

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

КАПАНАДЗЕ ГАЛИНА ДМИТРИЕВНА

УДК 616.441-002+616.441-008.64]-092-055.2+615.835.14

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ГИПОКСИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ
ТИРЕОИДИТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Майлян Эдуард Апетнакович, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

доктор медицинских наук, доцент
Игнатенко Татьяна Степановна, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Официальные оппоненты: **Борукаева Ирина Хасанбиевна**, доктор медицинских наук (14.03.03), доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии

Мухин Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, заведующий кафедрой внутренних болезней №4

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики, г. Луганск

Защита состоится 04 марта 2022 года в 12:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан _____ декабря 2021 года

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой иммуноопосредованное хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), в основе которого лежит развитие аутоиммунного ответа на антигены вышеуказанного эндокринного органа. Аутоиммунные реакции обуславливают гибель клеток ЩЖ и развитие прогрессирующего фиброза ткани эндокринного органа с формированием стойкого гипотиреоза (Болдырева Ю.В. и соавт., 2019). Центральную роль в патофизиологии АИТ играет образование антитиреоидных антител и цитотоксических Т лимфоцитов, специфичных к антигенам клеток щитовидной железы (Mincer D.L. et al., 2021).

Считается, что в настоящее время АИТ страдает от 3 до 10% населения планеты. Данное заболевание обуславливает развитие 70–80% всех случаев первичного гипотиреоза (Colin M.D. et al., 2016; Коротко С.С. и соавт., 2013; Петунина Н.А. и соавт., 2017). Частота регистрации АИТ среди взрослых в различных странах колеблется от 6 до 11 % (Colin M.D. et al., 2016; Коротко С.С. и соавт., 2013; Грязнова М.А. и соавт., 2017). В Российской Федерации заболеваемость АИТ составляет 3-4 % населения. При этом до 30% населения характеризуется бессимптомным носительством антител к тиреопероксидазе – анти-ТПО, наличие которых может быть предиктором развития заболевания ЩЖ в последующем (Дедов И.И. и соавт., 2002). АИТ чаще страдают лица женского пола. При этом большинству женщин диагноз ставится в возрасте от 30 до 50 лет (Mincer D.L. et al., 2021; Свиридова М.А. и соавт., 2017).

Терапия синдрома гипотиреоза, в том числе при АИТ, основана на замещении функции ЩЖ с помощью препаратов тиреоидных гормонов. Целью терапии является восстановление эутиреоидного состояния, которое может быть достигнуто пероральным приемом синтетического тироксина (Т4, левотироксин) (Chaplin A.A., 2020). В то же время, нормализация гормонального фона с помощью заместительной терапии с сопутствующей коррекцией иммунных, неврологических нарушений при АИТ с гипотиреозом не всегда является достаточной для нормализации состояния пациентов. Более того, стандартные схемы лечения больных с АИТ не препятствуют прогрессированию заболевания. Поэтому существует объективная необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику инновационных методов лечения указанной патологии.

Одним из методов немедикаментозного лечения является интервальная гипоксическая терапия (ИГТ) – лечение кислородной недостаточностью, которое хорошо зарекомендовало себя при хронических обструктивных заболеваниях легких, сердечно-сосудистой патологии, анемии, гинекологических заболеваниях и т.д. (Братик А.В. и соавт., 2013; Карамова И.М. и соавт., 2018; Борукаева И.Х. и соавт., 2019).

При этом данные об эффективности использования ИГТ при заболеваниях ЩЖ, в частности при АИТ с гипотиреозом, единичны и требуют дальнейшего изучения. Отсутствуют также данные об особенностях динамики

показателей цитокинового профиля в процессе лечения АИТ с гипотиреозом с использованием ИГТ.

В связи с вышеизложенным, актуальность исследования влияния ИГТ на патогенетические механизмы АИТ и гипотиреоза, отражающие эндокринные и иммунологические показатели, а также эффективность лечения, является очевидной.

Степень разработанности темы. Публикации, посвященные изучению распространенности АИТ немногочисленны по причине того, что отдельно АИТ зарубежными исследователями рассматривается относительно редко. Чаще приводятся эпидемиологические данные уже его последствия – гипотиреоза. Тем не менее, накопленные на сегодня данные демонстрируют широкую распространенность АИТ в различных регионах мира среди населения в целом и женщин в частности. Вместе с тем, анализ выводов различных исследований показывает широкие колебания полученных результатов о частоте регистрации изучаемой патологии, а актуальные данные о заболеваемости АИТ, в том числе с гипотиреозом, среди женщин Донецкого региона в доступных источниках отсутствуют. Необходимо отметить также и отсутствие региональных данных о частоте носительства антитиреоидных антител среди женщин, в том числе в зависимости от возраста.

Несмотря на достаточно глубокое понимание патогенеза АИТ, данные об особенностях продукции про- и противовоспалительных цитокинов, синтеза факторов гуморального иммунитета у женщин с АИТ и гипотиреозом представлены единичными работами. Кроме того, наблюдаются противоречивые результаты изучения уровней таких ключевых иммунных факторов, как ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, IgM. Имеются лишь единичные исследования по изучению взаимосвязей между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, от которых зависит сила и характер иммунного и воспалительного ответа, и эндокринными маркерами, результаты их также носят противоречивый характер.

Имеются научные публикации, в которых отражается влияние заместительной терапии гипотиреоза при АИТ на отдельные факторы иммунного ответа, синтез тиреоидных аутоантител, продукцию гормонов ЩЖ. Но при этом отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке вышеуказанных показателей в динамике лечения женщин с АИТ и гипотиреозом.

Практически не освещена тема использования в лечении АИТ и гипотиреоза интервальной гипоксической тренировки. В единичных работах, исследовавших частично данную проблему, отсутствуют сведения о влиянии ИГТ на цитокиновый профиль пациентов. Не изучены патогенетические механизмы в комплексе (эндокринные и иммунологические показатели) эффекта ИГТ на фоне гормональной заместительной терапии.

Понимание мультифакторной природы АИТ и гипотиреоза диктует необходимость использования комплексного подхода для оценки этиопатогенеза заболевания. Именно комплексное исследование роли взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга эндокринных, иммунных

факторов, других особенностей женщин даст возможность более полно охарактеризовать причины и детализировать механизмы патогенеза заболевания, разработать научно-обоснованные эффективные методы лечения патологии, дополняющие заместительную гормонотерапию.

Все вышеизложенное свидетельствует о важной научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексного изучения различных этиопатогенетических факторов (эндокринных и иммунных) при АИТ с гипотиреозом и оценку эффективности интервальной гипоксической тренировки в лечении данных пациентов. Результаты комплексного исследования позволят получить новые сведения о патогенезе заболевания, разработать алгоритм ведения пациентов, использование которого в практическом здравоохранении даст возможность увеличить эффективность лечения женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом путем использования метода ИГТ.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа являлась фрагментом научно-исследовательской работы «Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении монозологической и мультизологической терапевтической патологии» (срок выполнения 2016-2019 гг., номер государственной регистрации УН 16.02.13), в которой соискатель являлся исполнителем.

Цель исследования: определить механизмы влияния гипокситерапии на патогенез аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у женщин и обосновать ее использование для повышения эффективности лечения.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Установить распространенность аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза в Донецком регионе.
2. Изучить у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом уровни тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов.
3. Определить корреляционные связи между уровнями тиреоидных гормонов, аутоантител к антигенам ЩЖ и цитокинами у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом
4. Исследовать динамику тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом при проведении заместительной гормонотерапии.
5. Определить эффекты гипокситерапии при использовании ее в комплексе с заместительной гормонотерапией на показатели тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом, оценить ее патогенетическую эффективность.

Объект исследования: влияние гипокситерапии на патогенез аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у женщин.

Предмет исследования: эндокринные, иммунологические показатели и эффективность лечения.

Научная новизна исследования. Впервые в Донецком регионе изучена распространенность АИТ и гипотиреоза среди женщин различных возрастных групп. Впервые описана и частота обнаружения аутоантител к тиреоидным антигенам у женщин Донбасса, в том числе в зависимости от их возраста.

Впервые проведено комплексное обследование женщин с АИТ и гипотиреозом с определением эндокринных и иммунных показателей. Впервые установлен комплекс нарушений в иммунном статусе у женщин с АИТ и гипотиреозом (увеличение концентраций общего IgG, ИЛ-1 β , ИЛ-6, RANKL, снижение значений индекса OPG/RANKL). Впервые показаны взаимосвязи между показателями аутоиммунного поражения щитовидной железы и иммунными факторами у женщин с АИТ и гипотиреозом.

Впервые выполнена сравнительная оценка динамики эндокринных и иммунных показателей у женщин с АИТ и гипотиреозом в процессе заместительной гормонотерапии с и без сеансов гипокситерапии. Впервые изучены патогенетические механизмы (изменение гормональных и иммунных показателей факторов) лечебного эффекта гипокситерапии у женщин с АИТ.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – патогенетическое обоснование использования метода гипокситерапии в комплексном лечении женщин с АИТ и гипотиреозом.

Сделанные в работе выводы свидетельствуют об актуальности и широкой распространенности АИТ и гипотиреоза среди женского населения Донецкого региона, особенно для женщин старше 30 лет.

Полученные результаты существенно расширяют наши знания о патогенезе аутоиммунного поражения щитовидной железы, об эффектах заместительной гормональной терапии как самостоятельного подхода в лечении заболевания, так и в комплексе с сеансами гипокситерапии, на патогенетические механизмы АИТ с гипотиреозом. Кроме того, сделанные выводы обосновывают целесообразность использования в клинической практике курсов интервальной гипоксической тренировки при лечении женщин с АИТ и гипотиреозом. Применение ИГТ позволяет стабилизировать патологический процесс, добиваться уменьшения как уровней аутоантител к тиреопероксидазе, так и выраженности системного воспаления. Полученные эффекты гипокситерапии при использовании ее в комплексном лечении аутоиммунного поражения щитовидной железы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью совершенствования метода интервальной гипоксической тренировки в лечении АИТ (использование индивидуального подхода, испытание различных схем гипокситерапии и т.д.).

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научными руководителями сформулировал идею работы. Самостоятельно провел информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и

необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, сделаны назначения на исследования и лечение, выполнено клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения.

Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат.

Автор готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Методология и методы исследования. При проведении исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин признаков поражения ЩЖ, гипотиреоза и наблюдения за ними в процессе лечения; лабораторно-диагностические – для изучения эндокринных и иммунных показателей; статистические – для обработки полученных результатов.

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала три этапа. На первом этапе была изучена распространенность АИТ, для чего было выполнено обследование 238 лиц женского пола, отобранном случайным образом.

На втором этапе исследования было проведено комплексное обследование 147 женщин с АИТ и гипотиреозом как до инициации лечения, так и спустя 6 месяцев гормональной заместительной терапии, что позволило оценить особенности эндокринного и иммунного статуса у женщин с АИТ и гипотиреозом, в том числе в динамике лечения.

На третьем этапе исследования была выполнена оценка патогенетической эффективности использования метода ИГТ в комплексной терапии женщин с АИТ и гипотиреозом.

Положения, выносимые на защиту

1. В Донецком регионе наблюдается высокая распространенность АИТ с гипотиреозом среди женщин различного возраста. Наиболее высокие показатели регистрации аутоиммунного поражения щитовидной железы характерны для женщин старших возрастных групп.

2. Женщины с АИТ и гипотиреозом характеризуются комплексом изменений эндокринных и иммунологических параметров, существенным нарастанием антитиреоидных антител, лабораторными признаками системного воспалительного процесса.

3. АИТ и гипотиреоз у женщин характеризуется наличием корреляции между тремя основными характеристиками заболевания – выраженностью аутоиммунного ответа, определяемой по продукции аутоантител к тиреоидным антигенам, степенью гипотиреоза и воспалительного процесса.

4. Использование общепринятой гормонозаместительной терапии женщинами с АИТ и гипотиреозом приводит к нормализации гормональных

показателей. Однако прием левотироксина натрия не оказывает влияния на повышенную системную секрецию большинства провоспалительных цитокинов и сопровождается динамикой нарастания аутоантител к ТПО тироцитов.

5. Назначение ИГТ в комплексной терапии женщин с АИТ и гипотиреозом обуславливает стабилизацию используемой дозы левотироксина натрия, снижение продукции антител к тиреопероксидазе и ингибирование системного воспаления.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, корректным формированием изучаемых выборок, использованием современных научных принципов, средств и методов исследований, выбором адекватных методов математического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на 83-м международном медицинском конгрессе молодых ученых "Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины" (г. Донецк, 2021); X межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Научная весна 2021" (Самара, 2021); V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (г. Москва, 2021); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (г. Саранск, 2021).

Апробация работы проведена на заседании Апробационного семинара диссертационного совета Д 01.022.05 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (08.10.2021 г., протокол №4).

Внедрение в практику результатов исследования. Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений ДНР: Государственное бюджетное учреждение "Городская клиническая больница №20 г. Донецка", Государственное бюджетное учреждение "Центральная городская клиническая больница №6 г. Донецка", Государственное бюджетное учреждение "Центральная городская клиническая больница №9 г. Донецка", Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ. Из них шесть статей – в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации, Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики. Четыре тезиса в сборниках и материалах конференций, конгрессов, форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 195 страницах компьютерного текста и состоит из введения,

обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами на 10 страницах и 62 рисунками на 25 страницах. Список использованной литературы содержит 332 научных источников, из них 32 – изложены кириллицей, 300 – латиницей и занимает 36 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнялась в ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО. Достижение цели и решение поставленных задач исследования было реализовано в три этапа. На I этапе для оценки распространенности АИТ в Донецком регионе нами было обследовано 238 женщин в возрасте от 10 до 60 лет. Отбор женщин в исследование производился методом случайной выборки. Для выявления больных с аутоиммунной патологией ЩЖ всем лицам проводили стандартное клиническое обследование, а также выполняли лабораторные (определение уровней ТТГ, FT3, FT4, анти-ТПО, анти-ТГ) анализы и ультразвуковое исследование эндокринного органа. Для изучения роли возрастного фактора в развитии АИТ и гипотиреоза при статистической обработке полученных результатов всех женщин распределяли в 5 групп: в возрасте от 10 до 20 лет (n=30), 21-30 лет (n=55), 31-40 лет (n=52), 41-50 лет (n=58) и 51-60 лет (n=43).

На II этапе работы было проведено комплексное обследование 210 женщин в возрасте 31-47 лет. Исследование включало изучение показателей иммунного и гормонального статуса, аутоиммунных факторов у женщин с АИТ в динамике наблюдения – до назначения терапии и по истечении 6 месяцев приема левотироксина натрия.

При отборе пациентов в исследование руководствовались критериями включения и исключения. Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 31-47 лет, впервые установленный на основании стандартных критериев (лабораторных, инструментальных и клинических) АИТ с признаками гипотиреоза, письменное добровольное информированное согласие пациента. Критерии исключения: наличие подтвержденной ранее аутоиммунной, эндокринной патологии, метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.); хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) возраста обследованных были равны 39,0 (36,0-42,0) лет. Из 210 лиц, принявших участие в исследовании, 63 условно здоровые женщины (группа сравнения) характеризовались отсутствием патологии со стороны щитовидной железы. Остальным 147 пациентам (основная группа) был поставлен диагноза АИТ с гипотиреозом.

Дизайн исследования на II этапе предполагал двукратное обследование пациентов – до лечения и через 6 месяцев заместительной терапии левотироксином натрия.

После первого обследования женщинам с АИТ и подтвержденным гипотиреозом назначали препарат левотироксина натрия. Оценка эффективности лечения и коррекция дозы препарата предусматривала контрольные исследования уровней FT3, FT4 и ТТГ в сыворотке каждые 2 мес. По истечении 6 месяцев непрерывного приема препарата левотироксина натрия, повторно было обследовано 136 пациентов. Индивидуально подобранная доза левотироксина, составлявшая от 25 до 150 мг в сутки внутрь, обеспечивала у всех обследованных лиц целевые уровни ТТГ от 0,23 до 3,40 мМЕ/л.

На III этапе все 136 женщин с АИТ и гипотиреозом после 6 месячного курса заместительной терапии и прошедших второе комплексное обследование были распределены в 2 равноценные группы. Первая группа (основная группа I, n=68) продолжала получать стандартную гормональную заместительную терапию еще в течение 12 месяцев. Во вторую группу вошли остальные 68 пациентов (основная группа II, n=68), которым в дополнение к аналогичному 12 месячному курсу лечения левотироксином натрия была назначена гипокситерапия.

Процедуру гипокситерапии 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 ИГТ 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.

При помощи иммуноферментного метода в сыворотке крови женщин определяли содержание общих иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM, концентраций интерлейкинов -1 β , -4, -6, -8, -10, -17, фактора некроза опухоли α , остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL), ТТГ, FT3, FT4, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Для этого использовали иммуноферментные наборы реагентов производства «Вектор-Бест» (РФ), «eBiosciences» (США), «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия), «Алкор-Био» (РФ).

При выполнении статистической обработки результатов использовались электронные таблицы «Microsoft Excel» и статистические пакеты программ «MedStat» и MedCalc®Statistical Software version 20. В большинстве исследуемых показателей характер распределения был отличным от нормального. Поэтому математическая обработка данных осуществлялась с применением непараметрических методов. Описательная статистика включала определение медианы, 25% и 75% квартилей (Q1-Q3). Корреляционный анализ

проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Сравнения двух независимых выборок проводили с использованием теста Манна-Уитни, двух связанных – Т-критерия Вилкоксона. Множественное сравнение независимых выборок выполняли с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, а в случае выявления статистически значимых различий использовали критерий Данна для парных сравнений.

Долю признака в группе представляли в виде как абсолютных показателей, так и процента с его стандартной ошибкой (Жукова А.А., 2019). Сравнение частот признака в двух группах осуществляли при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения частот регистрации признака выполнялись с использованием критерия χ^2 (анализ таблиц сопряженности).

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Диагноз аутоиммунного тиреоидита был зарегистрирован у 17 женщин из 238 ($7,1 \pm 1,7\%$). Со сходной частотой выявлялись и повышенные значения ТТГ, которые свидетельствовали о снижении функции ЩЖ – гипотиреозе. Концентрации ТТГ более 3,40 мкМЕ/мл были определены у 18 обследованных ($7,6 \pm 1,7\%$). Наличие диагностических уровней анти-ТПО было обнаружено у 28 женщин ($11,8 \pm 2,1\%$). Необходимо отметить, что у одной женщины был зарегистрирован повышенный уровень ТТГ при отсутствии диагноза АИТ и нормальном показателе анти-ТПО (24,1 Ед/мл). 11 пациентов имели положительный тест на анти-ТПО (более 30 Ед/мл) при нормальных значениях ТТГ (от 0,23 до 3,40 мкМЕ/мл).

Установлена близкая к статистической значимости тенденция ($p = 0,066$) к увеличению частоты встречаемости АИТ с возрастом. При этом удельный вес пациентов с АИТ составил $3,3 \pm 3,3\%$ (1 случай из 30) в возрастной группе 10-20 лет и $14,0 \pm 5,3\%$ (6 случаев из 43) среди женщин 50-60 лет. В возрастной группе 31-40 лет АИТ был зарегистрирован у 4 женщин из 52 ($7,7 \pm 3,7\%$), в то время как среди женщин 41-50 лет аутоиммунное поражение ЩЖ мы выявили у 6 обследованных из 58 ($10,3 \pm 4,0\%$). Следует отметить, что мы не установили ни одного случая АИТ среди 55 обследованных женщин в возрасте от 21 до 30 лет.

Уровни ТТГ, превышающие 3,40 мкМЕ/мл, показали сходную с распространенностью АИТ картину, с той лишь разницей, что в возрастной группе 41-50 лет повышенные уровни указанного гормона были выявлены у 7 женщин из 58 ($12,1 \pm 4,3\%$). При этом степень увеличения частоты гипотиреоза с возрастом несколько не достигала статистической значимости ($p = 0,05$). Следует отметить, что в группе женщин 21-30 лет нами также не было выявлено ни одной обследуемой с наличием повышенных уровней ТТГ.

Достоверный же рост был зарегистрирован для частоты регистрации диагностических уровней анти-ТПО – от $3,3 \pm 3,3\%$ (1 случай из 30) в возрасте 10-20 лет до $19,0 \pm 5,1\%$ (11 случаев из 58) в возрасте 40-50 лет и $18,6 \pm 5,9\%$ (8 случаев из 43) в возрасте 51-60 лет ($p = 0,01$). При этом была установлена

существенная ($p=0,043$) разница между частотами регистрации повышенных уровней анти-ТПО в группах женщин 21-30 лет (1 случай из 55, или $1,8\pm 1,8\%$) и 41-50 лет (11 случаев из 58 или $19,0\pm 5,1\%$). В группе женщин 21-30 лет на фоне отсутствия женщин с выявленным АИТ или повышением концентрации ТТГ более 3,40 мкМЕ/мл, только у одной обследованной был зарегистрирован диагностический уровень анти-ТПО, составивший 54,1 Ед/мл.

Наряду с проведением сравнительного анализа частот изученных признаков в пяти выделенных возрастных группах, нами была выполнена оценка частоты регистрации диагноза АИТ, а также диагностических значений вышеуказанных лабораторных маркеров в двух объединенных возрастных группах – от 10 до 30 лет и от 31 года и старше. Установлено, что среди женщин старшей группы наличие АИТ регистрировалось 16 случаях из 153 ($10,5\pm 2,5\%$). Данный показатель в 8,8 раз был выше ($p<0,01$), чем в группе женщин 10-30 лет, среди которых указанная патология была зарегистрирована всего лишь в 1 случае из 85 ($1,2\pm 1,2\%$). Уровни ТТГ, превышающие 3,40 мкМЕ/мл, среди женщин 31-60 лет нами были зарегистрированы у 17 из 153 обследованных ($11,1\pm 2,5\%$), что в 9,3 раза выше ($p<0,01$), чем в группе женщин младшего возраста, в которой повышенное содержание указанного гормона определялось только в 1 случае ($1,2\pm 1,2\%$). Частота регистрации повышенных уровней анти-ТПО среди женщин 31-60 лет также существенно ($p<0,01$) превышала аналогичный показатель среди лиц более младшего возраста. Из 153 женщин старшей группы 26 обследованных ($17,0\pm 3,0\%$) характеризовались сывороточными уровнями анти-ТПО, превышающими 30 Ед/мл. В группе женщин 10-30 лет содержание анти-ТПО выше референсных значений встречалось в 7,1 раза реже – у 2 из 85 обследованных ($2,4\pm 1,6\%$).

После анализа частот трех изученных признаков аутоиммунной патологии щитовидной железы нами были определены также и сывороточные концентрации ТТГ и анти-ТПО у обследованных лиц различных возрастных групп.

Установлено, что значения медианы концентраций ТТГ в сыворотке крови в группе женщин 51-60 лет были достоверно выше, чем у женщин 10-20 ($p<0,05$) и 21-30 лет ($p<0,01$) и составили 2,58 (1,91-2,98) мкМЕ/мл против 1,87 (1,09-2,34) мкМЕ/мл и 1,75 (1,05-2,41) мкМЕ/мл соответственно. Женщины в возрасте 41-50 лет также имели более высокие ($p<0,01$) показатели содержания указанного гормона – 2,43 (1,79-2,96) мкМЕ/мл, чем лица более молодого возраста (21-30 лет).

Аналогичной направленности динамика была характерна и для сывороточных концентраций анти-ТПО. Так, значения медианы анти tireоидных антител в группах женщин 10-20 и 21-30 лет существенно не различались между собой ($p>0,05$) и не превышали уровень 10,0 Ед/мл, составив 9,0 (5,0-10,9) Ед/мл и 9,8 (4,3-12,1) Ед/мл соответственно. В то же время у женщин в возрастных категориях 31-40, 41-50 и 51-60 лет наблюдались более высокие ($p<0,01$) концентрации вышеуказанных аутоантител по сравнению с лицами младших возрастных групп, составившие 14,9 (10,3-20,9) Ед/мл, 21,0 (16,6-26,7) Ед/мл и 24,8 (22,2-28,0) Ед/мл соответственно. Кроме

того, содержание анти-ТПО, в группе женщин 51-60 лет достоверно превышало аналогичный показатель женщин 31-40 лет ($p<0,01$).

Проведенное сравнение концентраций ТТГ в сыворотке крови женщин двух объединенных групп показало достоверный ($p<0,001$) рост с возрастом медианы данного показателя от значений 1,80 (1,08-2,35) мкМЕ/мл в группе женщин 10-30 лет до значений 2,37 (1,72-2,91) мкМЕ/мл в группе женщин 31-60 лет. Аналогичная динамика наблюдалась и с уровнем анти-ТПО. При значениях содержания анти-ТПО 9,5 (4,3-12,0) Ед/мл в группе женщин 10-30 лет, обследованные 31-60 лет характеризовались более высокими концентрациями аутоантител – 21,2 (14,9-27,0) Ед/мл ($p<0,01$).

Анализ содержания гормонов ЩЖ показал достоверное ($p<0,001$) снижение FT3 и FT4 в сыворотке крови женщин с АИТ и гипотиреозом. Так, если показатели концентраций трийодтиронина в группе здоровых женщин составили 4,69 (4,20-5,35) пмоль/л, то аналогичные показатели, зарегистрированные в основной группе, были равны 2,09 (1,60-2,40) пмоль/л. Женщины с АИТ с гипотиреозом характеризовались существенным ($p<0,001$) снижением содержания FT4 в сыворотке до значений 8,47 (6,78-9,70) пмоль/л. При этом показатели сывороточного содержания FT4 у условно здоровых женщин составили 15,10 (13,65-17,10) пмоль/л.

Противоположная картина была зарегистрирована нами при изучении сывороточных концентраций ТТГ. У условно здоровых женщин показатели данного гормона составили 1,73 (0,98-2,38) мкМЕ/мл. Наличие же аутоиммунного поражения ЩЖ в сочетании со снижением ее функции сопровождалось достоверным ($p<0,001$) повышением концентраций тиреотропина до значений 7,43 (5,76-8,77) мкМЕ/мл.

Также мы выявили достоверное ($p<0,001$) повышение концентраций анти-ТПО у женщин основной группы. Если значения уровень указанных аутоантител в группе здоровых женщин составил 14,8 (10,6-19,4) Ед/мл, то для женщин с патологией ЩЖ аналогичный показатель был равен 123,1 (102,0-163,3) Ед/мл. Следует указать, что у всех условно здоровых женщин значения содержания анти-ТПО не превышали 30 Ед/мл, в то время как женщины с АИТ и гипотиреозом характеризовались уровнями данных аутоантител, превышающими во всех случаях 30 Ед/мл и достигающими 741,5 Ед/мл. Содержание анти-ТГ при АИТ и гипотиреозе также существенно ($p<0,001$) превышало аналогичный показатель женщин без патологии ЩЖ (37,2 (23,1-56,0) МЕ/мл против 23,1 (16,4-29,5) МЕ/мл). При этом в основной группе уровень анти-ТГ достигал 502,3 МЕ/мл, в то время как среди здоровых женщин аналогичный показатель не превышал уровня 53,5 МЕ/мл.

При анализе концентраций общих иммуноглобулинов в сыворотке мы выявили тенденцию к повышению значений IgM ($p=0,052$) у женщин основной группы (1,26 (0,99-1,53) г/л) в сравнении с условно здоровыми женщинами (1,13 (0,85-1,46) г/л). Мы не зарегистрировали достоверных различий ($p>0,05$) между концентрациями общего IgA у женщин без патологии ЩЖ и основной группы. В то же время, в группе женщин с АИТ и гипотиреозом нами было зарегистрировано достоверное ($p<0,001$) повышение концентраций в сыворотке

общего IgG – 15,49 (13,84-17,52) г/л, при показателях условно здоровых женщин 12,09 (10,20-13,88) г/л.

Содержание основных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин с АИТ также характеризовалось рядом достоверных изменений. Уровни ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-8 существенно не отличались от показателей условно здоровых женщин ($p>0,05$).

В то же время, наличие АИТ с гипотиреозом сопровождалось достоверным ($p<0,001$) повышением концентрации ИЛ-1 β до значений 3,5 (2,2-4,9) пг/мл при показателях условно здоровых женщин 1,8 (1,2-2,5) пг/мл.

Женщины основной группы характеризовались существенным ($p<0,001$) повышением концентрации провоспалительного ИЛ-6, сывороточное содержание которого в группе условно здоровых женщин составляло 0,5 (0,1-0,9) пг/мл с максимальным значением 2,6 пг/мл, а для лиц с АИТ и гипотиреозом – 2,5 (0,0-6,0) пг/мл. Причем, у 9 пациентов основной группы уровень ИЛ-6 превышал 10 пг/мл, а максимальное значение достигало 16,1 пг/мл.

Необходимо отметить близкую к статистической значимости ($p=0,056$) тенденцию к повышению при АИТ интерлейкина-10, значения которого в сыворотке крови женщин основной группы были равны 5,6 (3,6-7,4) пг/мл, при показателе условно здоровых женщин 4,8 (2,9-6,8) пг/мл.

Аналогично ИЛ-10, показатели системной продукции ИЛ-17А у пациентов с АИТ и гипотиреозом также характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией к повышению ($p=0,067$). При значениях содержания данного цитокина в сыворотке крови условно здоровых женщин 1,5 (0,8-2,7) пг/мл, аналогичные показатели в основной группе были равны 2,7 (0,6-3,2) пг/мл.

Установлены изменения при АИТ показателей цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. Концентрация OPG в сыворотке крови женщин с АИТ и гипотиреозом существенно не изменялась ($p>0,05$), а концентрация RANKL была повышена ($p=0,029$) до уровня 3,4 (2,4-4,9) пг/мл при показателе условно здоровых женщин 2,8 (2,2-3,9) пг/мл. Это обусловило закономерное снижение показателей соотношения вышеуказанных цитокинов у женщин с АИТ и гипотиреозом до значений 21,8 (12,4-34,0) при показателе здоровых женщин 25,1 (17,7-38,5).

Мы установили наличие отрицательной связи уровней FT3 с концентрациями ИЛ-6 ($rs=-0,375$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($rs=-0,202$; $p=0,0140$), а также наличие обратной корреляции значений гормона с титром как анти-ТПО ($rs=-0,238$; $p=0,0037$), так и анти-ТГ ($rs=-0,217$; $p=0,0084$). Аналогичным образом, содержание в сыворотке FT4 обратно коррелировало с продукцией ИЛ-6 ($rs=-0,345$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($rs=-0,229$; $p=0,0053$), а также с показателями анти-ТПО и анти-ТГ ($rs=-0,289$; $p=0,0004$ и $rs=-0,246$; $p=0,0027$ соответственно).

В свою очередь, значения ТТГ показали прямые корреляционные связи как с уровнями ИЛ-6 ($rs=0,348$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($rs=0,163$; $p=0,049$), так и с содержанием ИЛ-1 β ($rs=0,173$; $p=0,0361$), а также с аутоантителами, которые

имели прямую направленность и для анти-ТПО ($r_s=0,341$; $p<0,0001$) и для анти-ТГ ($r_s=0,279$; $p=0,0006$).

Также мы обнаружили закономерно выраженную ($p<0,0001$) прямую корреляцию уровней FT3 и FT4 между собой ($r_s=0,818$) и обратную их связь с концентрациями ТТГ ($r_s=-0,891$ и $r_s=-0,859$ соответственно). Уровни аутоантител, в свою очередь, характеризовались положительной корреляцией друг с другом ($r_s=0,206$; $p=0,0122$). Кроме того, значения и анти-ТПО, и анти-ТГ положительно коррелировали с концентрациями ИЛ-1 β ($r_s=0,176$; $p=0,0328$ и $r_s=0,199$; $p=0,0154$ соответственно).

Сывороточные уровни IgA и IgM положительно коррелировали с концентрациями ИЛ-1 β ($r_s=0,177$; $p=0,032$ и $r_s=0,166$; $p=0,0443$ соответственно), а значения IgG показали прямые связи с показателями ИЛ-10 ($r_s=0,162$; $p=0,0493$) и анти-ТПО ($r_s=0,172$; $p=0,0369$).

Было установлено наличие положительной связи концентраций ИЛ-6 с показателями ФНО- α ($r_s=0,229$; $p<0,05$), ИЛ-8 ($r_s=0,249$; $p<0,05$), ИЛ-17A ($r_s=0,248$; $p<0,05$) и RANKL ($r_s=0,390$; $p<0,05$). Также достоверная положительная связь была обнаружена между значениями RANKL и ИЛ-8 ($r_s=0,365$; $p<0,05$), RANKL и OPG ($r_s=0,248$; $p<0,05$). Обращает внимание выявленная отрицательная корреляция между индексом OPG/RANKL и значениями ИЛ-6 ($r_s=-0,176$; $p<0,05$).

Заместительная терапия обусловила нормализацию уровней гормонов, характеризующих функцию ЩЖ. Исходно сниженный ($p<0,01$) у женщин с АИТ и гипотиреозом показатель концентраций FT3 (2,09 (1,60-2,40) пмоль/л), через 6 месяцев приема левотироксина натрия увеличился ($p<0,001$) до уровня 4,73 (4,13-5,56) пмоль/л, что существенно не отличалось от результата здоровых лиц, составившего 4,69 (4,20-5,35) пмоль/л ($p>0,05$).

Аналогичным образом исходно сниженный ($p<0,01$) у женщин с АИТ и гипотиреозом уровень FT4 через 6 месяцев заместительной терапии вырос ($p<0,001$) со значения 8,47 (6,78-9,70) пмоль/л до значения 15,45 (14,20-16,95) пмоль/л, что нивелировало разницу с показателем здоровых лиц ($p>0,05$), составившего 15,10 (13,65-17,10) пмоль/л.

Наряду с этим было выявлено закономерное снижение исходно повышенного ($p<0,01$) содержания в сыворотке ТТГ от 7,43 (5,76-8,77) мкМЕ/мл до 1,88 (1,02-2,26) мкМЕ/мл ($p<0,001$). Причем при повторном обследовании он уже не отличался от значений, зарегистрированных у здоровых лиц, составивших 1,73 (0,98-2,38) мкМЕ/мл ($p>0,05$). При этом все 136 женщин с АИТ к концу наблюдения характеризовались сывороточными уровнями ТТГ в пределах от 0,24 до 3,09 мМЕ/л, а 78 из них (57,4%) имели показатели ТТГ ниже 2,00 мкМЕ/мл.

Обращает внимание рост ($p<0,001$) концентрации анти-ТПО в динамике гормональной заместительной терапии с показателя 123,1 (102,0-163,3) Ед/л до 225,5 (179,8-299,6) Ед/л против 14,8 (10,6-19,4) Ед/л в группе условно здоровых женщин ($p<0,01$).

Мы не выявили существенного нарастания ($p>0,05$) уровней анти-ТГ на фоне заместительной терапии. И до лечения, и спустя 6 месяцев содержание

данных аутоантител у больных было выше, чем у здоровых лиц (37,2 (23,1-56,0) МЕ/л и 44,1 (22,8-55,6) МЕ/л соответственно против 23,1 (16,4-29,5) МЕ/л в контроле; $p < 0,01$).

Содержание сывороточных уровней IgG у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ было повышено ($p < 0,01$) как в начале исследования, так и через 6 месяцев заместительной терапии (15,49 (13,84-17,52) г/л и 14,75 (13,48-16,47) г/л соответственно). В группе условно здоровых женщин концентрация IgG составила 12,09 (10,20-13,88) г/л. Усиление продукции IgG у пациентов с аутоиммунным поражением ЩЖ и снижением ее функции не сопровождалось изменениями сывороточных показателей IgA и IgM ($p > 0,05$) и через 6 месяцев лечения не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Уровни ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-8 у больных достоверно не отличались ($p > 0,05$) от показателей условно здоровых женщин как при первом обследовании, так и по прошествии 6 месяцев. Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке женщин с АИТ и гипотиреозом существенно в динамике наблюдения не изменялась ($p > 0,05$). Поэтому исходно повышенные значения ($p < 0,001$) данного цитокина, составлявшие 3,5 (2,2-4,9) пг/мл сохранились у пациентов на более высоких уровнях, чем в контрольной группе (3,4 (2,4-4,1) пг/мл против 1,8 (1,2-2,5) пг/мл в контроле; $p < 0,001$), и через 6 месяцев заместительной терапии. Под влиянием приема левотироксина натрия не претерпели существенных изменений ($p > 0,05$) и исходно повышенные сывороточные концентрации ИЛ-6. До лечения показатель ИЛ-6 составил 2,5 (0,0-6,0) пг/мл, а после – 2,6 (1,0-4,4) пг/мл, что превышало показатель контрольной группы (1,8 (1,2-2,5) пг/мл) в 1,39 и 1,44 раза соответственно ($p < 0,001$). Выявленная нами в начале терапии близкая к статистической значимости тенденция к повышению уровней ИЛ-10 ($p = 0,056$) и ИЛ-17A ($p = 0,067$) к концу наблюдения была нивелирована ($p > 0,05$).

Уровни OPG у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ не отличались ($p > 0,05$) от данных условно здоровых женщин ни перед началом лечения, ни после 6 месяцев приема левотироксина натрия. Исходно повышенная концентрация RANKL ($p = 0,029$) через 6 месяцев заместительной терапии снизилась до уровня здоровых ($p > 0,05$), что привело к нормализации исходно сниженных ($p = 0,017$) значений индекса OPG/RANKL до показателей женщин без патологии ЩЖ ($p > 0,05$).

Женщины с АИТ и гипотиреозом перед 12 месячным курсом лечения были распределены в две равноценные по возрасту группы ($p > 0,05$). Женщинам первой группы была назначена гормонозаместительная терапия, а второй – левотироксин натрия в комплексе с сеансами гипокситерапии. Мы не зарегистрировали достоверных различий между указанными группами на начало терапии по показателям сывороточных концентраций FT3, FT4 и ТТГ и аутоантител и общих иммуноглобулинов ($p > 0,05$). Пациенты опытных групп I и II характеризовались по сравнению со здоровыми женщинами одинаково повышенными концентрациями аутоантител к антигенам ЩЖ ($p < 0,01$).

Необходимо указать, что пациенты основных групп на момент начала наблюдения принимали препарат левотироксина натрия в дозах, которые также не различались между собой ($p>0,05$).

Перед началом III этапа исследования для обеих групп больных с АИТ и гипотиреозом были характерны достоверно повышенные ($p<0,01$) сывороточные концентрации общих IgG. При уровне указанных антител у здоровых женщин 12,09 (10,20-13,88) г/л, у женщин основной группы I аналогичный показатель был равен 14,88 (13,53-16,55) г/л, основной группы II – 14,62 (13,45-16,33) г/л.

Сравнение показателей сывороточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, а также значений индекса OPG/RANKL также продемонстрировало тождественность ($p>0,05$) основных групп I и II перед началом 12 месячного курса терапии. При этом пациенты основных групп I и II характеризовались достоверным ($p<0,01$) равнозначным повышением в сыворотке содержаний ИЛ-1 β и ИЛ-6. Для ИЛ-1 β значения концентрации в основных группах I и II составили 3,6 (2,5-4,1) пг/мл и 3,2 (2,4-4,1) пг/мл соответственно при показателе у здоровых 1,8 (1,2-2,5) пг/мл. Содержание ИЛ-6 в сыворотке женщин основных группах I и II было равно 2,4 (0,8-4,5) пг/мл и 2,6 (1,3-4,2) пг/мл соответственно при показателе у здоровых 0,5 (0,1-0,9) пг/мл.

После 12 месячного курса терапии женщин с АИТ и гипотиреозом содержание в сыворотке гормонов ЩЖ – FT3 и FT4 и ТТГ осталось на прежнем уровне и не отличалось от аналогичных показателей условно здоровых женщин ($p>0,05$) независимо от того, применялись ли у больных в дополнение к приему левотироксина натрия сеансы гипокситерапии. Не претерпевала существенных изменений и концентрация анти-ТГ, оставаясь достоверно ($p<0,01$) повышенной как в основной группе I (48,6 (32,9-61,8) МЕ/мл), так и в основной группе II (43,0 (30,7-51,1) МЕ/мл).

Несмотря на отсутствие достоверной динамики концентраций ТТГ, мы выявили существенное увеличение потребности в препарате левотироксина натрия в группе женщин, получавших только заместительную гормонотерапию. В основной группе II доза препарата оставалась на том же уровне, что и до лечения ($p>0,05$), составив 50,0 (50,0-50,0) мг/сут. В основной же группе I количество принимаемого в течение года препарата нарастало от 50,0 (50,0-62,5) мг/сут до 50,0 (50,0-75,0) мг/сут ($p<0,001$). В итоге к концу наблюдения пациенты основной группы I получали препарат левотироксина натрия в большей дозе, чем больные основной группы II ($p=0,004$).

Исходно повышенные ($p<0,01$) в обеих основных группах концентрации анти-ТПО после 12 месячного лечения оставались на уровне, который существенно превышал показатель здоровых лиц ($p<0,01$). При этом в основной группе I имел место дальнейший рост сывороточного содержания анти-ТПО (от 219,7 (179,7-304,4) Ед/мл до 283,0 (244,8-357,0) Ед/мл; $p<0,001$). В основной группе II 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 ($p < 0,05$).

Исходно повышенная ($p < 0,01$) в обеих основных группах концентрация общего IgG по истечении 12 месяцев терапии продолжала достоверно превышать аналогичные показатели условно здоровых женщин ($p < 0,01$). При этом показатели лиц основных групп I и II достоверно не различались между собой ($p > 0,05$), составив 14,78 (13,73-15,76) г/л и 14,47 (13,32-15,54) г/л соответственно. Концентрация общих IgA и IgM в сыворотке женщин с АИТ и гипотиреозом за 12 месяцев терапии не претерпела существенных изменений и оставалась на уровне показателей условно здоровых лиц ($p > 0,05$).

Как изолированная заместительная гормонотерапия, так и сочетание ее с гипокситерапией у женщин с АИТ и гипотиреозом не привели к достоверным изменениям сывороточных концентраций ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, OPG, RANKL и величины соотношения OPG/RANKL. Содержание указанных маркеров, не отличавшееся ($p > 0,05$) от аналогичных показателей условно здоровых женщин перед началом терапии, продолжало оставаться на уровне, характерном для женщин без АИТ ($p > 0,05$), и по истечении 12 месяцев терапии. При этом показатели, зарегистрированные в двух вышеописанных опытных группах, также достоверно не различались между собой ($p > 0,05$).

Заместительная гормонотерапия, как самостоятельно, так и в сочетании с ИГТ, привела к достоверному ($p < 0,001$) снижению исходно высокой ($p < 0,01$) концентрации ИЛ-1 β . Значения содержания указанного цитокина через 12 месяцев лечения в основных группах I и II составили 1,8 (1,5-2,3) пг/мл и 1,8 (1,2-2,1) пг/мл, достоверно не отличаясь ($p > 0,05$) друг от друга и от показателя условно здоровых женщин.

Включение в лечение женщин с АИТ и гипотиреозом курса гипокситерапии привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению исходно повышенной ($p < 0,01$) концентрации ИЛ-6 до показателя условно здоровых женщин, чего не наблюдалось в основной группе I, в которой уровень данного цитокина по окончании терапии составил 2,3 (1,3-4,0) пг/мл, и продолжал достоверно ($p < 0,01$) превышать показатели как здоровых лиц, так и лиц основной группы II (0,3 (0,0-0,6) пг/мл).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи – на основании комплексного анализа эндокринных и иммунологических показателей расширены представления как о механизмах развития АИТ и гипотиреоза, так и процессах, происходящих в организме женщин с вышеуказанным заболеванием при приеме левотироксина натрия, патогенетически обосновано использование метода гипокситерапии в комплексном лечении женщин с АИТ и гипотиреозом.

1. При обследовании 238 женщин Донецкого региона в возрасте от 10 до 60 лет распространенность АИТ составила $7,1 \pm 1,7\%$, частота регистрации повышенных уровней ТТГ – $7,6 \pm 1,7\%$, положительных тестов на анти-ТПО –

11,8±2,1%. Частота регистрации АИТ, повышенных уровней ТТГ и анти-ТПО у женщин в возрасте 31-60 лет соответственно в 8,8, в 7,1 и в 9,3 выше, чем в группе женщин 10-30 лет ($p<0,01$). С возрастом отмечается и динамика нарастания ($p<0,001$) концентраций ТТГ и анти-ТПО от группы женщин 10-30 лет (1,80 (1,08-2,35) мкМЕ/мл и 9,5 (4,3-12,0) Ед/мл соответственно) до возрастной группы 31-60 лет (2,37 (1,72-2,91) мкМЕ/мл и 21,2 (14,9-27,0) Ед/мл).

2. Гормональный статус женщин, страдающих АИТ и гипотиреозом, характеризуется закономерно сниженными ($p<0,001$) уровнями гормонов щитовидной железы (FT3 и FT4), повышенными значениями ТТГ ($p<0,001$). Для аутоиммунного поражения щитовидной железы у пациентов свойственно увеличение концентраций в сыворотке крови аутоиммунных антител анти-ТПО и анти-ТГ ($p<0,001$), общего IgG ($p<0,001$), провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, RANKL и снижение значения индекса OPG/RANKL ($p<0,05$).

3. Корреляционным анализом установлены ($p<0,0001$ – $p<0,05$) положительные ассоциации значений ТТГ с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 β ; аутоантител анти-ТПО и анти-ТГ с показателями ИЛ-1 β и ТТГ; общих IgA и IgM с продукцией ИЛ-1 β ; общего IgG с содержанием в сыворотке крови ИЛ-10 и анти-ТПО. Обращают внимание обратные корреляции уровней гормонов FT3 и FT4 с титрами анти-ТПО и анти-ТГ аутоантител, а также с показателями цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p<0,0001$ – $p<0,05$).

4. Прием индивидуально подобранных доз препарата левотироксина натрия женщинами с АИТ и гипотиреозом обеспечивает нормализацию исходно сниженных уровней FT3, FT4 и исходно повышенных значений ТТГ ($p<0,01$). Благоприятные изменения в продукции гормонов сочетаются в динамике лечения женщин с сохранением повышенных сывороточных показателей анти-ТГ и общего IgG ($p<0,01$), а также с дальнейшим нарастанием ($p<0,01$) и так уже исходно увеличенных концентраций анти-ТПО. Заместительная терапия левотироксином натрия в течение 6 месяцев существенно не влияет на продукцию большинства исследованных цитокинов. Как до, так и после лечения женщины с АИТ не отличаются от контрольной группы сывороточными уровнями ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A и OPG ($p>0,05$), но вместе с тем характеризуются стабильно увеличенными показателями ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p<0,001$). Исключение составляет лишь продукция у женщин с АИТ цитокина RANKL, исходно увеличенные концентрации которого в результате лечения снижались ($p<0,05$) до контрольных значений.

5. Сравнительный анализ результатов обследования двух групп женщин с АИТ и гипотиреозом в динамике 12-ти месячного лечения, принимавших либо препарат левотироксина натрия, либо получавших гормонозаместительную терапию с сеансами ИГТ, показал преимущество комплексной терапии. Монотерапия левотироксином натрия сочетается с существенным ($p<0,001$) увеличением потребности в препарате, сохранением после лечения повышенной продукции ИЛ-6 ($p<0,01$), дальнейшим ростом ($p<0,001$) содержания в сыворотке крови аутоантител анти-ТПО. Сочетание же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливает к концу лечения

снижение ($p < 0,001$) исходно повышенной концентрации ИЛ-6 до показателя условно здоровых женщин, тенденцию ($p = 0,091$) к снижению концентраций анти-ТПО и сохранение дозы гормонального препарата на исходных уровнях. При равных исходных показателях на начало лечения сравнительный анализ результатов в двух группах женщин с АИТ и гипотиреозом к концу терапии показал, что пациенты, которым назначался левотироксином натрия в комплексе с сеансами ИГТ, отличаются от больных лиц, получавших только заместительную терапию, более низкими показателями суточной дозировки гормонального препарата ($p = 0,004$), аутоантител анти-ТПО ($p < 0,05$) и ИЛ-6 ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая высокую распространенность АИТ в Донецком регионе практические врачи должны быть нацелены на раннюю, своевременную диагностику заболевания щитовидной железы у женщин. Показаниями для обследования женщин является выявление факторов риска и клиничко-анамнестических признаков АИТ (женщины в возрасте старше 30 лет, увеличение щитовидной железы, признаки гипотиреоза и т.д.). Из лабораторных исследований для подтверждения диагноза АИТ, в первую очередь, целесообразно исследование уровней ТТГ, FT4, антител анти-ТПО. При первичном выявлении аутоиммунного заболевания щитовидной железы и гипотиреоза с целью повышения эффективности лечения наряду с назначением индивидуально подобранной дозы левотироксина натрия в качестве гормонозаместительной терапии необходимо рекомендовать сеансы нормобарической гипокситерапии (каждые 3 месяца по 10 дней).

Результаты представленного диссертационного исследования также необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и на курсах последипломной подготовки врачей курсантов, а также включить их в соответствующие методические документы по аутоиммунному тиреоидиту и гипотиреозу у женщин.

СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Игнатенко, Т.С. Уровни тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения [Текст] / Т.С. Игнатенко, Э.А. Майлян, **Г.Д. Капанадзе** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – № 2. – С. 46-52 (*Автором проведены обследования больных, интерпретация иммунферментных исследований, сформулированы выводы*)

2. Игнатенко, Т.С. Распространенность аутоиммунного тиреоидита среди женщин различного возраста [Текст] / Т.С. Игнатенко, Э.А. Майлян, **Г.Д. Капанадзе** // Университетская клиника. – 2021. – № 2. – С. 44-50 (*Автором*

проведен обзор литературы, синтез полученных результатов, сформулированы выводы)

3. Игнатенко, Т.С. Концентрация отдельных цитокинов в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом [Текст] / Т.С. Игнатенко, Э.А. Майлян, **Г.Д. Капанадзе** // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – № 2. – С. 35-40 (*Автором проведены обследования больных, интерпретация иммунферментных исследований, сформулированы выводы*)

4. Игнатенко, Т.С. Уровни отдельных иммунных факторов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом [Текст] / Т.С. Игнатенко, Э.А. Майлян, **Г.Д. Капанадзе** // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2021. – № 3. – С. 40-46 (*Автором проведены обследования больных, интерпретация иммунферментных исследований, сформулированы выводы*)

5. Игнатенко, Т.С. Цитокины и маркеры щитовидной железы в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения [Текст] / Т.С. Игнатенко, Э.А. Майлян, **Г.Д. Капанадзе** // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – № 3. – С. 18-24 (*Автором проведены обследования больных, интерпретация иммунферментных исследований, сформулированы выводы*)

6. Игнатенко, Т.С. Корреляция уровней отдельных цитокинов и маркеров щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите [Текст] / Т.С. Игнатенко, Э.А. Майлян, **Г.Д. Капанадзе** // Университетская клиника. – 2021. – № 3. – С. 120-125 (*Автором проведены обследования больных, интерпретация иммунферментных исследований, сформулированы выводы*)

Тезисы в сборниках и материалах конференций, конгрессов, форумов

7. Капанадзе, Г.Д. Частота выявления аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом среди женщин различного возраста [Текст] / Г.Д. Капанадзе // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: сб. науч. тр. 83-го Международного конгресса молодых ученых, г. Донецк. – Донецк, 2021. – С. 50-51.

8. Капанадзе, Г.Д. Уровни иммуноглобулинов G, A, M и интерлейкина-10 у женщин с аутоиммунным тиреоидитом [Текст] / Г.Д. Капанадзе // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2021. – № 2. – С. 38-39.

9. Капанадзе, Г.Д. Эпидемиологическая картина гипотиреоза среди женского населения Донбасса [Текст] / Г.Д. Капанадзе // Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья: Сб. науч. тр. V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, г. Москва. – Москва, 2021. – С. 106-107.

10. Капанадзе, Г.Д. Распространенность гипотиреоза среди женщин различного возраста [Текст] / Г.Д. Капанадзе // Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин : сб. науч. тр. V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, г.Саранск. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2021. – С. 214-215.

АННОТАЦИЯ

Капанадзе Галина Дмитриевна. Патогенетическое обоснование использования гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2021.

Диссертационная работа Капанадзе Г.Д. посвящена комплексному изучению эндокринных и иммунных этиопатогенетических факторов при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) с гипотиреозом и оценке эффективности интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) в лечении данных пациентов. Для изучения распространенности АИТ в Донецком регионе обследовано 238 женщин в возрасте от 10 до 60 лет. Для изучения уровня тиреоидных гормонов и аутоантител, отдельных иммунных факторов при проведении заместительной гормонотерапии препаратом левотироксина натрия обследовано 147 женщин в возрасте 31-47 лет с АИТ до и через 6 месяцев лечения. Для обоснования использования и определения эффектов ИГТ при АИТ 68 пациентов из 136 в дополнение к 12 месячному курсу приема левотироксина натрия получали сеансы гипокситерапии по стандартной методике при помощи установки «БИО-НОВА-204».

Наряду с клиническим обследованием пациентам выполняли иммуноферментные исследования – определение в сыворотке крови уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (FT3), свободного тироксина (FT4), антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО), антител к тиреоглобулину (анти-ТГ), общих иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM, концентраций интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -4, -6, -8, -10, -17, фактора некроза опухоли α (ФНО α), остеопротегерина (OPG), лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL).

Распространенность АИТ среди женщин Донецкого региона в возрасте от 10 до 60 лет составляет $7,1 \pm 1,7\%$, частота регистрации повышенных уровней ТТГ – $7,6 \pm 1,7\%$, положительных тестов на анти-ТПО – $11,8 \pm 2,1\%$. Причем, частота регистрации указанных показателей повышается с возрастом ($p < 0,05$). АИТ с гипотиреозом сопровождается ($p < 0,05$) увеличением концентраций ТТГ, анти-ТПО, анти-ТГ, общего IgG, ИЛ-1 β , ИЛ-6, RANKL и снижением уровней FT3 и FT4, индекса OPG/RANKL.

Прием индивидуально подобранных доз препарата левотироксина натрия в течение 6 месяцев обеспечивает нормализацию у женщин с АИТ и гипотиреозом исходно сниженных уровней FT3, FT4 и исходно повышенных значений ТТГ и RANKL ($p < 0,05$). При этом сохраняются ($p < 0,05$) повышенные сывороточные показатели анти-ТГ, общего IgG, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Концентрации же анти-ТПО нарастают ($p < 0,01$).

Монотерапия левотироксином натрия в течение 12 месяцев сочетается с увеличением потребности в препарате ($p < 0,001$), сохранением повышенной продукции ИЛ-6 ($p < 0,01$), дальнейшим ростом содержания в сыворотке анти-ТПО ($p < 0,001$). Сочетание же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливает к концу лечения снижение исходно повышенных концентраций ИЛ-6 до показателя условно здоровых женщин ($p < 0,001$), тенденцию к снижению концентраций анти-ТПО ($p = 0,091$) и сохранение дозы гормонального препарата на исходных уровнях. При равных исходных показателях на начало лечения, пациенты, которые получали левотироксин натрия в комплексе с сеансами ИГТ, отличаются от больных лиц, получавших только заместительную терапию, более низкими показателями суточной дозировки гормонального препарата ($p = 0,004$), концентраций анти-ТПО ($p < 0,05$) и ИЛ-6 ($p < 0,01$).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреоидные гормоны, аутоантитела, цитокины, интервальная гипоксическая терапия.

ABSTRACT

Galina Kaponadze. Pathogenetic Rationale for the Use of Hypoxic Therapy in the Treatment of Women with Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. – The Manuscript.

Thesis for the PhD degree. The specialty: 14.03.03 – Pathological Physiology. – M. Gorky Donetsk National Medical University, the DPR Ministry of Health, Donetsk, 2021.

In the Donetsk region 448 women have been examined to assess the prevalence of autoimmune thyroiditis (AIT), to study the level of thyroid hormones, autoantibodies and certain immune factors in AIT, as well as to determine the benefits of hypoxic therapy used in combination with hormone replacement therapy and substantiate its pathogenetic efficacy. In women with AIT and hypothyroidism, multidirectional changes in the level of thyroid hormones, as well as individual immune factors, and correlations between them have been revealed. The administration of individually selected Levothyroxine sodium doses ensures the normalization of the level of hormones and individual cytokines. The combination of the administration of Levothyroxine sodium with hypoxotherapy is accompanied by a decrease ($p < 0.001$) of the initially increased concentrations of interleukin-6 to normal values, a tendency towards a decrease in the concentration of antibodies to thyroperoxidase ($p = 0.091$) and the maintenance of the dose of the hormonal drug at the initial levels, which is not observed in patients who received only substitution therapy.

Keywords: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroid hormones, autoantibodies, cytokines, interval hypoxic therapy.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
Анти-ТГ	– антитела к тиреоглобулину
Анти-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
ИГТ	– интервальная гипоксическая терапия
ИЛ	– интерлейкин
Me	– медиана
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФНО α	– фактор некроза опухолей
ЩЖ	– щитовидная железа
FT3	– свободный трийодтиронин
FT4	– свободный тироксин
Ig	– иммуноглобулин
OPG	– остеопротегерин
Q1-Q3	– интерквартильный размах
RANK	– активатор рецептора ядерного фактора κ B
RANKL	– лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B
rs	– коэффициент ранговой корреляции Спирмена