



Динамика гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом

Л.А. Болотская, А.А. Тарлюн

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»

Цель исследования: изучить динамику гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в условиях Среднего Приобья, в процессе пятилетнего наблюдения.

Дизайн: длительное сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. С 2013 по 2018 г. в БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (до 2015 г. ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры») на базе БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская городская поликлиника» были обследованы 150 больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), средний возраст которых составил $55,4 \pm 4,4$ года. Диагностика АИТ включала анализ анамнестических данных, клинических проявлений, проведение ультразвукового исследования ткани щитовидной железы (ЩЖ), определение содержания аутоантител (аутоАТ) к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, инсулину, рецептору тиреотропного гормона, париетальным клеткам желудка, уровней иммуноглобулинов и гормонов сыворотки крови.

Результаты. Проводимое этиопатогенетическое лечение позволило нормализовать функцию ЩЖ у 30 (54,5%) больных, находившихся в гипотиреодном состоянии. У пациентов в дебюте клинических и субклинических форм АИТ регистрируется увеличение содержания аутоАТ к белковым клеточным (тиреоглобулину) и внутриклеточным структурам (тиреопероксидазе) ЩЖ.

Заключение. У пациентов с АИТ, проживающих в условиях Среднего Приобья, в процессе пятилетнего наблюдения зарегистрированы изменения гормонального статуса и гуморального иммунитета вне зависимости от функционального состояния ЩЖ. Запущенный каскад аутоиммунных реакций приводит к последующему постепенному и безудержному синтезу аутоАТ различной тропности.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гуморальный иммунитет, гормональный статус, аутоантитела.

Для цитирования: Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Динамика гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 56–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-56-58



Changes in Hormone Status and Humoral Immunity in Autoimmune Thyroiditis Patients

L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun

Surgut State University

Objective of the Study: To conduct five-year monitoring to assess changes in hormone status and humoral immunity in autoimmune thyroiditis patients living in the central Ob region.

Study Design: This was a long-term comparative prospective study.

Materials and Methods: One hundred and fifty patients with autoimmune thyroiditis (AIT) (mean age 55.4 ± 4.4) were examined from 2013 to 2018 at the Surgut State University, a Government-funded Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra (until 2015 called the Surgut State University of the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra, a State Government-funded Advanced Vocational Institution). The examinations were performed at the Nizhnevartovsk City Outpatient Clinic, a Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra Government-funded Institution. The diagnosis of AIT was made based on analysis of medical history, clinical manifestations, thyroid ultrasound, serum levels of immunoglobulins and hormones, and measurement of autoantibodies (autoAb) to thyroglobulin, thyroid peroxidase, insulin, thyroid-stimulating hormone receptor, and gastric parietal cells.

Study Results: With the etiology- and pathogenesis-based treatment given during the study, thyroid function returned to normal in 30 (54.5%) patients with hypothyroidism. The onset of clinical and subclinical AIT is accompanied by elevated levels of autoAb to protein cellular (thyroglobulin) and intracellular structures (thyroid peroxidase) in the thyroid gland.

Conclusion: Five-year monitoring showed that the changes in hormone status and humoral immunity observed in AIT patients living in the central Ob region were independent of thyroid function. The triggered cascade of autoimmune reactions subsequently results in gradual and uncontrolled production of autoAb, tropic for various tissues and organs.

Keywords: autoimmune thyroiditis, humoral immunity, hormone status, autoantibodies.

For reference: Bolotskaya L.A., Tarlyun A.A. Changes in Hormone Status and Humoral Immunity in Autoimmune Thyroiditis Patients. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 56–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-56-58

В настоящее время в качестве основы патогенеза аутоиммунных нарушений при эндокринной патологии рассматривают антителозависимую клеточную цитотоксичность, при этом описываемые нами аутоантитела (аутоАТ) не обладают цитотоксичностью, но участвуют в механизме ее формирования [1]. В основе развития и течения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в частности аутоиммунного тиреоидита (АИТ), лежит активация процес-

сов антителообразования, в частности синтез аутоАТ к целому ряду белковых структур: тиреоглобулину (ТГ), тиреопероксидазе (ТПО) [2].

В Среднем Приобье в последнее время широко распространен АИТ, приводящий к нарушению функции ЩЖ и развитию субклинического и манифестного гипотиреоза, что и определяет актуальность изучения не только клинико-эпидемиологических, но и этиопатогенетических особен-

Болотская Лариса Алексеевна — д. м. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408 г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: labolotskaya@mail.ru

Тарлюн Александра Александровна — аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408 г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: tarlyun@mail.ru

ностей заболевания как в дебюте, так и в динамике, у лиц проживающих в Среднем Приобье [3, 4].

Цель исследования: изучить 5-летнюю динамику гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных АИТ, проживающих в Среднем Приобье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2013 по 2018 г. в БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (до 2015 г. ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры») на базе БУ ХМАО-Югры «Нижневарттовская городская поликлиника» обследованы 150 человек с АИТ как в гипо- ($n = 55$), так и в эутиреоидном состоянии ($n = 95$). Их средний возраст — $55,4 \pm 4,4$ года, причем 60% составили лица трудоспособного возраста. Большими диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз АИТ, являются: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител (АТ) к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [5].

Группу контроля составили 30 практически здоровых человек (доноры крови), сопоставимых по возрасту и не имевших клинических и лабораторных признаков АИТ.

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от гормонального статуса ЩЖ пациенты получали лечение согласно стандартам терапии АИТ у взрослых (2003) [5]. Лечение субклинического и манифестного гипотиреоза осуществлялось согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 735н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном гипотиреозе» с назначением препарата левотироксина натрия. Стартовая суточная доза при манифестном гипотиреозе у пациентов до 60 лет составила 1,6–1,8 мкг/кг.

После достижения клинико-лабораторного эффекта для определения адекватности дозы левотироксина 1 раз в 6 мес измеряют уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови (0,5–2,5 мМЕ/л).

Исследование гормонов сыворотки крови проводилось у пациентов натошак на анализаторе Sample Report Access 2 Immunoassay System S/N 506414 (США). Методом иммуноферментного анализа с использованием стандартной методики «БиоХимМак» (Россия) определяли аутоАТ к ТГ, ТПО, инсулину, рецептору тиреотропного гормона), собственным компонентам поджелудочной железы. Оптическую плотность растворов определяли на спектрофотометре Reader Pasteur LP-400

(Франция) с длиной волны 450 нм, после чего по результатам строили калибровочную кривую. УЗИ ЩЖ делали с использованием ультразвукового сканера ACUSON X300 (Германия). Исследование крови на наличие всего спектра аутоАТ проводилось с целью исключения/обнаружения аутоиммунных реакций V типа (рецепторноопосредованных).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов статистических программ (Microsoft Access, Excel for Windows, STATISTICA 6) с использованием методов непараметрического анализа. Количественные показатели представлены в виде $Me (L-H)$, где Me — медиана, L — нижний квартиль, H — верхний квартиль. Значимость статистических различий между двумя независимыми количественными переменными была оценена непараметрическим критерием Манна — Уитни. Взаимосвязь переменных выявляли, применяя расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование гипотиреоидное состояние отмечалось у 55 (36,7%), эутиреоидное — у 95 (63,3%) пациентов. На фоне проводимого этиопатогенетического лечения (левотироксином натрия) по окончании пятилетнего исследования гипотиреоидное состояние наблюдалось лишь у 25 (16,7%), эутиреоидное — у 125 (83,3%) человек. Эутиреоидное состояние диагностировалось при наличии аутоАТ к ткани ЩЖ и ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии при отсутствии изменений со стороны гормонов ЩЖ.

При первичном исследовании у пациентов в гипотиреоидном состоянии отмечалось значимое ($p < 0,01$) повышение уровня ТТГ в сравнении с контрольной группой. По окончании пятилетнего наблюдения его содержание снизилось, но оставалось высоким (табл. 1).

На момент включения в исследование вне зависимости от функционального состояния ЩЖ у пациентов регистрировалось наличие аутоАТ к ТГ, ТПО, к собственным компонентам поджелудочной железы, при этом титры аутоАТ к ТПО у лиц в гипотиреоидном состоянии были статистически значимо выше, чем у участников контрольной группы и у больных в эутиреоидном состоянии (для обоих показателей $p < 0,01$) (табл. 2). В период 5-летнего наблюдения в обеих подгруппах титры аутоАТ к ТПО прирастали и оставались значимо повышенными в сравнении с таковыми у участников контрольной группы ($p < 0,001$) вне зависимости от функционального состояния ЩЖ. Наблюдая за содержанием иммуноглобулинов в зависимости от гормонального состояния ЩЖ, можно отметить более чем двукратное увеличение количества IgA у пациен-

Таблица 1

Показатели гормонального профиля больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) до и после пятилетнего исследования в зависимости от функционального состояния щитовидной железы в сравнении с контрольной группой, Me (L-H)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные АИТ (n = 150)			
		до лечения		после лечения	
		гипотиреоз (n = 55)	эутиреоз (n = 95)	гипотиреоз (n = 25)	эутиреоз (n = 125)
Свободный трийодтиронин, пмоль/л	2,1 (2,05–2,3)	2,6 (2,45–2,65)	2,2 (2,05–2,25)	2,6 (2,45–2,65)	2,2 (2,05–2,25)
Свободный тироксин, пмоль/л	1,1 (0,85–1,25)	1,0 (0,75–1,05)	1,2 (1,2–1,3)	1,0 (0,75–1,05)	1,2 (1,2–1,3)
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	2,1 (2,0–2,2)	6,1 (6,1–6,2)*	1,4 (1,2–1,65)	4,3 (4,2–4,45)	2,4 (2,3–2,45)
Тиреоглобулин, ммоль/л	1,4 (1,25–1,45)	1,2 (1,15–1,3)*	2,3 (2,0–2,5)*	1,3 (1,25–1,4)	1,2 (1,15–1,3)

* Отличия от показателей контрольной группы статистически значимы ($p < 0,01$).

Состояние гуморального звена иммунитета больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) до и после пятилетнего исследования в зависимости от функционального состояния щитовидной железы в сравнении с контрольной группой, Me (L–H)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные АИТ (n = 150)			
		до лечения		после лечения	
		гипотиреоз (n = 55)	эутиреоз (n = 95)	гипотиреоз (n = 25)	эутиреоз (n = 125)
Аутоантитела (аутоАТ) к тиреоглобулину, МЕ/мл	0	1,6 (1,55–1,8)	1,4 (1,2–1,65)	1,8 (1,6–2,1)	1,6 (1,3–1,7)
АутоАТ к тиреопероксидазе, МЕ/мл	6,2 (4,2–6,7)	760 (735–840)*	634,5 (548–743)*, #	840 (740–880)*, #	720 (610–760)*, #
АутоАТ к инсулину, МЕ/мл	0	3,6 (3,45–4,05)	2,8 (2,6–3,8)	4,2 (4–4,6)	3,5 (3,1–3,8)
АутоАТ к рецептору тиреотропного гормона, МЕ/мл	0	0	0	0	0
АутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы, МЕ/мл	0	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)
IgA, г/л	2,1 (1,8–2,2)	5,2 (4,6–5,6)**	4,6 (4,6–4,8)**	5,4 (5,2–5,8)**	4,8 (4,5–5,1)***
IgM, г/л	2,1 (1,8–2,2)	1,6 (1,5–1,75)	2,2 (1,2–2,3)	1,8 (1,6–1,9)	2,4 (2,8–2,6)
IgG, г/л	11 (9–12)	16 (14–18)***	14 (13–15,5)***	18 (16–21)***	16 (14–18)***

Примечание.

- Отличия от показателей контрольной группы статистически значимы: (*) — $p < 0,001$, (**) — $p < 0,01$, (***) — $p < 0,05$.
- Отличия от показателей лиц с гипотиреозом статистически значимы: (#) — $p < 0,01$.

тов в обеих подгруппах ($p < 0,01$). Гипериммуноглобулинемия по IgG в обеих подгруппах была менее выраженной ($p < 0,05$). По окончании 5-летнего наблюдения содержание IgA, IgG в обеих подгруппах также оставалось повышенным в сравнении с контрольной группой.

Полученные результаты в основном совпадают с результатами исследования, проведенного в НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН [6]. Выявленные особенности гуморального звена иммунитета вероятнее всего связаны с дебютом заболевания, а не с регионом проживания пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Комисаренко Ю.И., Бобрин М.И. Аутоиммунные нарушения при эндокринной патологии. Новый взгляд на диагностику и менеджмент. По материалам 18th European Congress of Endocrinology (Munich, May 2016). *Международный эндокринологический журнал*. 2016; 4(76): 41–4. [Komisarenko Ju.I., Bobrik M.I. Autoimmunnye narusheniya pri jendokrinoj patologii. Novyj vzglyad na diagnostiku i menedzhment. Po materialam 18th European Congress of Endocrinology (Munich, May 2016). *Mezhdunarodnyj jendokrinojlogicheskij zhurnal*. 2016; 4(76): 41–4. (in Russian)]
- Чуркина Т.С., Лютфалиева Г.Т. Антитела к тиреоидной пероксидазе и их взаимосвязь с гормонами щитовидной железы и иммунологическими показателями крови у жителей г. Архангельска. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2011; 2(2): 104–5. [Churkina T.S., Lutfaliev G.T. Antitela k tireoidnoj peroksidaze i ih vzaimosvjaz' s gormonami shhitovidnoj zhelezy i immunologicheskimi pokazateljami krovi u zhitelej g. Arhangel'ska. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. 2011; 2(2): 104–5. (in Russian)]
- Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Роль аутоиммунных механизмов в дебюте АИТ у лиц, проживающих в условиях Среднего Приобья. *Материалы XI международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований»*. Нью-Йорк, 27–28 февраля 2017 г. Нью-Йорк; 2017. 1: 49–51. [Bolotskaja L.A., Tarljun A.A. Rol' autoimmunnyh mehanizmov v debjute AIT u lic, prozhivajushhih v uslovijah Srednego Priobja. *Materijal XI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Aktual'nye napravlenija fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij"*. N'ju-Jork, 27–28 fevralja 2017 g. N'ju-Jork; 2017. 1: 49–51. (in Russian)]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимое этиопатогенетическое лечение позволило нормализовать функцию щитовидной железы (ЩЖ) у 30 (54,5%) больных, находившихся в гипотиреотическом состоянии.

У пациентов в дебюте клинических и субклинических форм аутоиммунного тиреоидита регистрируется увеличение содержания аутоантител (аутоАТ) к белковым клеточным и внутриклеточным структурам ЩЖ.

Запущенный каскад аутоиммунных реакций приводит к последующему постепенному и безудержному синтезу аутоАТ различной тропности.

- konferencii "Aktual'nye napravlenija fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij". N'ju-Jork, 27–28 fevralja 2017 g. N'ju-Jork; 2017. 1: 49–51. (in Russian)]
- Тарлюн А.А., Болотская Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности впервые выявленного аутоиммунного тиреоидита у лиц, проживающих в условиях Среднего Приобья. *Материалы XI международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований»*. Нью-Йорк, 27–28 февраля 2017 г. Нью-Йорк; 2017. 1: 39–41. [Tarljun A.A., Bolotskaja L.A. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti vpervye vyjavlennogo autoimmunnogo tireoidita u lic, prozhivajushhih v uslovijah Srednego Priobja: Materijal XI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Aktual'nye napravlenija fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij". N'ju-Jork, 27–28 fevralja 2017 g. N'ju-Jork; 2017. 1: 39–41. (in Russian)]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2003; 6(49): 50–4. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Gerasimov G.A. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj Associacii Jendokrinojlogov po diagnostike i lecheniju autoimmunnogo tireoidita u vzroslyh. *Problemy jendokrinojlogii*. 2003; 6(49): 50–4. (in Russian)]
- Шагарова С.Г. К проблеме иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 1(26): 42–5. [Shagarova S.G. K probleme immunopatogeneza autoimmunnyh zabojevanij shhitovidnoj zhelezy. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011; 1(26): 42–5. (in Russian)]