтерология.* – 2015. – № 12 (113). – С. 80–86.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // *РЖГГК.* – 2017. – № 27 (1). – С. 50–61.
6. Минушкин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, их диагностика и лечебные подходы // *Медицинский совет.* – 2015. – № 13. – С. 21–26.
7. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии // *РМЖ «Медицинское обозрение».* – 2015. – № 28. – С. 1690–1692.
8. De Vries E.M., Fliers E., Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 225, № 3. – P. 67–81.
9. Drossman D.A., Hasler W.L., Rome I.V. Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology.* – 2016. – № 150 (6). – P. 1257–61.
10. Futagami S. Systematic review with meta-analysis: postinfectious functional dyspepsia / S. Futagami, T. Itoh, C. Sakamoto // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015. – № 41 (2). – P. 177–88.
11. Farwell A.P. Nonthyroidal illness syndrome // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 478–484.
12. Keightley P.C., Koloski N.A., Talley N.J. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2015. – № 49 (3). – P. 207–14. doi: 10.1177/0004867415569801.
13. Khanijow V., Prakash P., Emsellem H.A., Borum M.L., Doman D.B. Sleep Dysfunction and Gastrointestinal Diseases // *Gastroenterol Hepatol (NY).* – 2015. – № 11 (12). – P. 817–25.
14. 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, № 5. – P. 224–228.
15. Krysiak R., Kedzia A., Kowalcze K., Okopien B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem // *Polish.* – 2017. – № 70 (2 pt 2). – P. 376–385.
16. Lado-Abeal J. Thyroid hormones are needed to sustain «inappropriately» normal TSH during non-thyroidal illness syndrome: a clinical observation in severely ill patients with primary hypothyroidism // *Neuroendocrin. Lett.* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 41–47.
17. Mebis L., Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness // *Clin. Endocrinol. & Metabolism.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 745–757.
18. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders // *Gastroenterology.* – 2016. – № 150. – P. 1380–92.

## REFERENCES

1. Abramova N.O., Pashkovskaya N.V. Sovremennye predstavleniya o sindrome ehutireoidnoj patologii v klinicheskoy praktike [Modern ideas about the syndrome of euthyroid pathology

in clinical practice]. *Vrachebnoe delo* [Medical Practice], 2017, no. 1–2, pp. 31–38. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Babaeva A.R., Rodionova O.N., Vidiker R.V., Reutova E.H.YU. Osobennosti narushenij nejrogumoral'noj regulyacii, citokinovogo i tireoidnogo statusa u bol'nyh s funkcional'nymi rasstrojstvami zheludochno-kishechnogo trakta [Features of violations of neurohumoral regulation, cytokine and thyroid status in patients with functional disorders of the gastrointestinal tract]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* [Bulletin of St. Petersburg University], 2009, no. 1 (11), pp. 51–57. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Babaeva A.R., Rodionova O.N., Reutova E.H.YU., Gal'chenko O.E. Sindrom ehutireoidnoj patologii u bol'nyh funkcional'nymi zabollevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta [Syndrome of euthyroid pathology in patients with functional diseases of the gastrointestinal tract]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University], 2010, no. 4 (36), pp. 65–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Butorova L.I., Osadchuk M.A. Optimizatsiya terapevticheskoy patologii pri sindrome funkcional'noj dispepsii [Optimization of therapeutic pathology in the syndrome of functional dyspepsia]. *Doktor RU. Gastroenterologiya* [Doctor RU. Gastroenterology], 2015, no. 12 (113), pp. 80–86. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu funkcional'noj dispepsii [Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia]. *RZHGGK* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2017, no. 27 (1), pp. 50–61. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Minushkin O.N. Sochetannye funkcional'nye rasstrojstva zheludochno-kishechnogo trakta, ih diagnostika i lechebnye podhody [Combined functional disorders of the gastrointestinal tract, their diagnosis and treatment approaches]. *Meditsinskij sovet* [Medical advice], 2015, no. 13, pp. 21–26. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. Sindrom perekresta funkcional'noj dispepsii, gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni i sindroma razdrashennogo kishechnika: optimizatsiya terapii [Syndrome of the intersection of functional dyspepsia,

gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: optimization of therapy]. *RMZH «Meditsinskoe obozrenie»* [RMJ «Medical Review»], 2015, no. 28, pp. 1690–1692. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. De Vries E.M., Fliers E., Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J. Endocrinol.*, 2015, Vol. 225, no. 3, pp. 67–81.

9. Drossman D.A., Hasler W.L., Rome I.V. Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, no. 150 (6), pp. 1257–61.

10. Futagami S. Systematic review with meta-analysis: postinfectious functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015, no. 41 (2), pp. 177–88.

11. Farwell A.P. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, 2013, Vol. 20, no. 5, pp. 478–484.

12. Keightley P.C., Koloski N.A., Talley N.J. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2015, no. 49 (3), pp. 207–14. doi: 10.1177/0004867415569801.

13. Khanijow V., Prakash P., Emsellem H.A., Borum M.L., Doman D.B. Sleep Dysfunction and Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2015, no. 11 (12), pp. 817–25.

14. 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, no. 5, pp. 224–228.

15. Krysiak R., Kedzia A., Kowalcze K., Okopien B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem. *Polish.*, 2017, no. 70 (2 pt 2), pp. 376–385.

16. Lado-Abel J. Thyroid hormones are needed to sustain «inappropriately» normal TSH during non-thyroidal illness syndrome: a clinical observation in severely ill patients with primary hypothyroidism. *Neuroendocrin. Lett.*, 2015, Vol. 36, no. 1, pp. 41–47.

17. Mebis L., Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Clin. Endocrinol. & Metabolism*, 2011, Vol. 25, no. 5, pp. 745–757.

18. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2016, no. 150, pp. 1380–92.

## Контактная информация

**Бабаева Аида Руфатовна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: arbabaeva@list.ru