

# Цитокиновий дисбаланс як значущий фактор несприятливого перебігу дифузного нетоксичного зоба в підлітковому віці



С.І. Турчина

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

**Мета роботи** — визначити стан цитокинового балансу в підлітків із різним перебігом дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ).

**Матеріали та методи.** У динаміці спостереження обстежено 156 підлітків (88 дівчат і 68 хлопців), у яких у пре- чи ранньому пубертаті було діагностовано ДНЗ. Проводили УЗД щитоподібної залози (ЩЗ), у сироватці крові визначали рівень тиреотропіну, вільних фракцій тиреоїдних гормонів, антитиреоїдних аутоантитіл та цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ ) імуноферментним методом. Залежно від трансформації дифузного зоба на етапах статевого дозрівання виокремлено підгрупи пацієнтів: підгрупа І — хворі, в яких об'єм ЩЗ почав відповідати нормативним показникам; підгрупа ІА — хворі, в яких зберігався ДНЗ; підгрупа ІБ — дівчата, в яких у динаміці спостереження діагностовано аутоімунний тиреоїдит (АІТ).

**Результати та обговорення.** Під час ретроспективного аналізу цитокинового статусу в підлітків із різним перебігом ДНЗ встановлено, що вже при первинному обстеженні підлітків обох статей із несприятливим перебігом ДНЗ (підгрупи ІА та ІБ) реєстрували збільшення ІЛ-2, яке в дівчат відбувається на тлі підвищеного рівня ФНП- $\alpha$ . Найбільші значення ФНП- $\alpha$  були притаманні дівчатам, у яких у динаміці спостереження діагностували АІТ (підгрупа ІБ). Доведено, що рівень ФНП- $\alpha$  у підлітків із ДНЗ обох статей має тісний зв'язок із напруженістю антитиреоїдного аутоімунітету, що підтверджено результатами регресійного аналізу.

**Висновки.** Несприятливий перебіг ДНЗ супроводжується у хлопців збільшенням ІЛ-2, у дівчат — ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$ . Напруженість антитиреоїдного аутоімунітету в підлітків із зобом має тісний зв'язок із ФНП- $\alpha$  у хлопців та із ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 у дівчат. У дівчат із несприятливим прогнозом перебігу ДНЗ збільшення вмісту ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$  може бути прогностичною ознакою формування АІТ.

**Ключові слова:** цитокиновий баланс, дифузний нетоксичний зоб, перебіг захворювання, підлітки.

Актуальним напрямом сучасних досліджень залишається вивчення стану імунної системи у хворих із патологією щитоподібної залози (ЩЗ). Вчені активно обговорюють наявність тісного взаємозв'язку між цитокінами, вмістом тиреоїдних гормонів, напруженістю антитиреоїдного аутоімунітету у хворих із аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) та дифузним токсичним зобом (ДТЗ) [1, 3, 5, 7, 9, 16, 17]. Визначено, що в пацієнтів із АІТ та ДТЗ відбувається значне посилення спон-

танної продукції ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10, а збільшення ФНП- $\alpha$  розцінюють як прогностичну ознаку аутоімунних захворювань ЩЗ (АЗЩЗ) [2]. Вважається, що при АЗЩЗ підвищений рівень ФНП- $\alpha$  сприяє порушенню процесів апоптозу, формуванню фіброзу при тривалому аутоімунному запаленні й підвищенню продукції інших прозапальних молекул (ІНФ- $\gamma$  та ІЛ-1 $\beta$ ) [17]. Утім, ефект ФНП- $\alpha$  може різнитися залежно від багатьох чинників, наприклад, експресії клі-

Стаття надійшла до редакції 4 березня 2016 р.

Турчина Світлана Ігорівна, к. мед. наук, провідний наук. співр. відділення ендокринології  
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А  
Тел. (0572) 62-60-46. E-mail: turchinas@bk.ru

тин, що його продукують [11, 18]. Також обговорюють участь цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ),  $\gamma$ -інтерферону й факторів росту в інтратиреоїдному обміні йоду [12, 13] і вплив ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10 на стан автоімунітету й активність деструктивного процесу як у хворих із тиреопатіями, так і у здорових обстежених [15, 20].

Водночас залишається не визначеною роль цитокінів у процесах трансформації ДНЗ під час статевого дозрівання. Враховуючи дані сучасної літератури про вплив цитокінового дисбалансу не тільки на формування захворювань ЩЗ, а й на їх перебіг, ми проаналізували показники цитокінового профілю з урахуванням трансформації дифузного зоба, уперше діагностованого в пре- або ранньому пубертаті.

**Мета роботи** — визначити стан цитокінового балансу в підлітків із різним перебігом дифузного нетоксичного зоба.

### Матеріали та методи

У динаміці спостереження обстежено 156 підлітків (88 дівчат і 68 хлопців), у яких у пре- чи ранньому пубертаті було діагностовано ДНЗ. Визначали морфологічний стан тиреоїдної системи, напруженість антитиреоїдного автоімунітету та оцінювали вміст цитокінів.

У контрольну групу ввійшли 164 підлітки 9–17 років (86 хлопців і 78 дівчат) із нормальним об'ємом ЩЗ, гармонійним фізичним розвитком та фізіологічним перебігом пубертату, які не мали хронічної соматичної патології в стадії загоєння.

Концентрації тиреотропіну (ТТГ) та вільних фракцій тиреоїдних гормонів (вТ<sub>4</sub> і вТ<sub>3</sub>) визначали методом імуноферментного аналізу на фотометрі Numareader (Німеччина) за допомогою комерційних наборів «Алкор Біо» (Санкт-Петербург, Росія).

Цитокіновий профіль вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів для ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  (ЗАТ «Вектор-бест», Новосибірськ, Росія), ІЛ-2 (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Росія), ІЛ-10 (Diasop, Франція).

Антитілотвірну активність оцінювали за показниками антитіл (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) і тиреоглобуліну (ТГ), які визначали імуноферментним методом за допомогою наборів науково-виробничої лабораторії «Гранум» (Харків). Позитивним тест на наявність антитіл вважали при рівні АТ до ТПО вище 30 МО/мл, а АТ до ТГ — вище 100 МО/мл.

УЗД ЩЗ проводили за допомогою ультразвукового сканера SLE-101 РС лінійним датчиком 51 мм із частотою 7,5 МГц. Об'єм ЩЗ оцінювали згідно з нормативами, запропонованими ВООЗ (2001), відповідно до площі поверхні тіла дитини, яка обстежується [14].

ДНЗ та АІТ діагностовано відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006) [4].

Термін спостереження за хворими з ДНЗ у середньому становив  $(5,07 \pm 0,41)$  року. Залежно від трансформації ДНЗ на етапах статевого дозрівання виокремлено підгрупи пацієнтів.

Підгрупа І (з умовно сприятливим перебігом захворювання) — хворі, в яких об'єм ЩЗ почав відповідати нормативним показникам ( $n = 57$ , 26 хлопців і 31 дівчинка).

Підгрупа ІА (з умовно несприятливим перебігом захворювання) — хворі, в яких зберігався ДНЗ незалежно від ступеня збільшення зоба ( $n = 87$ , 42 хлопці і 45 дівчат).

Підгрупа ІБ (з умовно несприятливим перебігом захворювання) — хворі, в яких було діагностовано АІТ ( $n = 12$ , усі дівчата).

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, математична обробка яких проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Microsoft Excel-2007. Отримані дані описані як медіана та міжквартильний діапазон (Me; Lq-Uq). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували також непараметричні методи — критерії Уїлкоксона — Манна — Уїтні та Колмогорова — Смирнова (для двох незалежних груп). Для виявлення характеру взаємозв'язку між показниками застосовували множинний регресійний (R<sup>2</sup>) аналіз.

### Результати та обговорення

Обстеження підлітків із ДНЗ у віддаленому катамнезі (через 4 роки та більше від маніфестації захворювання) дало змогу встановити, що хлопці з несприятливим перебігом зоба (підгрупа ІА) мали достовірно вищі показники ІЛ-2 ((12,40; 6,90–14,4) пг/мл) і менші — ІЛ-10 ((2,05; 0,35–4,50) пг/мл), ніж підлітки підгрупи І зі сприятливим перебігом ДНЗ (ІЛ-2 — (5,20; 3,33–8,41) пг/мл ( $p < 0,05$ ), та ІЛ-10 — (3,50; 3,00–7,06) пг/мл ( $p < 0,05$ )) (рис. 1).

У дівчат, як і у хлопців, несприятливий перебіг зоба відбувався на тлі збільшення показників ІЛ-2 (підгрупа ІА — (11,60; 3,30–17,90) пг/мл, підгрупа ІБ — (14,20; 7,80–21,95) пг/мл) та зменшення ІЛ-10 (підгрупа ІА — (2,00; 0,10–3,70) пг/мл, підгрупа ІБ — (4,60; 3,50–8,55) пг/мл) порівняно з дівчатами зі сприятливим перебігом ДНЗ (ІЛ-2 — (8,00; 2,25–10,09) пг/мл;  $p_1 < 0,1$  та  $p_2 < 0,05$ , ІЛ-10 — (8,90; 1,50–15,50) пг/мл;  $p_1 < 0,05$  та  $p_2 < 0,05$ ). Також під час обстеження дівчат підгрупи ІБ, у яких у динаміці спостереження був діагностований АІТ, визначено достовірно більші показники ФНП- $\alpha$  ((4,50; 1,70–7,00) пг/мл) і нижчий рівень ІЛ-4 ((0,60; 0,20–1,8) пг/мл), ніж у дівчат підгрупи І зі сприятливим перебігом ДНЗ (ФНП- $\alpha$  — (1,80; 0,70–

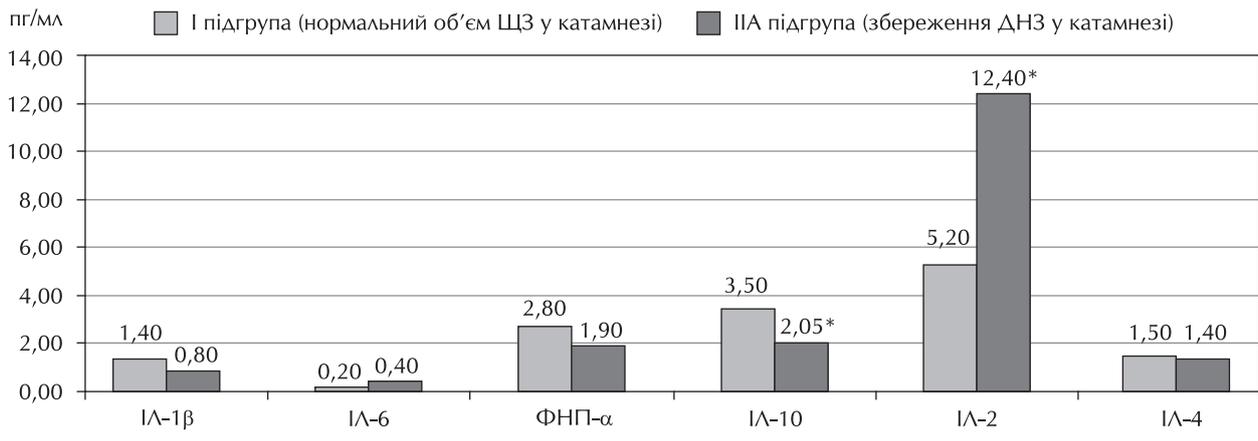


Рис. 1. Вміст цитокінів, визначений у хлопців із ДНЗ у віддаленому катамнезі, з урахуванням перебігу зоба

\*Відмінності показників у підгрупах I і IIА достовірні ( $p < 0,05$ ).

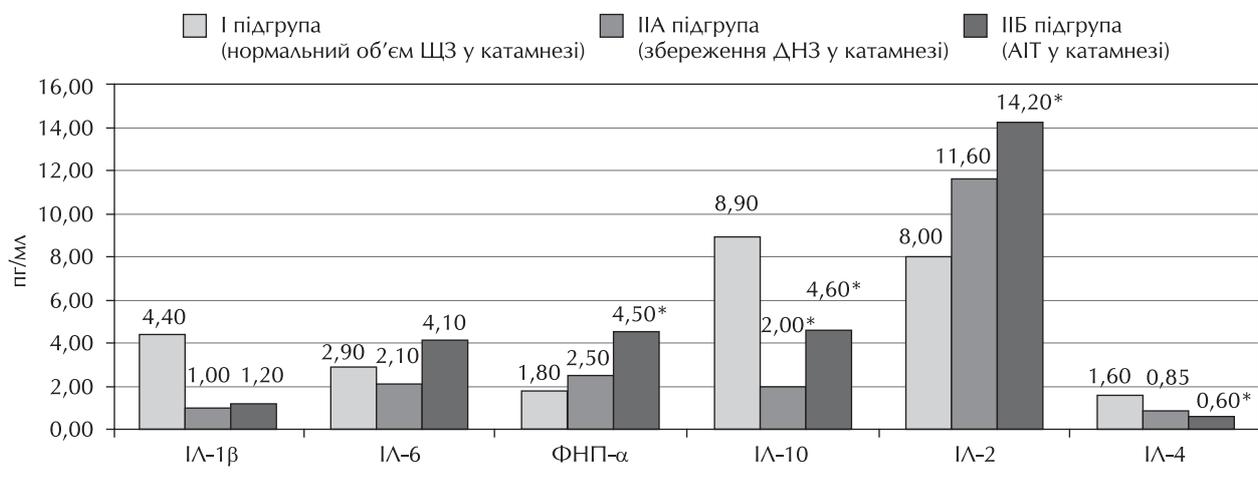


Рис. 2. Вміст цитокінів, визначений у дівчат із ДНЗ, з урахуванням перебігу зоба

\*Відмінності показників відносно I підгрупи достовірні ( $p < 0,05$ ).

3,00) пг/мл;  $p < 0,05$ , ІЛ-4 – (1,60; 0,60–2,85) пг/мл;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Отримані результати узгоджуються з даними сучасної літератури про роль дисбалансу цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-2 та ІЛ-10) у формуванні та прогресуванні тиреопатій [2, 8–10], а збільшення ФНП-α може не лише бути прогностичною ознакою АЗЩЗ, а й впливати на перебіг ДНЗ у підлітково-му віці.

Щоб визначити, якою мірою дисбаланс цитокінів у підлітків із дифузним зобом на початку маніфестації захворювання впливає на трансформацію зоба під час статевого дозрівання, здійснили ретроспективний аналіз результатів первинного обстеження у хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом ДНЗ.

Зіставлення показників цитокінів (рис. 3), отриманих під час первинного обстеження хворих із різним перебігом ДНЗ, дало змогу встановити, що у хлопців із несприятливим перебігом (підгрупа IIА) вже на момент маніфестації зоба були вірогідно вищі рівні ІЛ-10 ((4,5; 2,4–10,9) пг/мл;

$p < 0,05$ ), ІЛ-2 ((8,2; 1,5–22,1) пг/мл;  $p < 0,05$ ) та ІЛ-4 ((7,6; 1,1–9,2) пг/мл;  $p < 0,05$ ), ніж у підлітків зі сприятливим перебігом ДНЗ (підгрупа I).

Слід зазначити, що значення ІЛ-10 у хлопців підгрупи IIА хоч і були вищими, ніж у підлітків підгрупи I, проте достовірно не відрізнялися від показників, отриманих у практично здорових підлітків ((2,7; 0,5–9,8) пг/мл), на відміну від показників ІЛ-2 та ІЛ-4, які достовірно перевищували контрольні показники (ІЛ-2 (6,9; 2,7–14,5) пг/мл;  $p < 0,05$ , ІЛ-4 (1,9; 0,6–3,8) пг/мл;  $p < 0,05$ ).

У хлопців зі сприятливим перебігом ДНЗ (підгрупа I) під час первинного обстеження вміст ІЛ-2 (2,2; 0,10–4,3) пг/мл достовірно не відрізнявся від контролю, а ІЛ-10 ((0,75; 0,10–1,40) пг/мл;  $p < 0,1$ ) та ІЛ-4 ((0,40; 0,10–0,70) пг/мл;  $p < 0,1$ ) демонстрували тенденцію до зниження.

Ретроспективний аналіз цитокінів у дівчат із різним перебігом зоба показав, що в пацієток підгрупи I під час маніфестації ДНЗ реєстрували достовірно більші показники ІЛ-6 ((6,2; 3,1–16,5) пг/мл;  $p_1 < 0,05$  і  $p_2 < 0,05$ ) та менші –

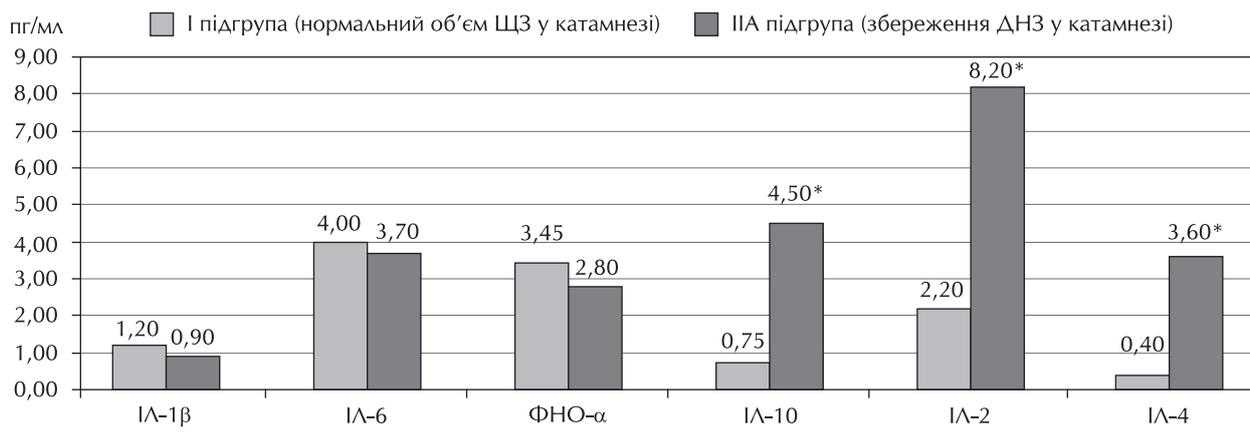


Рис. 3. Вміст цитокінів, визначений у хлопців із ДНЗ під час первинного обстеження, з урахуванням перебігу зоба в динаміці спостереження

\*Відмінності показників у підгрупах I і IIА достовірні ( $p < 0,05$ ).

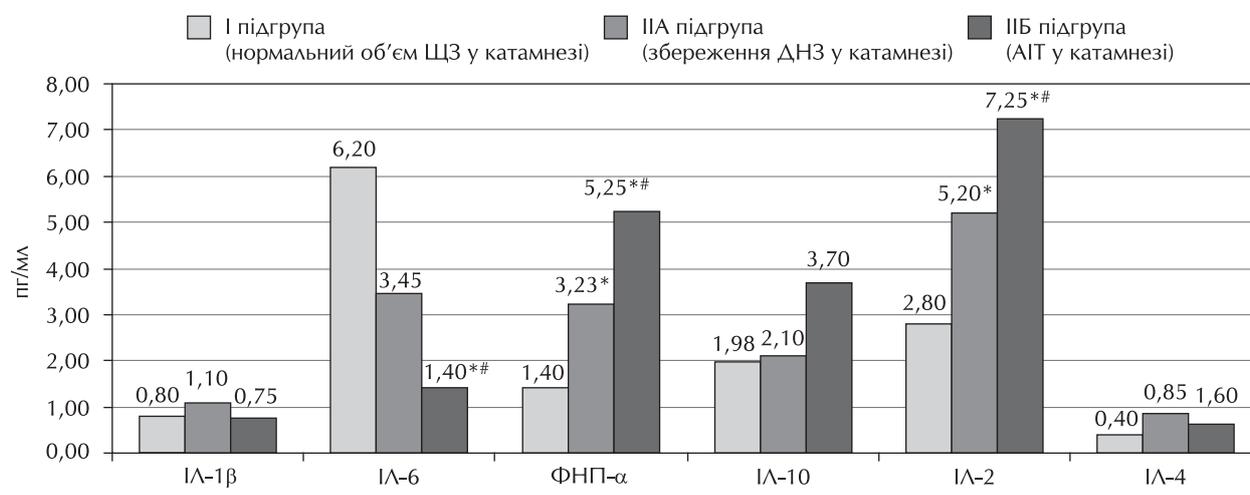


Рис. 4. Вміст цитокінів, визначений у дівчат із ДНЗ під час первинного обстеження, з урахуванням перебігу зоба в динаміці спостереження

\*Відмінності показників відносно підгрупи I достовірні ( $p < 0,05$ );

#Відмінності показників у підгрупах IIА і IIБ достовірні ( $p < 0,05$ ).

ФНП-α ((1,40; 0,2–2,10) пг/мл;  $p_1 < 0,05$  і  $p_2 < 0,05$ ) і ІЛ-2 ((2,80; 0,10–4,9) пг/мл;  $p_1 < 0,05$  і  $p_2 < 0,05$ ), ніж у дівчат із несприятливим перебігом зоба (підгрупи IIА та IIБ) (рис. 4).

Також встановлено, що в дівчат підгрупи IIБ, у яких у динаміці спостереження був діагностований АІТ, уже під час первинного обстеження визначали більші показники ФНП-α (5,25; 4,20–7,90) пг/мл та ІЛ-2 ((7,25; 1,20–14,90) пг/мл), ніж у пацієнток підгрупи IIА, в яких у віддаленому катамнезі зберігався ДНЗ (ФНП-α (3,23; 2,10–5,10) пг/мл;  $p < 0,05$ ), ІЛ-2 ((5,20; 3,50–8,80) пг/мл;  $p < 0,1$ ).

Під час проведення покрокової регресійної процедури підтверджено взаємозв'язок між напруженістю антитиреоїдного аутоімунітету в дівчат із зобом та вмістом прозапальних цитокінів. Отримане регресійне рівняння описує 81,0 % дисперсії та свідчить, що вміст АТ до ТПО пов'язаний із ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 (АТ ТПО = 0,9 ФНП-α +

0,1 ІЛ-1β + 0,1 ІЛ-6,  $R^2 = 81,0$  %). Як і в дівчат, ФНП-α впливав на рівень АТ до ТПО у хлопців із ДНЗ, проте отримане рівняння описує лише 27,0 % дисперсії (АТ ТПО = 4,2 ФНП-α,  $R^2 = 27,0$  %). Означене віддзеркалює статеві особливості формування та прогресування тиреопатій у підлітковому віці та вплив статевих гормонів на продукцію цитокінів.

Отже, маніфестація ДНЗ відбувається на тлі дисбалансу цитокінів, характер якого залежить від статі підлітка та зумовлює надалі перебіг захворювання. Доведено, що при несприятливому перебігу ДНЗ вже під час первинного обстеження, незалежно від статі, визначають збільшення ІЛ-2, яке в дівчат відбувається на тлі підвищеного рівня ФНП-α, що найбільш притаманне дівчатам, у яких у динаміці був діагностований АІТ. Визначені особливості цитокінового профілю в підлітків із різним перебігом ДНЗ дають змогу прогнозувати несприятливий перебіг зоба в період пубертату та виокремити хворих групи

ризикую щодо формування АІТ, які потребують індивідуального підходу до спостереження та лікування.

## Висновки

1. Несприятливий перебіг дифузного нетоксичного зоба супроводжується у хлопців збільшенням ІЛ-2, у дівчат — ІЛ-2 та ФНО- $\alpha$ .

2. Напруженість антитиреоїдного аутоімунітету в підлітків із зобом має тісний зв'язок із ФНО- $\alpha$  у хлопців і з ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 у дівчат.

3. У дівчат із несприятливим прогнозом перебігу дифузного нетоксичного зоба збільшення вмісту ІЛ-2 та ФНО- $\alpha$  може бути прогностичною ознакою формування аутоімунного тиреоїдиту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зуева А.А. Иммунопатологические сдвиги и уровень цитокинов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба: автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «патологическая физиология». — Чита, 2009. — 20 с.
2. Прилуцкая О.А., Лесниченко Д.А. Исследование уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$  при аутоиммунном тиреоидите // Збірник статей. — 2011. — Вип. 15, Т. 1. — С. 151–154.
3. Прилуцкий А.С. и др. Исследование уровней интерлейкина-8 и интерлейкина-17 при аутоиммунном тиреоидите // Проблемы эндокринной патологии. — 2010. — № 3. — С. 41–45.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / Під ред. Н.Б. Зелінської. — К.: МОЗ України, 2006. — 94 с.
5. Саприна Т.В. и др. Особенности продукции и рецепции цитокинов Th1/Th2 профиля при болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 43–49.
6. Саприна Т.В. и др. Цитокиноопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2010. — Т. 6, № 4. — С. 22–27.
7. Цыбиков Н.Н. и др. Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных аутоиммунным тиреоидитом с различным функциональным состоянием щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 5. — С. 32–34.
8. Fang Y., Sharp G.C., Braley-Mullen H. Interleukin-10 Promotes Resolution of Granulomatous Experimental Autoimmune Thyroiditis // Am. J. Pathol. — 2008. — Vol. 172 (6). — P. 1591–1602.
9. Jiskra J. et al. The relationship between thyroid function, serum monokine induced by interferon gamma and soluble interleukin-2 receptor in thyroid autoimmune diseases // Clinical & Experimental Immunology. — 2009. — Vol. 156 (2). — P. 211–216.
10. La Cava A. Tregs are regulated by cytokines: implications for autoimmunity // Autoimmun. Rev. — 2008. — Vol. 8, N 1. — P. 83–87.
11. Lundblad L.K. et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P. 1363–1370.
12. Markou K. et al. Iodine Deficiency in Azerbaijan after the discontinuation of iodine prophylaxis program: reassessment of iodine intake and goiter prevalence in schoolchildren // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 2. — P. 1141–1146.
13. Morand S., Chaarzoui M., Kaniewski J. Effect of iodide on nicotinamide deamido nucleotide phosphate oxides activity and Duox 2 protein-expression in isolated porcine thyroid follicles // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 1241–1248.
14. Mori K. et al. Effects of interleukin-6 blockade on the development of autoimmune thyroiditis in non-obese diabetic mice // Autoimmunity. — 2009. — Vol. 42. — P. 228–234.
15. Nielsen C.H. et al. Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen, thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 147 (2). — P. 287–295.
16. Phenekos C. et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // Neuroimmunomodulation. — 2004. — Vol. 11 (4). — P. 209–213.
17. Rasmussen A.K. Cytokine actions on the thyroid gland // Dan. Med. Bull. — 2000. — Vol. 47 (2). — P. 94–114.
18. Saika S. et al. Loss of tumor necrosis factor alpha potentiates transforming growth factor beta-mediated pathogenic tissue response during wound healing // Am. J. Pathol. — 2006. — Vol. 168. — P. 1848–1860.
19. Taddei S. et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 5076–5082.
20. Yabiku K. et al. Polymorphisms of interleukin (IL)-4 receptor alpha and signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6) are associated with increased IL-4/IL-13/Stat6 signalling in lymphocytes and elevated serum IgE in patients with Graves' disease // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 148 (3). — P. 425–431.

## Цитокиновый дисбаланс как значимый фактор неблагоприятного течения диффузного нетоксического зоба в подростковом возрасте

С.И. Турчина

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

**Цель работы** — определить состояние цитокинового баланса у подростков с различным течением диффузного нетоксического зоба (ДНЗ).

**Материалы и методы.** В динамике наблюдения обследовано 156 подростков (88 девочек и 68 мальчиков), у которых в пре- или раннем пубертате был диагностирован ДНЗ. Проведено УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), в сыворотке крови определены уровень тиреотропина, свободных фракций тиреоидных гормонов, антитиреоидных аутоантител и цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) иммуноферментным методом. В зависимости от трансформации диффузного зоба на этапах полового созревания выделено подгруппы пациентов: подгруппа I — больные, у которых объем ЩЖ стал соответствовать нормативным показателям; подгруппа IIА — больные, у которых сохранился ДНЗ; подгруппа IIБ — девочки, у которых в динамике наблюдения диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

**Результаты и обсуждение.** Ретроспективный анализ показателей цитокинового профиля у подростков с различным течением ДНЗ позволил установить, что уже при первичном обследовании у подростков независимо от пола с неблагоприятным течением ДНЗ (подгруппы IIА и IIБ) регистрировали увеличение ИЛ-2, которое у девушек сопровождалось повышением уровня ФНО- $\alpha$ . Наибольшие значения ФНО- $\alpha$  были присущи девушкам, у которых в динамике наблюдения диагностировали АИТ (подгруппа IIБ). Доказано, что уровень ФНО- $\alpha$  у подростков с ДНЗ, как у девочек, так и у мальчиков, имеет тесную взаимосвязь с напряженностью антитиреоидного аутоиммунитета, что подтверждено результатами регрессионного анализа.

**Выводы.** Неблагоприятное течение ДНЗ у мальчиков сопровождается увеличением ИЛ-2, у девочек — повышением уровня ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ . Напряженность антитиреоидного аутоиммунитета у подростков с зобом имеет тесную взаимосвязь с ФНО- $\alpha$  у мальчиков, а у девушек — с ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. У девочек с неблагоприятным прогнозом течения ДНЗ увеличение содержания ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  может быть прогностическим признаком формирования АИТ.

**Ключевые слова:** цитокиновый баланс, диффузный нетоксический зоб, течение заболевания, подростки.

## Cytokine imbalance as a significant factor of unfavorable course of nontoxic diffuse goiter in adolescence

S.I. Turchyna

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

**The aim** — to determine the status of the cytokine balance in adolescents with different course of nontoxic diffuse goiter (NDG).

**Materials and methods.** In the dynamics of observation it was investigated 156 adolescents (88 girls and 68 boys) who had the NDG in a pre or early puberty. We conducted the ultrasound of thyroid gland in the dynamics and the levels of thyrotropin, free fractions of thyroid hormones, antithyroid autoantibodies and cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 IL-10, TNF- $\alpha$ ) were determined in the blood serum by ELISA. Depending on the transformation of diffuse goiter on the stages of puberty we allocated such subgroups of patients: I subgroup — patients in whom thyroid volume began to meet normal indicators; IIA subgroup — patients who remained NDG; IIB subgroup — girls who have been diagnosed with autoimmune thyroiditis (AIT) in the dynamics of observation.

**Results and discussion.** Retrospective analysis of cytokine profile in adolescents with different courses of NDG revealed that, at the initial examination of both sexes adolescents with an unfavorable NDG course (IIA and IIB subgroup) it was found the increased IL-2 level, which in girls was accompanied by an increased TNF- $\alpha$  levels. The highest values of TNF- $\alpha$  were inherent to girls who have been diagnosed with AIT in the dynamics of observation (IIB subgroup). It was proved that the level of TNF- $\alpha$  in adolescents of both sexes with NDG, had a close relationship with the intensity of antithyroid autoimmunity, what was confirmed by the results of the regression analysis.

**Conclusions.** Adverse course of NDG in boys is accompanied by an increase of IL-2 level, and in girls — by increased levels of IL-2 and TNF- $\alpha$ . Tension of antithyroid autoimmunity in adolescents with goiter has a close relationship with TNF- $\alpha$  in boys and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in girls. In girls with a poor prognosis of NDG the increase of IL-2 and TNF- $\alpha$  levels can be a predictor of the AIT formation.

**Key words:** cytokine balance, nontoxic diffuse goiter, course of the disease, adolescents.