

УДК 616.441-001-055.2-085+612.433

ИГНАТЕНКО Т. С.¹, МАЙЛЯН Э. А.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

УРОВНИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АУТОАНТИТЕЛ, ОТДЕЛЬНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

РЕФЕРАТ. Цель работы: исследовать влияние заместительной терапии левотироксином натрия у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) на сывороточные уровни общих иммуноглобулинов (Ig) классов G, A и M, трийодтиронина (FT3) и тироксина (FT4), тиреотропного гормона (ТТГ), аутоантител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ).

Материал и методы. Выполнены исследования у 147 женщин 31–47 лет с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом. По истечении 6 месяцев заместительной терапии левотироксином натрия повторно было обследовано 136 пациентов. Контрольную группу составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста. В сыворотке периферической крови определяли содержание IgG, IgA, IgM, FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО, анти-ТГ, интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-10.

Результаты. Установлено, что для первично выявленного АИТ характерна повышенная продукция общего IgG как до, так и через 6 месяцев заместительной терапии левотироксином натрия ($p < 0,01$). Контролируемая заместительная гормонотерапия обуславливает у больных нормализацию исходно сниженных ($p < 0,01$) уровней FT3 и FT4 и исходно повышенных ($p < 0,01$) показателей ТТГ. Благоприятная динамика вышеуказанных гормонов на фоне заместительной терапии сочетается у больных с АИТ с дальнейшим ростом ($p < 0,01$) и так уже исходно увеличенных ($p < 0,01$) уровней анти-ТПО. В то же время содержание при АИТ антител к ТГ одинаково увеличено как при первом, так и при повторном обследовании женщин ($p < 0,01$). Кроме того, корреляционный анализ показал положительные связи уровней IgA и IgM с концентрациями ИЛ-1β ($p < 0,05$) и значений общего IgG с показателями ИЛ-10 и анти-ТПО ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные отражают патогенетические механизмы аутоиммунного тиреоидита, их целесообразно использовать при мониторинге женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения, индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий и контроле их эффективности.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, цитокины, трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину, левотироксин натрия.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой мультидисциплинарную медицинскую проблему, далеко выходящую за рамки эндокринологии. Причиной этого являются высокая заболеваемость – до 10–12 % населения планеты [1], частый исход заболевания в виде первичного гипотиреоза, отсутствие этиопатогенетического лечения с доказанной эффективностью [2, 3]. Следует отметить, что заболевания щитовидной железы (ЩЖ), в том числе АИТ, в основном поражают женщин.

Приводятся данные, что распространенность тиреоидной патологии среди женщин в 5–20 раз превышает аналогичный показатель для мужчин. При этом, у женщин заболевания ЩЖ являются одними из самых распространенных, уступая только лишь диабету [4].

Важно подчеркнуть, что АИТ и гипотиреоз оказывают существенное влияние на репродуктивную функцию, осложняя течение беременности. Известно, что нормальная функция ЩЖ во время беременности

имеет решающее значение для развития центральной нервной системы у плода, а недостаточная активность железы может привести к психической дисфункции и нарушениям когнитивного развития [4]. Явный гипотиреоз связан с внутриутробной смертью плода, выкидышем, гестационной гипертензией, включая эклампсию, преэклампсию, преждевременные роды и низкий вес при рождении [5].

В патогенезе АИТ определенную роль играет гуморальный иммунный ответ, обусловленный антителами к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ). Данные аутоантитела способствуют развитию и хронизации АИТ, являясь причиной гибели фолликулярных клеток ЩЖ за счет индукции механизмов повреждения и апоптоза их [6]. Исследования показали связь между антителами к ЩЖ и потерей беременности, преждевременными родами, послеродовым тиреоидитом и отслойкой плаценты [5]. Женщины с положительным тестом на анти-ТПО имеют повышенную частоту выкидышей и мертворождений [7].

Для определения аутоиммунной природы заболевания ЩЖ, диагностики АИТ используют тесты на определение тиреоидных аутоантител [8]. Для выявления гипотиреоза, а также контроля эффективности заместительной гормональной терапии проводят обследование пациента на уровни в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), а также гормонов ЩЖ, в частности свободного трийодтиронина (FT3) и свободного тироксина (FT4) [9].

«Золотым стандартом» лечения гипотиреоза остается заместительная терапия левотироксином – экзогенной формой тироксина [10], целью которой является уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза и профилактика долгосрочных его осложнений [11, 12].

Следует отметить, что в настоящее время есть единичные работы, в которых исследовалось влияние заместительной терапии гипотиреоза при АИТ на факторы иммунного ответа, синтез тиреоидных аутоантител, продукцию гормонов ЩЖ, корреляцию указанных маркеров между собой и с уровнями про- и противовоспа-

лительных цитокинов. Однако представленные в них результаты противоречивы.

Цель работы – исследовать влияние заместительной терапии левотироксином натрия у женщин с АИТ на сывороточные уровни общих иммуноглобулинов (Ig) классов G, A и M, гормонов FT3, FT4 и ТТГ, аутоантител анти-ТПО и анти-ТГ.

Материал и методы

Дизайн исследования предполагал двукратное обследование пациентов – до лечения и через 6 месяцев заместительной терапии левотироксином натрия. Исследование проведено с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинкской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г.

В исследование было отобрано 147 женщин 31–47 лет с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом. При этом критериями исключения были эндокринная и аутоиммунная патология, хроническая патология печени и почек, онкологические, гематологические, хронические воспалительные и психические заболевания, метаболические расстройства. Исключались также пациенты, использующие иммуносупрессивную и гормональную терапию.

После первого обследования женщинам с АИТ и подтвержденным гипотиреозом назначали препарат левотироксина натрия. Оценка эффективности лечения и коррекция дозы лекарственного средства предусматривала контрольные исследования уровней в сыворотке крови FT3, FT4 и ТТГ каждые 2 мес. По истечении 6 месяцев терапии повторно было обследовано 136 пациентов. Индивидуально подобранная доза левотироксина, составлявшая от 25 до 150 мг в сутки, обеспечивала у всех обследованных лиц целевые уровни ТТГ от 0,23 до 3,40 мМЕ/л. Контрольную группу составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста.

Содержание IgG, IgA, IgM, FT3, FT4, ТТГ, анти-ТПО, анти-ТГ, ИЛ-1 β и ИЛ-10 определяли в сыворотке периферической крови, которую забирали утром натощак, с использованием иммуноферментных тест-систем производства «Алкор-Био» и «Вектор-Бест» (РФ).

Для статистического анализа использовали программу MedCalc® Statistical

Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021). Характер распределения исследуемых показателей в большинстве случаев отличался от нормального, в связи с этим рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых выборок применяли тест Манна-Уитни, а двух связанных – Т-критерий Вилкоксона. Связи между показателями, исследованными до начала терапии, определяли с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Статистически значимыми отличия принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ содержания общих иммуноглобулинов у женщин с АИТ показал повышение у них сывороточных уровней IgG как в начале исследования, так и через 6 месяцев заместительной терапии (рис. 1). Так, если в контрольной группе концентрации IgG составили 12,09 [10,20; 13,88] г/л, то у женщин с АИТ до лечения – 15,49 [13,84; 17,52] г/л ($p < 0,01$), после лечения – 14,75 [13,48; 16,47] г/л ($p < 0,01$).

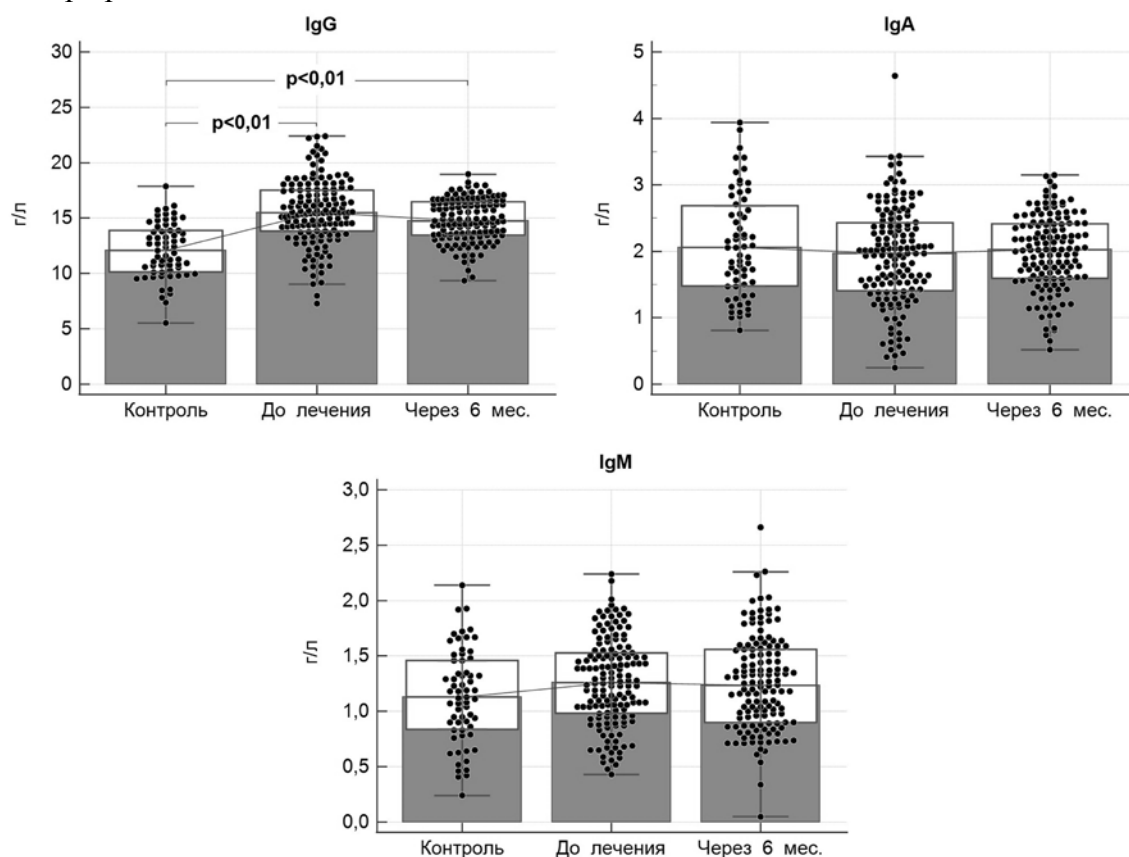


Рис. 1. Динамика содержания общих иммуноглобулинов М, А, G у женщин с АИТ и гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином натрия

Усиление продукции IgG у пациентов не сопровождалось изменениями сывороточных показателей IgA и IgM ($p > 0,05$). Значения IgA до и через 6 месяцев лечения определялись соответственно на уровнях 1,97 [1,42; 2,42] г/л и 2,03 [1,60; 2,41] г/л при показателях контрольной группы 2,06 [1,49; 2,67] г/л. Содержание IgM у больных с АИТ до лечения характеризовалось близкой к статистической значимости тенденцией к росту (1,26 [0,99; 1,53] г/л против 1,13 [0,85;

1,46] г/л в контроле; $p = 0,052$). После 6 месяцев заместительной терапии значения IgM у больных (1,24 [0,90; 1,56] г/л) не отличались от аналогичных показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Заместительная терапия привела к нормализации уровней гормонов, характеризующих функцию ЩЖ (рис. 2). Исходно сниженные ($p < 0,01$) концентрации FT3 и FT4 (2,09 [1,60; 2,40] пмоль/л и 8,47 [6,78; 9,70] пмоль/л соответственно) через 6 меся-

цев приема левотироксина натрия увеличились ($p < 0,01$) до показателей 4,73 [4,13; 5,56] пмоль/л и 15,45 [14,20; 16,95] пмоль/л соответственно. Причем, значения двух вышеуказанных гормонов у больных АИТ при повторном исследовании уже существенно не отличались от результатов здоровых лиц ($p > 0,05$), которые составили 4,69 [4,20; 5,35] пмоль/л и 15,10 [13,65; 17,10] пмоль/л соответственно.

Наряду с этим было выявлено закономерное снижение содержания в сыворотке крови ТТГ. У женщин с АИТ на

этапе инициации лечения уровень ТТГ достоверно ($p < 0,01$) превышал значения контрольной группы, составляя 7,43 [5,76; 8,77] мМЕ/л. После 6 месяцев терапии показатель гормона существенно снизился (от 7,43 [5,76; 8,77] мМЕ/л до 1,88 [1,02; 2,26] мМЕ/л; $p < 0,01$). Причем при повторном обследовании он уже не отличался от значений, зарегистрированных у здоровых лиц (1,88 [1,02; 2,26] мМЕ/л против 1,73 [0,98; 2,38] мМЕ/л в контроле; $p > 0,05$).

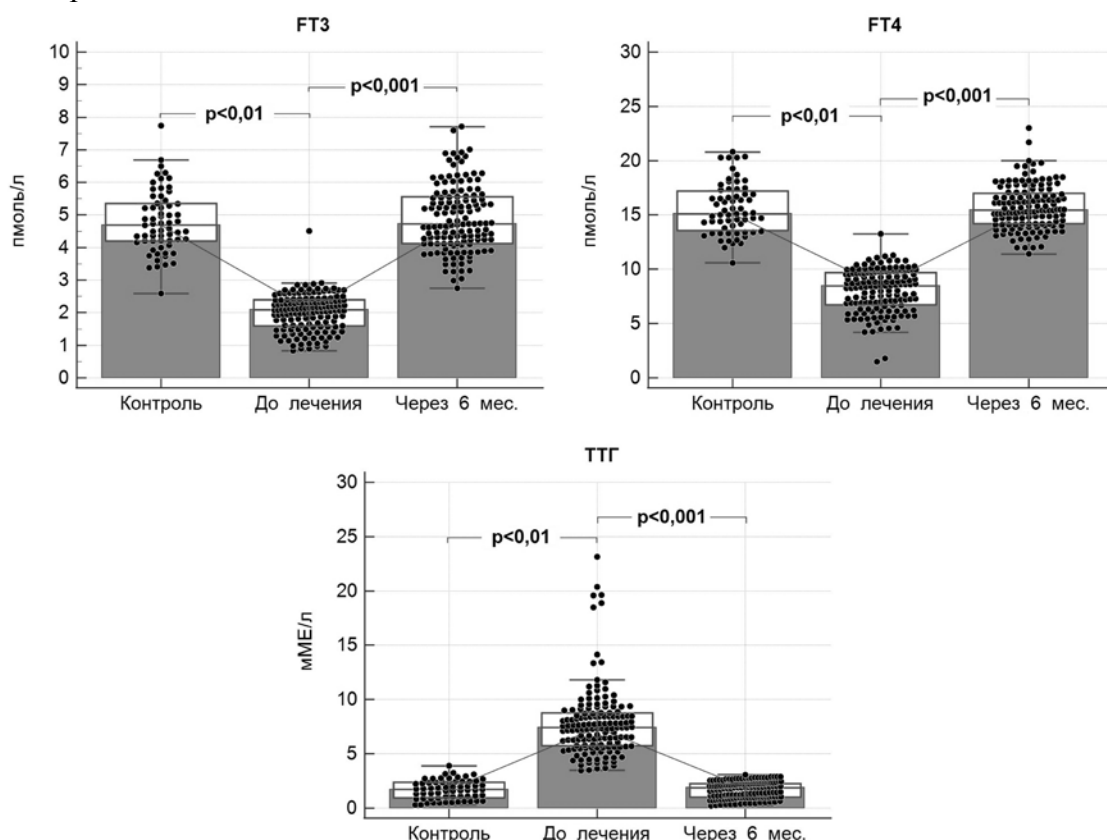


Рис. 2. Динамика содержания FT3, FT4 и ТТГ у женщин с АИТ и гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином натрия

Обращает на себя внимание рост концентраций анти-ТПО в динамике заместительной терапии (рис. 3). Содержание указанных аутоантител в группе женщин с первично выявленным АИТ было достоверно повышено (123,1 [102,0; 163,3] Ед/л против 14,8 [10,6; 19,4] Ед/л в контроле; $p < 0,01$). Через 6 месяцев приема левотироксина натрия уровень анти-ТПО у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ показал существенный прирост ($p < 0,01$), достигнув значений 225,5 [179,8; 299,6] Ед/л.

При анализе результатов тестирования больных с АИТ на наличие анти-ТГ мы не выявили существенного нарастания ($p > 0,05$) их уровней на фоне заместительной терапии (рис. 3). Однако и до лечения, и спустя 6 месяцев содержание данных аутоантител у больных было одинаково более высоким, 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; $p < 0,01$).

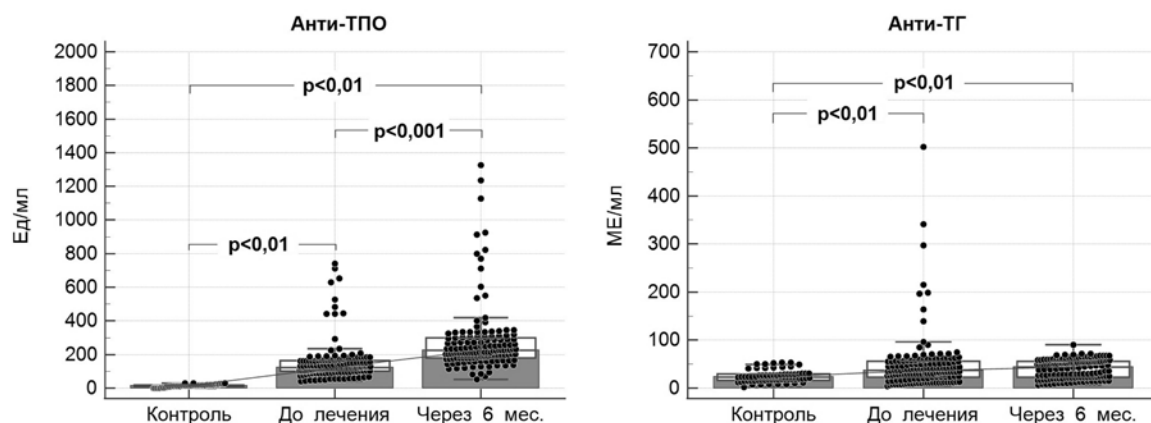


Рис. 3. Динамика содержания антитиреоидных аутоантител у женщин с АИТ и гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином натрия

Также мы выявили ряд достоверных корреляционных связей, характерных для показателей гуморального иммунитета (рис. 4). Так, сывороточные уровни IgA и IgM положительно коррелировали с концен-

трациями 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 ($r_s = 0,172$; $p = 0,0369$) и анти-ТПО ($r_s = 0,162$; $p = 0,0493$).

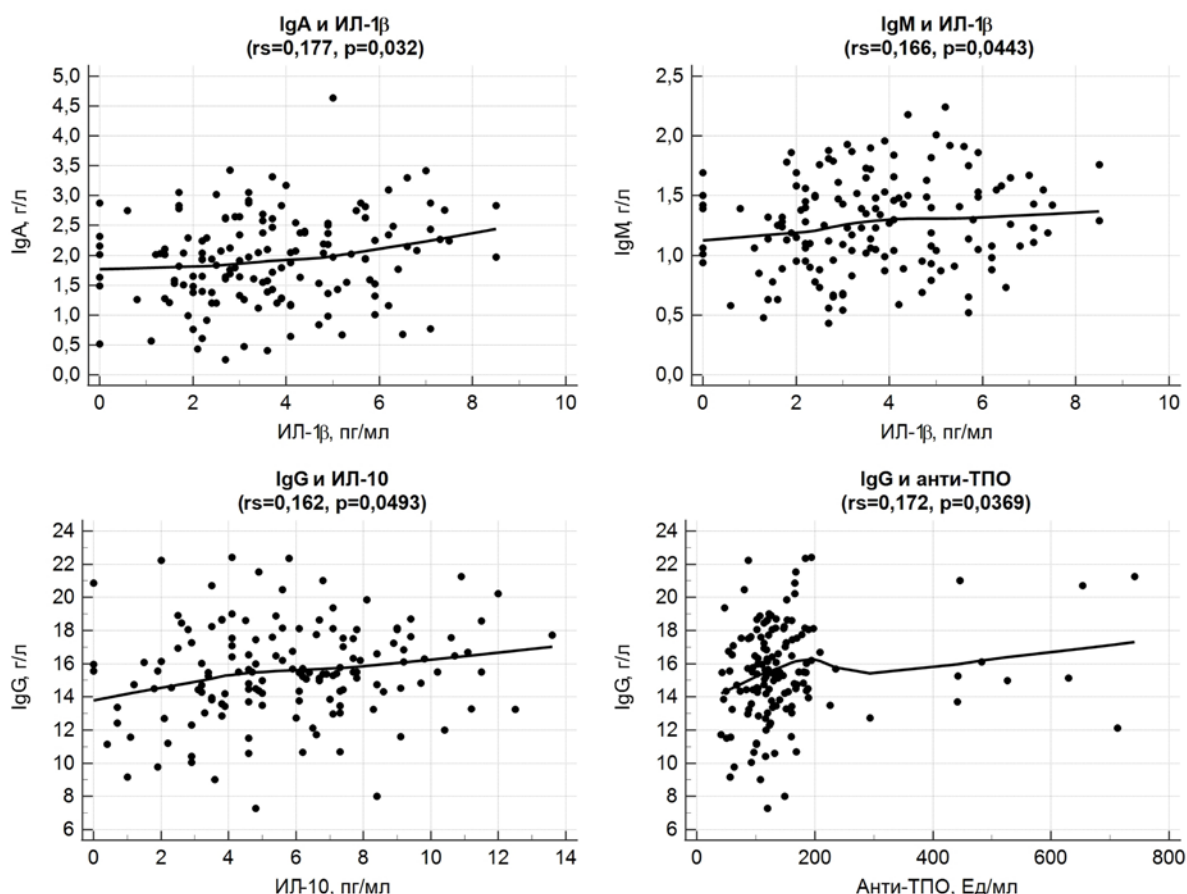


Рис. 4. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием общих иммуноглобулинов А, М, G и уровнями отдельных цитокинов и антитиреоидных антител у женщин с АИТ и гипотиреозом (показаны графики корреляции со значениями коэффициентов, статистически отличных от 0 на уровне значимости $p < 0,05$)

Таким образом, установлено, что для первично выявленного АИТ характерна повышенная продукция общего IgG как до, так и через 6 месяцев заместительной терапии левотироксином натрия ($p < 0,01$). Контролируемая заместительная гормонотерапия обуславливает у больных нормализацию исходно сниженных ($p < 0,01$) уровней FT3 и FT4 и исходно повышенных ($p < 0,01$) показателей ТТГ.

Благоприятная динамика вышеуказанных гормонов на фоне заместительной терапии сочетается у больных с АИТ с дальнейшим ростом ($p < 0,01$) и так уже исходно увеличенных ($p < 0,01$) уровней анти-ТПО. В то же время содержание антител к ТГ одинаково увеличено при АИТ как при первом, так и при повторном обследовании женщин ($p < 0,01$). Кроме того, корреляционный анализ показал положительные связи уровней IgA и IgM с концентрациями ИЛ-1 β ($p < 0,05$) и значений общего IgG с показателями ИЛ-10 и анти-ТПО ($p < 0,05$).

Сведения о концентрации общих IgA и IgM при АИТ с гипотиреозом немногочисленны. Выводы ряда исследований свидетельствуют как о возможной нормальной их концентрации при АИТ, так и их изменениях в сторону дефицита либо гиперпродукции. Выявленное нами повышение при АИТ уровней общего IgG и зарегистрированная корреляция их с концентрациями анти-ТПО находит отражение в исследованиях, показавших аналогичные результаты [13]. Авторы объясняют это преобладанием именно антител класса IgG в составе молекул анти-ТПО и анти-ТГ [14]. Корреляция уровней IgG с содержанием ИЛ-10 также согласуется с данными отдельных авторов, указывающих на избыточную продукцию этих иммунных факторов при АИТ [15]. Повидимому, повышенная выработка как IgG к тиреоцитам, так и цитокинов зависит от степени интенсивности аутоиммунного процесса. Учитывая, что заместительная терапия существенно не влияет на аутоиммунный процесс, предпосылок на снижение как общего IgG, так и анти-тиреоидных антител нет. Напротив, для АИТ характерно хроническое прогрессирующее течение. Поэтому аутоиммунная агрессия против тиреоцитов продолжается и может нарастать. Это

нашло отражение в обнаруженном нами приросте уровня анти-ТПО при повторном обследовании женщин с АИТ. Следует подчеркнуть, что результаты отдельных исследований свидетельствуют об отсутствии изменений уровней вышеуказанных аутоантител в динамике терапии пациентов с АИТ левотироксином натрия [16].

Выводы

При обследовании 147 женщин 31–47 лет с АИТ и гипотиреозом выявлено не зависящее от терапии левотироксином натрия в течение 6 месяцев повышение ($p < 0,01$) уровней общего IgG, которые положительно коррелируют с концентрациями ИЛ-10 и анти-ТПО ($p < 0,05$). Установлена корреляция значений IgA и IgM с показателями ИЛ-1 β ($p < 0,05$). Прием левотироксина натрия обеспечивает нормализацию как исходно сниженных уровней FT3, FT4, так и исходно повышенных значений ТТГ ($p < 0,01$). Благоприятные изменения в продукции гормонов сочетаются в динамике лечения женщин с АИТ с нарастанием ($p < 0,01$) и так уже исходно увеличенных ($p < 0,01$) концентраций анти-ТПО. Содержание анти-ТГ одинаково увеличено ($p < 0,01$) и до инициации лечения, и спустя 6 месяцев проведения заместительной гормональной терапии.

Список литературы

1. Wiersinga, W. M. Hashimoto's Thyroiditis / W. M. Wiersinga // *Thyroid Diseases. Endocrinology* / Vitti P., Hegedüs L. (eds). – Springer, Cham.; 2018. – P. 205–247.
2. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (литературный обзор) / Ю.В. Болдырева [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 175, №. – С. 110–113.
3. Lee, S.A. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis / S.A. Lee, N.E. Stetten, S.D. Anton // *Health Prim Car.* – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 1–5.
4. Evaluation of the Activities of Thyroid Hormones Among Pre- and Post-menopausal Euthyroid Women: A Cross-sectional Study from a Tertiary Care Teaching Hospital in India / B.R. Kolanu [et al.] // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. e4259.
5. Is There Any Relationship Between Thyroid Function Abnormalities, Thyroid Antibodies and Devel-

- opment of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) in Pregnant Women? / U.Y. Sert [et al.] // *Medeni Med J.* – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 195–201.
6. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis / I. Ates [et al.] // *Arch Physiol Biochem.* – 2018. – Vol. 124, № 4. – P. 351–356.
7. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women / A. Seungdamrong [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 5. – P. 843–850.
8. Soh, S.B. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility / S.B. Soh, T.C. Aw // *Ann Lab Med.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 3–14.
9. 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.
10. The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: the CONTROL HE Study / F.R. Ernst [et al.] // *Clin Drug Investig.* – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 71–83.
11. Malaty W. Primary hypothyroidism. 2017. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535>. Accessed 4 Jan 2017.
12. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement / J. Jonklaas [et al.] // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 1670–1751.
13. Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis / S.T. Kawashima [et al.] // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 45, № 2. – P. 236–243.
14. Fröhlich, E. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases [Text] / E. Fröhlich, R. Wahl // *Front. Immunol.* 2017. – № 8. – P. 521.
15. Здор, В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите / В.В. Здор // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 45–56.
16. The Effect of Levothyroxine and Selenium versus Levothyroxine Alone on Reducing the Level of Anti-thyroid Peroxidase Antibody in Autoimmune Hypothyroid Patients / A. Kachouei [et al.] // *Adv Biomed Res.* – 2018. – Vol. 22, № 7. – P. 1.

02.04.2021

IGNATENKO T.S.¹, MAYLYAN E.A.¹, KAPANADZE G.D.²¹ STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
«M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»² Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after Gusak V.K., Donetsk

LEVELS OF THYROID HORMONES AND AUTOANTIBODIES, INDIVIDUAL IMMUNE FACTORS IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

SUMMARY. Objective: to investigate the effect of sodium levothyroxine replacement therapy in women with autoimmune thyroiditis (AIT) on serum levels of total immunoglobulins (Ig) of G, A and M classes, triiodothyronine (FT3), thyroxine (FT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH), autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) and thyroglobulin (TGAb).

Material and methods. There were examined to 147 women of 31–47 years old with newly diagnosed AIT and hypothyroidism before the start of treatment. After 6 months of replacement therapy with sodium levothyroxine, 136 patients were re-examined. The control group consisted of 63 conditionally healthy women of the same age. In peripheral blood serum, the content of IgG, IgA, IgM, FT3, FT4, TSH, TPOAb, TGAb, interleukins (IL)-1 β , IL-10 was determined.

Results. It was found that the initially identified AIT is characterized by increased production of total IgG both before and after 6 months of replacement therapy with sodium levothyroxine ($p < 0,01$). Controlled hormone replacement therapy in patients leads to the normalization of initially low ($p < 0,01$) levels of FT3 and FT4 and initially elevated ($p < 0,01$) TSH levels. The favorable dynamics of the above hormones against the background of substitution therapy is combined in patients with AIT with a further increase ($p < 0,01$) and already initially increased ($p < 0,01$) levels of TPOAb. At the same time, the content of antibodies to TG is equally increased in AIT both during the first and during the second examination of women ($p < 0,01$). In addition, the correlation analysis showed a positive relationship between the levels of IgA and IgM with the concentrations of IL-1 β ($p < 0,05$) and the values of total IgG with the indicators of IL-10 and TPOAb ($p < 0,05$).

Conclusions. The obtained data reflect the pathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis, they are advisable to use when monitoring women with the above disease in the dynamics of treatment, individualizing treatment and prophylactic measures and monitoring their effectiveness.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, cytokines, triiodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, sodium levothyroxine.