

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.348-002.44-06:616-018.74]-74

Третьякова Ю.И.<sup>1</sup>, [Щекотов В.В.<sup>1</sup>], Булатова И.А.<sup>1</sup>, Титов В.Н.<sup>2</sup>, Щекотова А.П.<sup>1</sup>

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕДИАТОРЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, 614000, Пермь;

<sup>2</sup>ФБУН «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, Российская Федерация

*Цель работы — оценить состояние биологической реакции (БР) эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и нарушение регуляции ее гуморальными медиаторами воспаления (ГМВ) у пациентов с язвенным колитом (ЯК). Сопоставить нарушения функции эндотелия с содержанием цитокинов в плазме крови и тяжестью воспаления в кишечнике.*

*Обследованы 90 пациентов с диагнозом ЯК в фазе обострения. Определена концентрация ГМВ: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкинов-6 и -4 (IL-6 и 4), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1). В качестве маркера повреждения эндотелия определили содержание эндотелиального фактора роста сосудов (ЭФРС) в сыворотке крови. Функциональное состояние эндотелия сосудов оценили на основании фотоплетизмографии и программного обеспечения Pulswave (Самара).*

*При ЯК выявлена гиперсекреция ГМВ: ФНОα, IL-6, МХП-1 и IL-4 в сыворотке крови. Медиана концентрации ЭФРС в 3 раза превысила уровень, характерный для контрольной группы здоровых лиц. У 95% больных ЯК отмечено нарушение БР ЭЗВД. Определена достоверная корреляционная зависимость между концентрацией ГМВ, ЭФРС и тяжестью деструктивных изменений в стенке толстой кишки.*

*Сочетание нарушений гуморальной регуляции БР ЭЗВД и маркеров дисфункции эндотелия отражает активность локальной деструкции ткани, а тяжесть клинических проявлений ЯК подтверждает функциональное взаимодействие реакции воспаления и ангиогенеза. Определение ГМВ и ЭФРС обоснованно использовать в качестве неинвазивных методов оценки тяжести воспаления в стенке толстой кишки при ЯК.*

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия; язвенный колит; эндотелиальный фактор роста сосудов; гуморальные медиаторы воспаления.

**Для цитирования:** Третьякова Ю.И., [Щекотов В.В.] Булатова И.А., Титов В.Н., Щекотова А.П. Дисфункция эндотелия и гуморальные медиаторы плазмы крови у пациентов с язвенным колитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (11): 744-748

DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-11-744-748

Tretyakova Yu.I.<sup>1</sup>, [Schekotov V.V.<sup>1</sup>], Bulatova I.A.<sup>1</sup>, Titov V.N.<sup>2</sup>, Schekotova A.P.<sup>1</sup>

THE DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM AND HUMORAL MEDIATORS OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH ULCEROUS COLITIS

<sup>1</sup>The E.A. Wagner Permskii state medical university of Minzdrav of Russia, 614000 Perm, Russia

<sup>2</sup>The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

*The study was carried out to evaluate biological reaction of endothelium-depended vasodilation and disorder of its regulation by humoral mediators of inflammation in patients with ulcerous colitis. And also to compare disorders of function of endothelium with content of cytokines in blood plasma and severity of inflammation in intestine.*

*The examined sampling consisted of 90 patients with diagnosis of ulcerous colitis at the phase of exacerbation of disease. The concentration of humoral mediators of inflammation was established: tumor necrosis factor-alpha, interleukins-6 and -4, monocyte chemo-attractant protein-1. The content of endothelium growth factor of vessels in blood serum was determined as a marker of damage of endothelium. The functional condition of endothelium of vessels was evaluated on the basis of photoplethysmography and software support Pulswave (Samara).*

*In case of ulcerous colitis hyper-secretion of humoral mediators of inflammation was established in blood serum: tumor necrosis factor-alpha, interleukins-6, monocyte chemo-attractant protein-1. The median of concentration of endothelium growth factor of vessels thrice exceeded the level specific for control group of healthy individuals. The disorder of biological reaction of endothelium-depended vasodilation was established in 95% of patients with ulcerous colitis. The reliable correlation relationship between concentration of humoral mediator of inflammation, endothelium growth factor of vessels and severity of destructive alterations in large intestine wall.*

*The combination of disorders of humoral regulation of biological reaction of endothelium-depended vasodilation and markers of dysfunction of endothelium reflects activity of local destruction of tissue. The severity of clinical manifestation of ulcerous colitis substantiates functional interaction of inflammation reaction and angiogenesis. The detection of humoral mediators of inflammation and endothelium growth factor of vessels is reasonably to implement as non-invasive techniques of evaluation of severity of inflammation in wall of large intestine under ulcerous colitis.*

**Key words:** dysfunction of endothelium; ulcerous colitis; endothelium growth factor of vessels; humoral mediators of inflammation.

**For citation:** Tretyakova Yu.I., [Schekotov V.V.] Bulatova I.A., Titov V.N., Schekotova A.P. The dysfunction of endothelium and humoral mediators of blood plasma in patients with ulcerous colitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (11): 744-748 (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-744-748

**For correspondence:** Tretyakova Yu.I., candidate of medical sciences, associate professor of the chair of internal diseases and polyclinic therapy. e-mail: tretyakovayi@gmail.com

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Financing.** The study had sponsor support from state task of complex theme № 115030310053

Received 30.04.2016

Accepted 15.05.2016

**Введение.** Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстого кишечника; основу патогенеза составляет развитие индуцированной нарушениями в иммунной системе и локальной гибели клеток эпителия и рыхлой соединительной ткани (РСТ) по типу некроза с формированием биологической реакции воспаления локально в слизистой оболочке толстого кишечника на разном его протяжении [1]. Возрастание частоты заболеваемости ЯК в популяции, длительность и торпидный характер течения патологического процесса с периодами обострения, частое развитие у лиц молодого возраста диктуют необходимость познания патогенеза иммуно-деструктивно-воспалительного поражения ткани толстого кишечника [2].

При ЯК прослежена неспособность иммунной системы, ассоциированной с клетками слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), предотвратить афизиологичную гибель клеток по типу некроза и остановить вторичную биологическую реакцию воспаления, инициированную эндогенными метаболитами олигогенами — субстратом воспаления. Регуляторную роль в патогенезе иммунообусловленной гибели клеток и вторичной реакции воспаления исполняют интерлейкины — низкомолекулярные гуморальные медиаторы белковой природы, которые регулируют аспекты взаимодействия функционально разных клеток [3].

Провоспалительные медиаторы: фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6) — наиболее активные цитокины; они регулируют, активируют провоспалительные биологические реакции, синдром системного воспалительного ответа. Оба цитокина инициируют биологическую реакцию воспаления. Симптомы нарушения биологической функции эндоекологии и явления эндотоксемии: а) лихорадка; б) лейкоцитоз и экспрессия синтеза белков острой фазы (БОФ) биологической реакции воспаления [4].

В биоптатах ткани СОТК при ЯК локально повышено содержание IL-6; оно позитивно коррелирует с активностью биологической реакции воспаления, которую оценили на основании содержания в сыворотке крови БОФ воспаления [5]. При ЯК выявлены отклонения в содержании ФНО $\alpha$  в крови и ткани СОТК [6]. Наиболее активные индукторы ФНО $\alpha$  — липополисахариды грамотрицательных бактерий; при ЯК наличие их можно выявить и в содержимом толстой кишки. Полученные данные показали, что у 77,8% больных ЯК в СОТК содержание ФНО $\alpha$  повышено [7].

К интерлейкинам, регулирующим синдром компенсаторной противовоспалительной защиты, относят интерлейкин-4 (IL-4). Его роль как противовоспалительного иммуномодулятора общепризнана, однако конкретное участие его в регуляции биологической реакции воспаления при ЯК изучено не до конца [8]. Нет однозначных данных о состоянии гуморальных медиаторов при разных вариантах течения заболевания и разной активности биологической реакции воспаления при ЯК [9].

В последние годы внимание исследователей в клинике привлекает оценка локальной регуляции биологической реакции «метаболизм  $\leftrightarrow$  микроциркуляция»; реализует ее реакция эндотелийзависимой вазодилатации. Происходит это

на уровне каждого паракриннорегулируемого сообщества клеток при регуляции функции локального перистальтического насоса и изменении локального, гидродинамического давления в филогенетически раннем дистальном отделе артериального русла [10]. Исследователи считают, что развитие разных по этиологии патологических процессов в СОТК может быть патогенетически связано с дисфункцией клеток монослоя эндотелия, секрецией клетками монослоя вазодилатора оксида азота (NO) и вазоконстриктора эндотелина [11].

Структурообразующий монослой эндотелия (в эмбриогенезе — мезотелия) является ранним в филогенезе, высокоспецифичным регуляторно активным монослоем клеток, которые выстилают все сосуды замкнутой системы кровообращения. Он выстилает с внутренней стороны все сосуды (артерии мышечного и эластического типов, обменные капилляры и вены) замкнутой системы кровообращения *in vivo*. Клетки эндотелия формируют бислойные структуры, барьеры, которые отделяют от единого пула межклеточной среды все локальные пулы среды. Монослой эндотелия реализует разные биологические реакции, в том числе селективные (барьерные), транспортные — биологическая функция транцитоза; взаимодействуют с матриксом интимы — внеклеточным матриксом; синтезируют гуморальные медиаторы интерлейкины; вовлечены в процесс агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и регуляцию периферического сопротивления потока крови в дистальном отделе артериального русла [10].

На фоне гибели клеток монослоя эндотелия, формирования репаративных явлений пролиферации фибробластов эндотелиоциты активируют синтез и секрецию эндотелиального фактора роста сосудов (ЭФРС), который способствует формированию новых артериол мышечного типа (биологическая реакция ангиогенеза) [12]. ЭФРС — маркер выраженной дисфункции эндотелия и тест активности репаративного компонента патологической гибели клеток и их утилизации *in situ* посредством воспалительной реакции. Факторы роста эндотелия и образование новых артериол секретируют оседлые макрофаги, клетки монослоя эндотелия и клетки РСТ в их окружении [13]. ЭФРС играет важную роль в инициации репаративных процессов биологической реакции воспаления, поскольку считается фактором усиления микроперфузии клеток и тканей в процессе восстановления [14].

Синтез моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1), который является хемокином, индуцируют провоспалительные цитокины ФНО $\alpha$  и IL-6. Сам же синтез осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги, клетки РСТ в каждом из паракринно регулируемых сообществ клеток *in vivo*; это обусловило формирование локальных, паракринно регулируемых локальных очагов биологической реакции воспаления. При нарушении биологической функции эндоекологии, «замусоривании» межклеточной среды большим количеством эндогенных флогогенов, утилизировать которые небольшое число оседлых макрофагов не в состоянии, они начинают синтезировать и секретировать МХП-1. Используя химический принцип хемотаксиса, секретированный МХП-1

Концентрация цитокинов, IL и ЭФРС в сыворотке крови больных язвенным колитом и в группе практически здоровых лиц; медиана, 25-й; 75-й перцентили

Показатель, пг/мл	Язвенный колит (n = 90)	Контроль (n = 50)	p
ФНО $\alpha$	3,38 (0,85—4,90)	0,00 (0,00—0,00)	0,02
IL-6	2,05 (0,00—5,40)	0,00 (0,00—0,00)	0,0001
IL-4	1,70 (1,50—2,10)	1,40 (1,00—1,40)	0,04
МХП-1	182,80 (127,50—225,50)	168,25 (133,20—184,70)	0,04
ЭФРС	256,65 (123,30—375,80)	85,0 (4,20—187,40)	0,0003

Примечание. p — достоверность различий между группами, критерий Манна—Уитни.

привлекает («засывает») в очаг воспаления моноциты из кровотока. Выйдя из костного мозга, моноциты несколько дней циркулируют в кровотоке. Далее, привлекаемые хемоаттрактантами, они связываются с мембраной клеток монослоя эндотелия, взаимодействуя с белками межклеточной адгезии, преодолевают монослой эндотелия *per diapédesis*. После краткого (несколько дней) освоения локальных функциональных особенностей оседлых макрофагов, моноциты → макрофаги начинают функцию макрофагов утилизируя путем биологической реакции воспаления все эндогенные флогены, весь «биологический мусор» в очаге деструкции клеток в СОТК. Для утилизации флогенов моноциты → макрофаги используют сквенджер-рецепторы, рецепторы-мусорщики [15].

Не вызывает сомнения наличие сопряжения процессов ангионеогенеза и предшествующей биологической реакции воспаления [14]. Имеются только предварительные данные, что филогенетически клетки эндотелия и гладкомышечные клетки в разных отделах проксимального артериального русла могут быть разными, в том числе и в мезентериальной артерии кишечника. У специалистов нет пока единого мнения о характере и степени изменения эндотелия сосудов и секреции цитокинов у больных ЯК, а также о влиянии данных процессов на тяжесть и прогрессирование биологической реакции воспаления в кишечнике.

Цель исследования — методами клинической биохимии и функциональной диагностики дать лабораторную и функциональную оценку состояния биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с ЯК. Оценить корреляционные взаимоотношения между нарушением функции эндотелия, содержанием гуморальных медиаторов — про- и противовоспалительных цитокинов — и тяжестью иммуно-деструктивно-воспалительного процесса в слизистой оболочке толстого кишечника.

**Материал и методы.** В простом открытом исследовании приняли участие 90 пациентов с ЯК с впервые выявленными формами заболевания и ранее установленным диагнозом в фазе обострения. Участниками стали 48 мужчин и 42 женщины (53 и 47% соответственно), средний возраст — 35 ± 11 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 7 лет. Пациенты обследованы на базе гастроэнтерологического и хирургического отделений ГБУЗ КМСЧ № 1, отделения колопроктологии ГKB № 2 (Пермь). Диагноз ЯК установлен на основании результатов клинических, лабораторно-инструментальных методов обследования, включая ирригографию, ректороманоскопию, колонофиброскопию, биопсию с последующей патоморфологической оценкой. Степень тяжести ЯК определяли на основании критериев Truelove, Witts, дополненных Левитаном М.Х., индекса клинической и эндоскопической активности (ИКА и ИЭА) по Rachmilewits В. (1989). Аналогичная группа по полу и возрасту стала контрольной; она включала 50 практически здоровых лиц, не имеющих заболеваний пищеварительной и сердечно-сосудистой системы.

Концентрацию ФНО $\alpha$ , IL-6, IL-4, МХП-1 и ЭФРС в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа при использовании одноименных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и планшетного фотометра Star-Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США). Для оценки функционального состояния монослоя эндотелия и микроциркуляции определяли реакцию эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при использовании фотоплетизмографии (ФПГ) на пальце руки, с пульсоксиметром «Элокс-01» (ЗАО Инженерно-медицинский центр «Новые приборы», Самара) и программного обеспечения Pulswave (Самарский государственный аэрокосмический университет) [16].

Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией путем окклюзии плечевой артерии. Оценивали исходные параметры ФПГ: индекс отражения (ИО, %), время отражения (Т, с), индекс жесткости (ИЖ, м/с). ИО% и величину на третьей минуте восстановленного кровотока после окклюзии — реакция потокиндуцированной вазодилатации. Показателем функции эндотелия (ПФЭ) считали величину снижения ИО на третьей минуте по сравнению с исходным значением ИО, выражая его в процентах. Функцию эндотелия считали сохраненной при ПФЭ более 20%, от 20 до 10% — умеренное снижение, 10% и ниже — значительное снижение функциональной активности эндотелия.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программных пакетов Statistica 6.1 и использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Полученные данные представили в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентили. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Различия между выборками считали достоверными при значении для  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В ходе исследования показано, что значения медиан концентрации провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и IL-6 в сыворотке крови пациентов с ЯК достоверно выше, чем в группе практически здоровых лиц (табл. 1). Содержание IL-4 также превышало величины этого показателя в группе контроля. Уровень МХП-1 повышен в 1,4 раза у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,04$ ) (см. табл. 1). Гиперпродукция как про-, так и противовоспалительных цитокинов у больных с ЯК указывает на нарушения функции иммунной системы, в том числе на клеточном (аутокринном) уровне, в паракринно регулируемых сообществах — структурных и функциональных единиц каждого из органов.

У пациентов с ЯК отмечено значимое увеличение содержания ЭФРС, медиана концентрации которого была в 3 раза выше, чем в группе здоровых лиц ( $p = 0,0003$ ) (см. табл. 1). Стимуляция продукции данного фактора, по-видимому, обусловлена повреждением эндотелия кишечника с развитием микроциркуляторных нарушений в форме ишемии, ведущей к активации процессов ангионеогенеза. Для оценки функции эндотелия определили скорость распространения пульсовой волны на основании регистрации ФПГ. Проанализированы параметры объемной пульсовой волны в группе здоровых и пациентов с ЯК (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что ПФЭ достоверно ниже (в 3,5 раза) в группе пациентов с ЯК по сравнению с группой контроля. ИЖ у больных ЯК выше, чем у здоровых лиц, как до окклюзии плечевой артерии, так и после нее ( $p < 0,001$ ). ИО исходно не имел достоверных отличий в обеих группах; после пробы с



Таблица 2

Параметры объемной пульсовой волны у больных язвенным колитом и практически здоровых лиц; медиана, 25-й и 75-й перцентили

Показатель	Больные язвенным колитом (n = 90)	Контрольная группа (n = 50)	p
ПФЭ, %	6,0 (-1,0—10,0)	21,50 (19,0—28,0)	<0,0001
ИЖ1, м/с	8,04 (7,15—9,59)	5,43 (4,58—6,32)	<0,0001
ИЖ2, м/с	7,71 (6,83—8,98)	6,22 (5,31—6,79)	<0,0001
ИО1, %	66,0 (56,0—76,0)	67,70 (58,90—82,0)	0,37
ИО2, %	65,0 (53,0—71,0)	52,0 (46,60—59,39)	0,01

Примечание. p — достоверность различий между группами; критерий Манна—Уитни.

реактивной гиперемией ИО стал значимо выше у больных с ЯК (p = 0,01).

У 95% пациентов с ЯК наблюдали нарушение функции эндотелия сосудов. При этом доля больных со значительным снижением ПФЭ составила 76%. У 19% пациентов отмечено умеренное снижение ПФЭ. У 63% практически здоровых лиц функция эндотелия была в норме (см. рисунок).

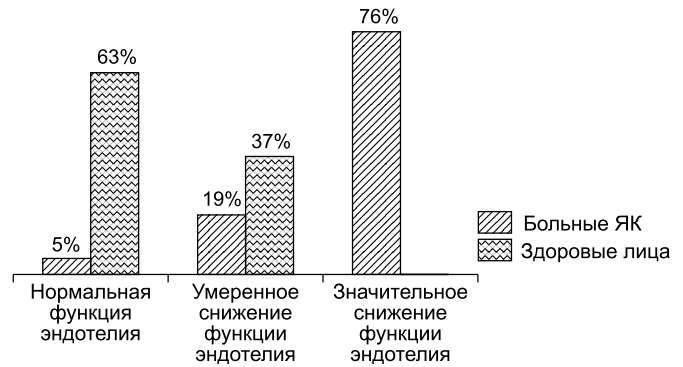
В результате корреляционного анализа выявлены достоверные позитивные взаимосвязи концентрации про- и противовоспалительных гуморальных медиаторов между собой и с тяжестью патологических изменений в СОТК (табл. 3). Обнаружена также прямая взаимосвязь между содержанием в плазме крови ЭФРС и концентрацией цитокинов, степенью тяжести ЯК, индексом клинической и эндоскопической активности и локализацией эрозивно-язвенного процесса в кишечнике (см. табл. 3). Отмечена негативная взаимосвязь между содержанием в плазме крови ЭФРС и параметром ПФЭ (p = 0,04); чем ниже ЭЗВД, тем выше уровень ЭФРС.

Таблица 3

Корреляция цитокинов, ЭФРС и параметров объемной пульсовой волны со степенью тяжести ЯК, ИКА, ИЭА и локализацией процесса в кишечнике

Показатели	rS	p
ФНОα и IL-6	0,3	0,02
IL-6 и IL-4 <sup>1</sup> , МХП-1 <sup>2</sup>	0,5 <sup>1</sup> ; 0,3 <sup>2</sup>	0,001 <sup>1</sup> ; 0,04 <sup>2</sup>
ЭФРС и ФНОα <sup>1</sup> ; IL-6 <sup>2</sup> , IL-4 <sup>3</sup> , МХП-1 <sup>4</sup>	0,34 <sup>1</sup> ; 0,3 <sup>2</sup> ; 0,53 <sup>3</sup> ; 0,3 <sup>4</sup>	0,04 <sup>1</sup> ; 0,02 <sup>2</sup> ; 0,04 <sup>3</sup> ; 0,02 <sup>4</sup>
ФНОα и степень тяжести ЯК <sup>1</sup> , ИКА <sup>2</sup> , ИЭА <sup>3</sup> , локализация процесса* <sup>4</sup>	0,3 <sup>1</sup> ; 0,4 <sup>2</sup> ; 0,31 <sup>3</sup> ; 0,3 <sup>4</sup>	0,04 <sup>1</sup> ; 0,04 <sup>2</sup> ; 0,01 <sup>3</sup> ; 0,04 <sup>4</sup>
IL-6 и степень тяжести ЯК <sup>1</sup> , ИКА <sup>2</sup> , ИЭА <sup>3</sup> , локализация процесса* <sup>4</sup>	0,3 <sup>1</sup> ; 0,32 <sup>2</sup> ; 0,45 <sup>3</sup> ; 0,3 <sup>4</sup>	0,04 <sup>1</sup> ; 0,04 <sup>2</sup> ; 0,01 <sup>3</sup> ; 0,04 <sup>4</sup>
IL-4 и степень тяжести ЯК <sup>1</sup> , ИКА <sup>2</sup> , ИЭА <sup>3</sup> , локализация процесса* <sup>4</sup>	0,4 <sup>1</sup> ; 0,31 <sup>2</sup> ; 0,3 <sup>3</sup> ; 0,32 <sup>4</sup>	0,04 <sup>1</sup> ; 0,04 <sup>2</sup> ; 0,01 <sup>3</sup> ; 0,04 <sup>4</sup>
ЭФРС степень тяжести ЯК <sup>1</sup> , ИКА <sup>2</sup> , ИЭА <sup>3</sup> , локализация процесса* <sup>4</sup>	0,39 <sup>1</sup> ; 0,37 <sup>2</sup> ; 0,45 <sup>3</sup> ; 0,4 <sup>4</sup>	0,0003 <sup>1</sup> ; 0,006 <sup>2</sup> ; 0,002 <sup>3</sup> ; 0,04 <sup>4</sup>
ЭФРС и ПФЭ	-0,5	0,04
ЭФРС и ИЖ1	0,37	0,049
ПФЭ и степень тяжести ЯК <sup>1</sup> , ИЭА <sup>2</sup>	-0,41 <sup>1</sup> ; -0,4 <sup>2</sup>	0,04 <sup>1</sup> ; 0,04 <sup>2</sup>

Примечание. rS — коэффициент корреляции Спирмена; p — достоверность корреляции связей; \* — проктит, проктосигмоидит, левосторонний колит, тотальный колит.



Структура показателя функции эндотелия у больных ЯК и у здоровых лиц.

Отрицательная корреляция отмечена между ПФЭ, степенью тяжести ЯК и локализацией воспалительного процесса в кишечнике.

Таким образом, чем больше распространенность поражения и тяжелее течение ЯК, тем выше уровень цитокинов и более выражена эндотелиальная дисфункция.

**Заключение.** В результате исследования показано, что у пациентов с ЯК четко выражены нарушения иммунного статуса в виде повышения продукции провоспалительных цитокинов: ФНОα, IL-6, МХП-1 и противовоспалительного IL-4. Это способствует деструктивному процессу в СОТК и поддержанию активации биологической реакции воспаления в стенке толстой кишки. Повышение уровня ЭФРС в сыворотке крови и снижение ЭЗВД приводит к микроциркуляторным нарушениям, усилению ишемии и повреждению эндотелия сосудов кишечника. Ассоциация нарушений гуморальных медиаторов воспаления вместе с биохимическими и функциональными маркерами дисфункции эндотелия, степенью тяжести ЯК подтверждает тесную взаимосвязь процессов иммуноопосредованной деструкции клеток и тканей и вынужденной активностью биологической реакции воспаления и последующей реакцией ангиогенеза.

Полученные данные подтверждают возможность определения содержания цитокинов ФНОα, IL-6, МХП-1 и IL-4, а также ЭФРС в сыворотке крови в качестве неинвазивных методов оценки тяжести патологического процесса в стенке толстой кишки при ЯК.

**Финансирование.** Исследование проводится в рамках государственного задания и относится к комплексной теме № 115030310053.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4—7 см. REFERENCES)

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека. 2013; (2): 42—6.
2. Рахимова О.Ю., Пайзуллаева З.К., Александров В.Б. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки. Клиническая медицина. 2010; (4): 56—60.
3. Шифрин О.С. Ремикейд — новый этап в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Consilium medicum. 2005; 7(1): 13—6.
4. Маев И.В., Григорян С.С., Гаджиева М.Г., Овчинникова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе неспецифического язвенного колита. Клиническая медицина. 2002; 80(1): 15—8.
5. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю., Сухарева Г.В., Соколова Г.Н., Трубицына И.Е. и др. Цитокины и цитокинотерапия при заболеваниях органов пищеварения. Терапевтический архив. 2004; 76(4): 69—72.

10. Бойко Т.И., Стойкевич М.В., Колбасина Е.В., Сорочан Е.В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2010; (1): 9.
11. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хроническим колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; (3): 55—7.
12. Шевченко А.В., Коненков В.И. Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF. Цитокины и воспаление. 2012; 11(4): 14—20.
13. Загородских Е.Б., Черкасов В.А., Щекотова А.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. *Фундаментальные исследования*. 2013; (9-3): 355—61.
14. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А., Кузнецова С.А. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система. *Успехи современной биологии*. 2009; 129(4): 1—12.
15. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6(4): 786—90.
16. Лебедев П.А., Калакуцкий Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические указания. Самара: Самарский государственный аэрокосмический университет; 2004.
6. Emmrsh J. Monoclonal antibodies and interleukins. *Falk Sympos. Innovative concepts in inflammatory bowel disease*. 2002; 105: 74.
7. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: what are we looking for? *Falk Sympos. Inflammatory bowel disease — from bench to bedside*. 2000; 96: 211—22.
8. Maev I.V., Grigoryan S.S., Gadzhieva M.G., Ovchinnikova N.I. The role of cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2002; 80(1): 15—8. (in Russian)
9. Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I., Il'chenko L.Yu., Sukhareva G.V., Sokolova G.N., Trubitsyna I.E. et al. Cytokines and cytokine therapy in diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76(4): 69—72. (in Russian)
10. Boyko T.I., Stoykevich M.V., Kolbasina E.V., Sorochan E.V. Status of vascular endothelial function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Suchasna gastroenterologiya* (Ukrainian). 2010; (1): 9. (in Russian)
11. Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V. Endothelial dysfunction in patients with chronic colitis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; (3): 55—7. (in Russian)
12. Shevchenko A.V., Konenkov V.I. Functional gene polymorphism VEGF. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012; 11(4): 14—20. (in Russian)
13. Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Shchekotova A.P. Markers of endothelial dysfunction and its prognostic value in acute pancreatitis with severe flow. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; (9-3): 355—61. (in Russian)
14. Kiseleva E.P., Krylov A.V., Starikova E.A., Kuznetsova S.A. Vascular endothelial growth factor and the immune system. *Uspiehi sovremennoy biologii*. 2009; 129(4): 1—12. (in Russian)
15. Nikitina V.V., Zakharova N.B. Significance of MCP-1 as a predictor of vascular disorders. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(4): 786—90. (in Russian)
16. Lebedev P.A., Kalakutskiy L.I., Vlasova S.P., Gorlov A.P. Diagnosis of Vascular Endothelial Function in Patients with Cardiovascular Diseases: Guidelines [Diagnostika funktsii sosudistogo endoteliiya u bol'nykh s serdечно-sosudistymi zabolovaniyami: metodicheskie ukazaniya]. Samara: Samarskiy gosudarstvennyy aerokosmicheskiy universitet; 2004. (in Russian)

## REFERENCES

1. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of ulcerative colitis mild and moderate flow. *Farmateka*. 2013; (2): 42—6. (in Russian)
2. Rakhimova O.Yu., Payzullaeva Z.K., Aleksandrov V.B. Neuroendocrine changes in inflammatory diseases and cancer of the colon. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; (4): 56—60. (in Russian)
3. Shifrin O.S. Remicade — a new stage in the treatment of inflammatory bowel disease. *Consilium medicum*. 2005; 7(1): 13—6. (in Russian)
4. Camoglio L., Te-Velde A.A., Figges A.J., Das P.K., Van Deventer S.J. Altered expression of IFN- $\gamma$  and interleukin-4 in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2001; 4(4): 285—90.
5. Gotteland M., Lopez M., Munoz C., Saez R., Altshiller H., Llorens P. et al. Local and systemic liberation of proinflammatory cytokines in ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci*. 2001; 44(4): 830—5.

Поступила 30.04.16

Принята к печати 15.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.441-008.64-07:616.154:577.175.44

Теряева Н.Б., Мошкин А.В.

## ГРАНИЦА РЕФЕРЕНСНОГО ДИАПАЗОНА ТТГ: МНОГОЛЕТНЯЯ ДИСКУССИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ПОСТАНАЛИТИКИ

ФБАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава Российской Федерации, 125047, Москва

Обзор посвящен проблеме верхней границы референсного интервала (РИ) ТТГ, которая обсуждается преимущественно среди эндокринологов, за пределами лабораторного сообщества. Привычные значения 0,4—4 мЕ/л объединяют, по сути дела, два диапазона: зону практически полного благополучия (0,4—2,5 мЕ/л) и зону латентной патологии и/или высокой вероятности развития клинически значимого гипотиреоза (2,5—4 мЕ/л). Предложение снизить верхнюю границу РИ вызвало в свое время много споров и в итоге не было принято, однако единодушия по этому вопросу достичь не удалось. В статье обсуждаются сведения, заставляющие медицинских специалистов настороженно относиться к значениям ТТГ в интервале 2,5—4 мЕ/л. Одновременно ставится вопрос о целесообразности использования популяционных РИ в отношении не только ТТГ, но и целого ряда других показателей лабораторной диагностики.

Ключевые слова: тиреотропный гормон; референсные интервалы; (субклинический) гипотиреоз.

Для цитирования: Теряева Н.Б., Мошкин А.В. Граница референсного диапазона ТТГ: многолетняя дискуссия и возможности современной постаналитики. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (11): 748-752. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-748-752

Для корреспонденции: Теряева Надежда Борисовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФБАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ; e-mail: nteryaeva@nsi.ru