

УДК 616.441-002-021.3-097-055.2+615.835.3

ИГНАТЕНКО Г. А.¹, МАЙЛЯН Э. А.¹, ИГНАТЕНКО Т. С.¹, КАПАНАДЗЕ Г. Д.²

¹ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

² ИНСТИТУТ НЕОТЛОЖНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ИМ. В. К. ГУСАКА, Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

РЕФЕРАТ. Цель исследования – оценить влияние гипокситерапии на показатели антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в динамике лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом.

Материалы и методы. Всего обследовано 136 лиц женского пола в возрасте 31–47 лет с впервые выявленным аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом в динамике лечения в течение 12 месяцев. 68 пациентов кроме препарата левотироксина натрия получали сеансы гипокситерапии (по 10 дней каждые 3 месяца). Остальные женщины (n = 68), которым была назначена только гормональная заместительная терапия, составили группу сравнения. В динамике лечения у больных двух групп оценивали сывороточные концентрации антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Результаты. Сравнительный анализ результатов обследования двух групп больных в динамике лечения, принимавших либо только препарат левотироксина натрия, либо получавших гормонозаместительную терапию с сеансами гипокситерапии, показал преимущество комплексной терапии. Монотерапия левотироксином натрия сочетается с ростом (p < 0,001) содержания в сыворотке крови антител к тиреопероксидазе – от 219,7 (179,7 – 304,4) Ед/мл до значений 283,0 (244,8 – 357,0) Ед/мл. Сочетание же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливает к концу лечения тенденцию к снижению концентраций аутоантител от 225,6 (186,5 – 289,4) Ед/мл до 215,2 (143,9 – 307,2) Ед/мл (p = 0,091). Поэтому к концу лечения пациенты, принимавшие только гормональную заместительную терапию, имели более высокие значения антител к тиреопероксидазе, чем больные, которым назначалась комплексное лечение – 283,0 (244,8 – 357,0) Ед/мл против 215,2 (143,9 – 307,2) Ед/мл (p < 0,05).

Выводы. Полученные результаты целесообразно учитывать при проведении лечения женщин с впервые выявленным аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. Наряду с заместительной терапией препаратом левотироксина натрия вышеуказанным пациентам целесообразно назначать курсы гипоксической терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, аутоантитела, гипокситерапия.

Хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, морфологическим проявлением которого является лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы (ЩЖ). Ключевую роль в патогенезе АИТ играет клеточно- и антитело-опосредованные реакции иммунной системы на тиреоидные антигены [2, 5, 9]. Заболевание впервые было описано японским врачом Хакару Хашимото

то более века назад [15]. В настоящее время тиреоидит Хашимото считается наиболее частым как среди аутоиммунных, так и среди эндокринных заболеваний [10, 12, 17] и характеризуется диффузной инфильтрацией ЩЖ лимфоцитами и наличием тироидных аутоантител, таких как антитела к тироидной пероксидазе (анти-ТПО) и антитела против тиреоглобулина (анти-ТГ) [16, 21].

АИТ является наиболее частой причиной возникновения первичного гипоти-

реоза, обуславливая 70–80 % всех его случаев [3, 11, 16]. В то же время наличие аутоиммунного процесса, направленного против ткани ЩЖ, не всегда сопровождается клиническими проявлениями гипотиреоза. Наличие диагностических уровней антител к структурам ЩЖ выявляется более чем у 95 % пациентов с явным гипотиреозом и около 50 % пациентов с субклиническим гипотиреозом [18]. В то же время бессимптомное носительство антител к тиреопероксидазе может достигать 10–20 % [19] и даже 30 % [4] и зависит от пола, возраста и этнической принадлежности.

К настоящему времени выполнено ряд исследований, посвященных изучению роли гипокситерапии в лечении ряда заболеваний и показавших благоприятное влияние метода терапии на течение различных патологических процессов [6–8]. При этом, влияние интервальной гипоксической терапии (ИГТ) на интенсивность образования аутоиммунных антител при аутоиммунном тиреоидите изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние ИГТ на показатели антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в динамике лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом.

Материалы и методы

Всего при выполнении работы было обследовано 136 лиц женщин с АИТ и гипотиреозом, а также 63 условно здоровых женщины аналогичного возраста, составивших контрольную группу. Исследование

проводили в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Все участники исследования дали письменное добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: женский пол, репродуктивный период, впервые выявленный АИТ с гипотиреозом. Критерии исключения: подтвержденная ранее аутоиммунная, эндокринная патология, метаболические расстройства; хронические заболевания почек и печени; онкологические, гематологические и психические заболевания; хронические воспалительные заболевания (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.); хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Перед выполнением исследования пациентам с АИТ и гипотиреозом в течение 6 месяцев проводили индивидуальный подбор дозы препарата левотироксина натрия для достижения целевых уровней тиреотропного гормона в пределах от 0,23 до 3,40 мМЕ/л. После подготовительного этапа и второго комплексного обследования больные были распределены в 2 равноценные группы (табл. 1). Первая группа (основная группа I, n = 68) продолжала получать стандартную гормональную заместительную терапию препаратом левотироксина натрия еще в течение 12 месяцев. 68 пациенткам второй группы (основная группа II) в дополнение к аналогичному 12-месячному курсу лечения левотироксином натрия была назначена ИГТ.

Таблица 1. Показатели возраста, аутоантител к антигенам ЩЖ и дозы левотироксина натрия у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом после 6-месячного курса заместительной терапии (Me, Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 63)	Основная группа I (n = 68)	Основная группа II (n = 68)
Возраст, лет	39,0 (36,5 – 42,0)	38,0 (35,0 – 42,0)	40,0 (36,8 – 42,0)
Анти-ТПО, Ед/мл	14,8 (10,6 – 19,4)	219,7 * (179,7 – 304,4)	225,6 * (186,5 – 289,4)
Анти-ТГ, МЕ/мл	23,1 (16,4 – 29,5)	47,4 * (24,1 – 56,0)	42,1 * (22,1 – 55,5)

Примечания:

1. контрольная группа – условно здоровые женщины;
2. основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым назначали в течение 12 месяцев только прием левотироксина натрия;
3. основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, которым рекомендовали в течение 12 месяцев прием левотироксина натрия и гипокситерапию;
4. * – $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

Процедуру ИГТ назначали пациентам каждые 3 месяца по 10 дней и осуществляли при помощи установки для гипокситерапии четырехместной с индивидуальным заданием и индикацией программ дыхания «БИО-НОВА-204». Лечебные сеансы интервальной гипоксической терапии проводили в циклично-фракционированном режиме. Оптимальный режим гипоксической стимуляции базировался на формуле 5–5–5: продолжительность гипоксической экспозиции 5 минут, пауза нормобарической респирации – 5 минут, количество повторных серий в одном сеансе 5 раз.

Наблюдение больных включало коррекцию назначенной дозы препарата левотироксина натрия.

По истечении 12-месячного срока под наблюдением осталось 109 пациенток: 51 женщина из основной группы I, а 58 – из основной группы II. Всем им были выполнены повторные исследования. Группу сравнения составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста.

Женщинам двух выделенных групп как до, так и после 12-месячного курса терапии в сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, определяли содержание анти-ТПО и анти-ТГ. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы производства «Алкор Био» (РФ).

При математической обработке полученных данных рассчитывали значения медианы (Me) и первого-третьего квартилей (Q1–Q3). При множественных сравнениях (для трех групп) использовали ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерия Данна. Сравнение двух связанных выборок (до лечения и через 12 месяцев терапии) проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Обследование женщин с АИТ и гипотиреозом перед 12-месячным курсом терапии (табл. 1) показало, что пациенты опытных групп I и II характеризовались по сравнению со здоровыми женщинами одинаково повышенными концентрациями аутоантител к антигенам ЩЖ ($p < 0,01$). Хотя между собой основные группы I и II по вышеуказанным аутоиммунным маркерам существенно не отличались ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в динамике лечения концентрация анти-ТГ не претерпевала существенных изменений и оставалась одинаково повышенной ($p < 0,01$) как в основной группе I, так и в основной группе II (табл. 2).

Вместе с этим были зарегистрированы изменения сывороточного содержания анти-ТПО (рис.). Исходно повышенные ($p < 0,01$) в обеих основных группах концентрации аутоантител и после 12-месячного лечения оставались на уровне, существенно превышающем показатель здоровых лиц ($p < 0,01$). Следует отметить, что изолированный прием только препарата левотироксина натрия сопровождался дальнейшим ростом сывороточного содержания анти-ТПО – от 219,7 (179,7 – 304,4) Ед/мл до значений 283,0 (244,8 – 357,0) Ед/мл ($p < 0,001$). В группе же больных, которые дополнительно к гормонозаместительной терапии получали сеансы ИГТ, изменений уровней анти-ТПО установлено не было – до лечения 225,6 (186,5 – 289,4) Ед/мл, после – 215,2 (143,9 – 307,2) Ед/мл ($p = 0,091$). Поэтому к концу наблюдения пациенты основной группы I имели более высокие значения анти-ТПО, чем больные, составившие основную группу II – 283,0 (244,8 – 357,0) Ед/мл против 215,2 (143,9 – 307,2) Ед/мл ($p < 0,05$).

Таблица 2. Основные маркеры ЩЖ у женщин с АИТ и гипотиреозом после 12-месячного курса препаратом левотироксина натрия и гипокситерапии (Me, Q1–Q3)

Показатель	Сроки обследования	Основная группа I (n = 51)	Основная группа II (n = 58)	Контрольная группа (n = 63)
Анти-ТГ, МЕ/мл	до	47,4 * (24,1 – 56,0)	42,1 * (22,1 – 55,5)	23,1 (16,4 – 29,5)
	после	48,6 * (32,9 – 61,8)	43,0 * (30,7 – 51,1)	

Примечания: см. табл. 1.

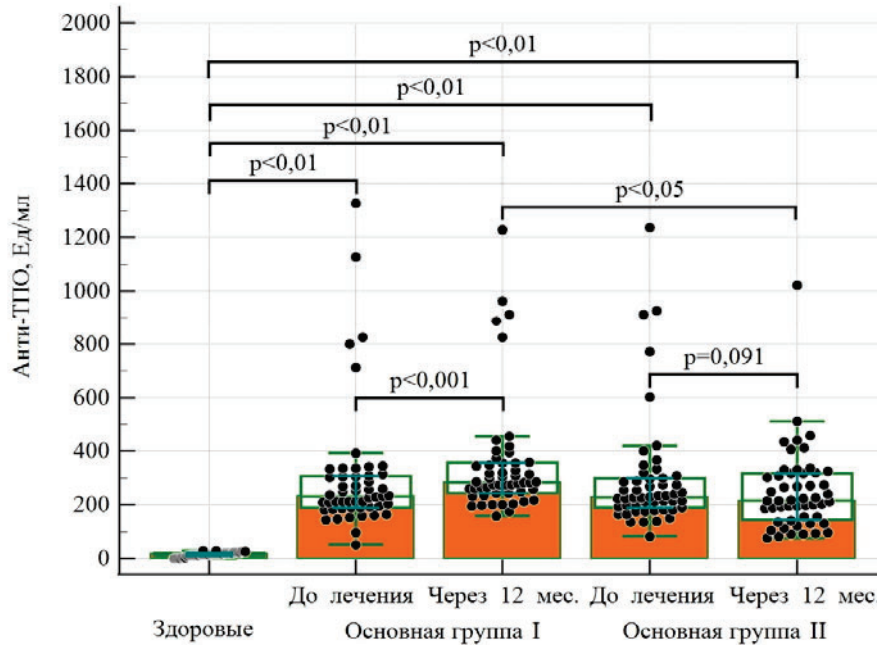


Рис. Динамика концентраций анти-ТПО в сыворотке крови у женщин с АИТ и гипотиреозом при использовании гипокситерапии

Примечания:

1. здоровые – условно здоровые женщины (n = 63);
2. основная группа I – женщины с АИТ и гипотиреозом, которые в течение 12 месяцев получали левотироксин натрия (до лечения n = 68, после лечения n = 51);
3. основная группа II – женщины с АИТ и гипотиреозом, терапия которых в течение 12 месяцев наряду с левотироксином натрия включала гипокситерапию (до лечения n = 68, после лечения n = 58).

Зарегистрированное нами повышение сывороточных уровней анти-ТПО у женщин с АИТ при проведении заместительной гормональной терапии является результатом клеточной аутоиммунной агрессии против ткани ЩЖ. Анти-ТПО и анти-ТГ относятся к поликлональным антителам и предположительно нарабатываются как вторичная реакция на разрушение тиреоцитов, способствуя развитию и хронизации АИТ [13, 14]. Установленная нами тенденция к снижению содержания анти-ТПО на фоне гипокситерапии ($p = 0,091$) подтверждается немногочисленными исследованиями. В частности, в результате курсов ИГТ на фоне гормонотерапии 105 детей и подростков 6–16 лет с АИТ и гипотиреозом сывороточная концентрация анти-ТПО снизилась на 52 % и анти-ТГ – на 34 % [1].

Выводы и практические рекомендации

Сравнительный анализ результатов обследования двух групп женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике 12-месячного ле-

чения, либо принимавших препарат левотироксина натрия, либо получавших гормонозаместительную терапию с сеансами гипокситерапии, показал преимущество комплексной терапии. Монотерапия левотироксином натрия сочетается с ростом содержания в сыворотке крови аутоантител анти-ТПО ($p < 0,001$). Сочетание же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливает к концу лечения тенденцию ($p = 0,091$) к снижению концентраций анти-ТПО. Полученные результаты целесообразно учитывать при проведении лечения женщин с впервые выявленным аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. Наряду с заместительной терапией препаратом левотироксина натрия вышеуказанным пациентам целесообразно назначать курсы гипоксической терапии.

Список литературы

1. Абазова, З.Х. Гипокситерапия в коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите / З.Х. Абазова, И.Х. Бору-

- каева // *Медицинский академический журнал*. – 2019. – Т. 19, № 15. – С. 49–51.
2. Абазова, З.Х. Гипокситерапия в коррекции субклинической тиреоидной дисфункции аутоиммунного генеза / З.Х. Абазова // *Валеология*. – 2013. – № 1. – С. 44–48.
3. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления / С.С. Корытко [и др.] // *Медицинские новости*. – 2013. – № 3. – С. 42–48.
4. Дедов, И.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состоящие проблемы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, С.С. Антонова // *Проблемы эндокринологии*. – 2002. – № 2. – С. 6–13.
5. Дедов, И.И. Клиническая эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: Медицина, 2007. – С. 53–68.
6. Динамика клинико-лабораторных проявлений тиреоидного синдрома у гипертензивных больных первичным гипотиреозом на фоне лечения / Г.А. Игнатенко [и др.] // *Университетская клиника*. – 2020. – № 2 (35). – С. 25–32.
7. Игнатенко, Г.А. Качество жизни у гипертензивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Н.Ю. Паниева // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 185–188.
8. Игнатенко, Г.А. Применение прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении гипертензивного синдрома у больных хроническим гломерулонефритом / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин // *Нефрология*. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 87–91.
9. Трошина, Е.А. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы / Е.А. Трошина, Е.С. Сеньюшкина // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 458–465.
10. *Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review* / S.H. Golden [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – P. 1853–1878.
11. Colin, M.D. *Chronic autoimmune thyroiditis* / M.D. Colin, H.D. Gilbert // *New. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 335. – P. 99–107.
12. *Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States* / D.L. Jacobson [et al.] // *Clinical Immunology & Immunopathology*. – 1997. – Vol. 84. – P. 223–243.
13. Esfandiari, N.H. *Biochemical Testing in Thyroid Disorders* / N.H. Esfandiari, M. Papaleontiou // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 631–648.
14. Fröhlich, E. *Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases* / E. Fröhlich, R. Wahl // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 521.
15. *Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins Hospital surgical pathology records* / P. Caturegli [et al.] // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23. – P. 142–150.
16. Malaty, W. *Primary hypothyroidism* [Electronic Resource] / W. Malaty. – 2017. – Режим доступа: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf>. Accessed 4 Jan 2017.
17. McLeod, D.S. *The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity* / D.S. McLeod, D.S. Cooper // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 42. – P. 252–265.
18. *Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis* / T.H. Collet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 99. – P. 3353–3362.
19. *Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency* / I.B. Pedersen [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2003. – Vol. 58. – P. 36–42.
20. *Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism* / A. Carlé [et al.] // *Autoimmunity*. – 2006. – Vol. 39, № 6. – P. 497–503.
21. Tomer, Y. *Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics* / Y. Tomer // *Annu. Rev. Pathol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 147–156.
22. Vanderpump, M.P. *The epidemiology of thyroid disease* / M.P. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2011. – Vol. 99. – P. 39–51.

Ignatenko G. A.¹, Maylyan E. A.¹, Ignatenko T. S.¹, Kapanadze G. D.²

¹STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
«M.GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

²INSTITUTE OF EMERGENCY AND RECONSTRUCTIVE SURGERY
NAMED AFTER V.K. GUSAK, Donetsk, DPR

THE INFLUENCE OF HYPOXITHERAPY ON THE CONTENT OF AUTOANTIBODIES TO THYROID ANTIGENS IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

SUMMARY. Objective – to evaluate the effect of hypoxic therapy on the indices of antibodies to thyroperoxidase and thyroglobulin in the dynamics of treatment of women with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism.

Materials and methods. A total of 136 females aged 31–47 years with newly diagnosed autoimmune thyroiditis and hypothyroidism were examined in the course of treatment for 12 months. In

addition to levothyroxine sodium, 68 patients received hypoxic therapy sessions (for 10 days every 3 months). The remaining women ($n = 68$), who were prescribed only hormone replacement therapy, made up the comparison group. In the dynamics of treatment in patients of two groups, serum concentrations of antibodies to thyroperoxidase and thyroglobulin were evaluated.

Results. Comparative analysis of the results of examination of two groups of patients in the dynamics of treatment, who took either only the drug levothyroxine sodium, or who received hormone replacement therapy with hypoxic therapy sessions, showed the advantage of complex therapy. Monotherapy with levothyroxine sodium is combined with an increase ($p < 0.001$) in the content of antibodies to thyroperoxidase in blood serum – from 219.7 (179.7 – 304.4) U/ml to values of 283.0 (244.8 – 357.0) U/ml. The combination of sodium levothyroxine with hypoxic therapy causes a tendency towards a decrease in autoantibody concentrations by the end of treatment – before treatment 225.6 (186.5 – 289.4) U/ml, after – 215.2 (143.9 – 307.2) U/ml ($p = 0.091$). Therefore, by the end of treatment, patients who took only hormone replacement therapy had higher values of antibodies to thyroperoxidase than patients who were prescribed complex treatment – 283.0 (244.8 – 357.0) U/ml versus 215.2 (143.9 – 307.2) U/ml ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results should be taken into account when treating women with newly diagnosed autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. Along with replacement therapy with levothyroxine sodium, the above-mentioned patients should be prescribed courses of hypoxic therapy.

Key words: autoimmune thyroiditis, autoantibodies, hypoxic therapy.