

УДК 615.835.14.03: 616.441-02

## НОВЫЙ ПОДХОД В ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПЕРТИРЕОЗА

Абазова З.Х.

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»  
Министерства образования и науки РФ, Нальчик, e-mail: zalina.abazova@mail.ru

Выявлены изменения в иммунном статусе у больных с субклиническим гипертиреозом. Показана эффективность нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении субклинического гипертиреоза. После гипокситерапии наблюдались положительные изменения в иммунном статусе в виде увеличения количества CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-клеток, снижения уровня CD4<sup>+</sup>-клеток, нормализации иммунорегуляторного индекса. При исследовании показателей гуморального иммунитета отмечена нормализация содержания общих В-лимфоцитов и уровня сывороточных IgA, IgM, IgG, снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов и антител к рецептору тиреотропного гормона гипофиза. Все это привело к восстановлению функции щитовидной железы, проявляющемуся в нормализации содержания в крови тиреотропного гормона гипофиза. Интервальная гипоксическая тренировка может быть рекомендована в качестве монотерапии субклинического гипертиреоза с целью предотвращения манифестации заболевания в клинически выраженную форму.

**Ключевые слова:** субклинический гипертиреоз, щитовидная железа, интервальная гипоксическая тренировка, гипокситерапия

## A NEW APPROACH IN TREATMENT STRATEGY OF SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

Abazova Z.K.

FGBOU VPO «Kabardin-Balkar state university n.a. K.M. Berbekov»,  
Nalchik, e-mail: zalina.abazova@mail.ru

The changes in the immune status in patients with subclinical hyperthyroidism was identified. Efficiency of normobaric interval hypoxic training in treatment of subclinical hyperthyroidism was shown. After hypoxic therapy it was observed positive changes in immune status as increasing the number of CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>-cells, reducing CD4<sup>+</sup>-cells, normalized immunoregulatory index. In the study of humoral immunity the normalization of the content of general B-lymphocytes and serum IgA, IgM, IgG, the reduction of circulating immune complexes and antibodies to receptor of pituitary thyroid-stimulating hormone. All this has led to the recovery of thyroid function, demonstrated in the normalization of blood level of pituitary thyroid-stimulating hormone. Interval hypoxic training may be recommended as monotherapy in subclinical hyperthyroidism to prevent the manifestation of the disease in clinically significant form.

**Keywords:** subclinical hyperthyroidism, thyroid gland, interval hypoxic training, hypoxic therapy

В настоящее время манифестные формы тиреоидной дисфункции хорошо изучены и в большинстве случаев не вызывают вопросов у врачей общей практики. Однако субклинические нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) более распространены и менее изучены. Одним из таких нарушений является субклинический гипертиреоз (СГ). В большинстве случаев СГ развивается в дебюте диффузного токсического зоба (ДТЗ). Согласно современным представлениям, ДТЗ является аутоиммунным заболеванием, патогенез которого обусловлен нарушением функционального состояния иммунной системы с образованием стимулирующих аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), которые обуславливают стойкую гиперстимуляцию тиреоцитов с развитием синдрома тиреотоксикоза [4–6]. Субклинический гипертиреоз диагностируется при низком уровне тиреотропного гормона гипофиза и нормальных значениях свободного три-

йодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>) при отсутствии клинической симптоматики [5, 6].

Тактика ведения больных с субклиническими нарушениями функции ЩЖ окончательно не разработана. Вопрос о целесообразности применения тиреостатиков при субклиническом гипертиреозе остается спорным [6, 7, 12, 13]. Так как основной задачей лечащего врача является избежать прогрессии субклинического в манифестный гипертиреоз с развитием возможных осложнений при выраженной гиперфункции щитовидной железы, то особенно актуальным является поиск новых методов лечения данной патологии. Одним из таких методов может быть нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ), приводящая к мобилизации функциональных резервов организма и широко используемая в практике лечения разных заболеваний [3, 8–11, 14].

**Цель исследования:** оценка эффективности нормобарической интервальной гипокси-

ческой тренировки в лечении субклинического гипертиреоза аутоиммунного генеза.

### Материалы и методы исследования

Курс интервальной гипоксической тренировки, состоящий из 15 ежедневных одночасовых сеансов, прошли 120 человек с первичным субклиническим гипертиреозом аутоиммунного генеза. Диагноз верифицирован на основании снижения ниже нормы уровня ТТГ в крови при нормальных показателях свободных фракций гормонов  $T_3$  и  $T_4$ . Аутоиммунная природа заболевания подтверждалась на основании повышенного уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ) и рецептору ТТГ. Критерием исключения из обследования являлись нормальные титры антитиреоидных антител у пациентов с пониженным уровнем ТТГ, что позволяло с высокой долей вероятности исключить аутоиммунное происхождение субклинического гипертиреоза. Контрольную группу составили 50 человек с идентичным диагнозом, не получавших какую-либо терапию. Возраст пациентов варьировался от 18 до 53 лет.

До курса ИГТ был проведен гипоксический тест в соответствии с методиками, разработанными нами ранее [1, 2], и подобраны соответствующие режимы гипокситерапии с вдыханием гипоксических смесей, угнетающих продукцию тиреоидных гормонов, т.е. содержащих 12–10% кислорода. Гипоксическая смесь подавалась от гипоксикатора фирмы «Био-Нова-204» (Россия), конвертирующего комнатный воздух в гипоксическую смесь с регулируемым содержанием кислорода. За кратковременным вдыханием гипоксической смеси в течение 5 минут следовали интервалы дыхания обычным комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности. Каждый сеанс включал 4–5 циклов «гипоксия – атмосферный воздух». Длительность лечения составила 15 дней.

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по содержанию в плазме гормонов свободных  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ, уровень которых определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы «Bio-Rad Laboratories» (США) на приборе Stat fax 303 + фирмы «Awareness technology» (США).

Особое внимание в наших исследованиях уделено изучению иммунологических показателей, поскольку иммунологическим сдвигам принадлежит ключевая роль в патогенезе диффузного токсического зоба, а, следовательно, и первичного субклинического

гипертиреоза, так как патологически повышенное образование антител к рецептору ТТГ в ходе гуморального иммунного ответа приводит к увеличению продукции гормонов щитовидной железы и снижению, по механизму отрицательной обратной связи, уровня ТТГ [4–6]. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител против антигенов  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $D20^+$ . Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – отношение  $CD4^+/CD8^+$ . Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) выявляли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли в реакции с полиэтиленгликолем по Фальку. Титр антитиреоидных антител определяли методом ИФА. Диагностически значимым считали титр аутоантител к ТГ выше 40 МЕ/мл, к ТПО – выше 35 МЕ/мл, к рецептору ТТГ – выше 1,75 МЕ/л.

Все исследования проводились как в динамике до и после лечения, так и у лиц контрольной группы. Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программы «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0» для «Windows». При анализе достоверности динамики показателей использовали t-критерий Стьюдента для парных измерений. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее групповое значение величины,  $m$  – ошибка средней. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

После 15 сеансов курса гипокситерапии у пациентов с субклиническим гипертиреозом, проявляющимся в пониженном содержании в крови тиреотропного гормона гипофиза на фоне нормальных значений трийодтиронина и тироксина, отмечена нормализация тиреоидного гормонального статуса (табл. 1). Хотя уровни  $T_3$  и  $T_4$  до лечения у всех обследуемых укладывались в нормативный диапазон, на самом деле они приближались к верхней границе нормы (с тенденцией к тиреотоксикозу). После курса ИГТ уровни  $T_3$  и  $T_4$  приближались уже к средним показателям нормы.

Таблица 1

Динамика показателей тиреоидного гормонального статуса у больных субклиническим гипертиреозом после интервальной гипоксической тренировки и в группе контроля ( $M \pm m$ )

Показатель	Опытная группа ( $n = 120$ )		Контрольная группа ( $n = 50$ )	
	до ИГТ	после ИГТ	исходно	через 15 дней
ТТГ, мМЕ/л	$0,18 \pm 0,02$	$2,94 \pm 0,04^*$	$0,14 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$
$T_3$ , пмоль/л	$5,12 \pm 0,13$	$3,24 \pm 0,11^*$	$5,96 \pm 0,12$	$6,12 \pm 0,12$
$T_4$ , пмоль/л	$18,2 \pm 0,24$	$13,4 \pm 0,22^*$	$20,3 \pm 0,17$	$19,5 \pm 0,22$

Примечание. (\*) –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными данными.

Исследование показателей иммунного статуса при субклинической тиреоидной дисфункции выявило изменения показате-

лей клеточного и гуморального иммунитета, что подтвердило аутоиммунный генез заболевания. При этом отмечалась депрес-

сия клеточного и активация гуморального звена иммунитета. После гипокситерапии у всех пациентов наблюдались определенные положительные сдвиги иммунологических показателей (табл. 2). Выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение количества исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и CD8<sup>+</sup>-клеток, уменьшение уровня исходно повышенных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), нормализация иммуно-

регуляторного индекса. При исследовании показателей гуморального иммунитета в динамике отмечено снижение исходно повышенного количества общих В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), одновременно у большинства больных после курса ИГТ констатируется статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение уровня сывороточных IgA, IgM, IgG, кроме того, снизилось содержание циркулирующих иммунных комплексов.

**Таблица 2**

Изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных субклиническим гипертиреозом после интервальной гипоксической тренировки и в группе контроля ( $M \pm m$ )

Показатель	Опытная группа ( $n = 120$ )		Контрольная группа ( $n = 50$ )	
	до ИГТ	после ИГТ	исходно	через 15 дней
CD3 <sup>+</sup> , %	45,2 ± 1,24	64,3 ± 1,26*	43,5 ± 1,22	41,4 ± 1,37
CD4 <sup>+</sup> , %	56,2 ± 1,22	42,6 ± 1,14*	58,7 ± 1,14	56,7 ± 1,16
CD8 <sup>+</sup> , %	15,7 ± 1,18	31,4 ± 1,12*	14,4 ± 1,13	13,8 ± 1,12
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , ед.	3,58 ± 0,16	1,36 ± 0,12*	4,08 ± 0,12	4,11 ± 0,15
CD20 <sup>+</sup> , %	22,3 ± 0,14	13,2 ± 0,13*	21,2 ± 0,11	20,3 ± 0,13
IgA, г/л	4,16 ± 0,12	2,14 ± 0,11*	5,27 ± 0,14	6,35 ± 0,12
IgM, г/л	1,96 ± 0,11	1,12 ± 0,12*	1,85 ± 0,12	1,82 ± 0,15
IgG, г/л	22,14 ± 0,13	11,35 ± 0,12*	23,18 ± 0,12	20,14 ± 0,11
ЦИК, усл. ед.	72,0 ± 2,3	48,0 ± 2,7*	75,0 ± 2,5	78,0 ± 2,7
антитела к рецептору ТТГ, МЕ/л	5,82 ± 0,32	1,95 ± 0,14*	4,96 ± 0,29	5,24 ± 0,33
антитела к ТПО, МЕ/мл	136,0 ± 4,6	52,0 ± 2,3*	154,0 ± 6,2	147,0 ± 5,4
антитела к ТГ, МЕ/мл	172,0 ± 6,3	64,0 ± 2,9*	165,0 ± 5,7	159,0 ± 4,8

Примечание. (\*) –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными данными.

Следует отметить, что уровень сывороточных IgG у больных субклиническим гипертиреозом после ИГТ снизился в 2 раза и, учитывая, что антитела к рецептору тиреотропного гормона гипофиза в основном являются иммуноглобулинами именно этого класса, становится очевидной эффективность проводимого лечения, так как в патогенезе гипертиреоза главным является стимулирующий эффект антител к рецептору ТТГ на функцию щитовидной железы. Значительно снизилась после гипокситерапии и концентрация антитиреоидных антител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе и рецептору ТТГ, повышенный титр которых является следствием иммунологических нарушений и приводит к тиреоидной дисфункции (см. табл. 2).

Полученные данные говорят о том, что лечебное действие нормобарической гипоксии реализуется не только через усиление компенсаторных механизмов, обеспечивающих доставку кислорода в ткани, но и через торможение гуморальных иммунных реакций и стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета, т.е. через оптимальное

перераспределение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с аутоиммунной тиреоидной дисфункцией субклинического течения, что в конечном итоге усиливает эффективность проводимого лечения. Поскольку в настоящее время какие-либо медикаментозные методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе при субклиническом гипертиреозе с доказанной эффективностью отсутствуют, то наиболее ценной находкой оказалось иммуномодулирующее действие курса ИГТ.

Результаты исследования больных контрольной группы на протяжении этого времени не выявили никаких статистически значимых изменений ни в гормональном фоне, ни в иммунном статусе (см. табл. 1, 2). Проспективные наблюдения за больными, проведенные спустя 6 месяцев после окончания лечения, подтвердили стойкий терапевтический эффект курса интервальной гипоксической тренировки. Ни в одном случае каких-либо осложнений от проводимой терапии или ухудшения состояния больных отмечено не было.

### Заключение

Выявленные изменения иммунологических показателей у больных с субклиническим гипертиреозом говорят о том, что нарушения иммунного гомеостаза формируются уже на ранних, доклинических этапах заболевания. Применение гипокситерапии в коррекции субклинического гипертиреоза оказывает иммуномодулирующий эффект с восстановлением гормонального фона. Особенно привлекает внимание повышение количества CD8<sup>+</sup>-клеток после ИГТ, так как именно их дефицит в конечном итоге ведет к патологически усиленной антителопродукции. Падение же уровня тиреостимулирующих антител (особенно иммуноглобулинов класса G) приводит к ослаблению аутоиммунных процессов, происходящих в организме и ослаблению степени выраженности гипертиреоза. Таким образом, становится очевидной эффективность проводимого лечения, так как в патогенезе субклинического гипертиреоза главным является стимулирующий эффект антител к рецептору ТТГ на функцию щитовидной железы.

Полученные результаты показывают целесообразность и перспективность использования адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки в патогенетическом лечении больных с субклиническим гипертиреозом в качестве монотерапии с целью предотвращения манифестации заболевания в клинически выраженную форму.

### Список литературы

1. Абазова З.Х. Взаимовлияние состояния функциональной системы дыхания и функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. 9, № 4. – С. 66–68.
2. Абазова З.Х. Об изменении продукции гормонов щитовидной железы при гипоксии у здоровых и больных первичным гипотиреозом // Доклады Адыгской (Черкесской) международной академии наук. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 115–118.
3. Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю. Коррекция неврологических нарушений при аутоиммунном тиреоидите у детей и подростков методом гипокситерапии // Вестник РУДН. Серия медицина. – 2007. – № 6. – С. 411–414.
4. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6–13.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
6. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
7. Бузиашвили И.И., Фадеев В.В., Мельниченко И.И. Лечение токсического зоба // Врач. – 2005. – № 3. – С. 32–35.
8. Воробьев Г.Ф., Энгельгардт Г.Н. Нормо- и гипобарическая гипокситерапия при хронических заболеваниях // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2004. – № 6. – С. 9–13.
9. Гипокситерапия в комплексном лечении аутоиммунных тиреопатий / З.Х. Абазова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2006. – № 3. – С. 11–13.
10. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
11. Основные вехи развития науки о гипоксии / А.З. Колчинская [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 2. – С. 52–54.
12. Петунина Н.А. Подходы к лечению функциональных нарушений щитовидной железы // Качество жизни. Медицина. – 2006. – Т. 14, № 3. – С. 22–33.
13. Петунина Н.А. Факторы прогноза консервативной терапии диффузного токсического зоба // Врач. – 2005. – № 3. – С. 62–63.
14. Стрелков Р.Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипоксической стимуляции (гипокситерапии) в медицинской практике // Вопросы курортологии. – 1997. – № 6. – С. 37–40.

### References

1. Abazova Z. Kh. Vzaimovliyeniye sostoyaniya funktsionalnoy sistemy dykhaniya i funktsii gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoy sistemy, Vestnik novykh meditsynskikh tekhnologiy, 2002, Vol. 9, no. 4, pp. 66–68.
2. Abazova Z.Kh. Ob izmenenii produktsii gormonov schitovidnoy zhelezy pri gipoksii u zdorovykh i bolnykh pervichnym gipotireozom, Doklady Aдыгской (Cherkesskoy) mezhdunarodnoy akademii nauk, 2000, Vol. 5, no. 1, pp. 115–118.
3. Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu. Korrektsiya nevrologicheskikh narusheniy pri autoimmunom tireoidite u detey i podrostkov metodom gipoksiterapii, Vestnik RUDN, Seriya meditsina, 2007, no. 6, pp. 411–414.
4. Autoimmunnye zabolevaniya schitovidnoy zhelezy: sostoyanie problem, I.I. Dedov [i dr.], Problemy endokrinologii, 2002, no. 2, pp. 6–13.
5. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamentalnaya i klinicheskaya tireoidologiya, M.: Meditsina, 2007, 816 p.
6. Braverman L.I. Bolezni schitovidnoy zhelezy, M.: Meditsina, 2000, 432 p.
7. Buziashvili I.I., Fadeev V.V., Melnichenko I.I. Lechenie toksicheskogo zoba, Vrach, 2005, no. 3, pp. 32–35.
8. Vorobev G.F., Engelgardt G.N. Normo- i gipobaricheskaya gipoksiterapiya pri khronicheskikh zabolevaniyakh, Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsia, 2004, no. 6, pp. 9–13.
9. Gipoksiterapiya v kompleksnom lechenii autoimmunnykh tireopatii, Z.Kh. Abazova [i dr.], Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkultury, 2006, no. 3, pp. 11–13.
10. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. Normobaricheskaya intervalnaya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte, Rukovodstvo dlya vrachey, M.: Meditsina, 2003, 408 p.
11. Osnovnye vekhi razvitiya nauki o gipoksii A.Z. Kolchinskaya [i dr.], Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny, 2002, no. 2, pp. 52–54.
12. Petunina N.A. Podkhody k lecheniyu funktsionalnykh narusheniy schitovidnoy zhelezy Kachestvo zhizni. Meditsina, 2006, Vol. 9, no. 3, pp. 22–33.
13. Petunina N.A. Faktory prognoza konservativnoy terapii diffuznogo toksicheskogo zoba, Vrach, 2005, no. 3, pp. 62–63.
14. Strelkov R.B. Perspektivy primeneniya metoda preryvistoy normbaricheskoy gipoksicheskoy stimulyatsii (gipoksiterapii) v meditsinskoy praktike, Voprosy kurortologii, 1997, no. 6, pp. 37–40.

### Рецензенты:

Хацуков Б.Х., д.м.н., профессор, заведующий лечебным отделом Базового республиканского детского социально-реабилитационного центра «Радуга», г. Нальчик;

Борукаева И.Х., д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Кабардино-Балкарского государственного университета, г. Нальчик;

Родионова Т.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 08.02.2013.