

В.В. Шевчук, А.Н. Бруев, В.В. Кацай, Т.И. Костюкович, Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера
Городская клиническая больница № 1, г. Пермь

Оценка эффективности применения цитопротекторов и статинов в терапии аутоиммунного тиреоидита

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это заболевание, в основе которого лежит аутоиммунизация организма тиреоидными аутоантителами с последующей продукцией аутоантител и цитотоксических лимфоцитов [4]. В национальном руководстве по эндокринологии приводится следующее определение: «АИТ – аутоиммунное заболевание щитовидной железы, наиболее частая причина гипотиреоза» [8]. В последние годы наблюдается повсеместный рост эндокринной, в частности, тиреоидной патологии, особенно в йоддефицитных регионах, увеличивается доля аутоиммунного тиреоидита в структуре эндемического зоба. При этом неуклонное ухудшение экологической ситуации, сопряженное с ростом стрессовых воздействий социогенной природы в современных условиях приводит к развитию комплекса неспецифических защитно-приспособительных реакций, направленных на генез резистентности к неблагоприятным факторам, т.е. общему адаптационному синдрому. Многочисленными исследованиями доказано, что щитовидная железа вовлекается в обеспечение механизмов адаптации сразу после начала влияния стрессирующего фактора. Включение стереотипного комплекса неспецифических защитно-приспособительных реакций вызывает любой стрессор, воздействующий с большей или меньшей степенью интенсивности и длительности. Исходя из этого, практически любое вещество в определенных концентрациях может запустить в тиреоидной системе реакции неспецифической адаптации, а значит – в конечном счете, выступить в качестве стромогена [2, 5]. АИТ, как правило, развивается в возрасте 40–60 лет, при этом в 4–6 раз чаще у женщин, чем у мужчин.

Диагностическими критериями, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ являются: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический), наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии. При этом отмечено, что после установления диагноза АИТ дальнейшее исследование динамики уровня циркулирующих аутоантител к щитовидной железе с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения [3]. Данное положение дискуссионно, поскольку антитела к тиропероксидазе (АТ-ТПО) обладают цитотоксичностью и патогенетическим действием, блокируют

процесс йодификации тиреоглобулина и, следовательно, угнетают синтез тиреоидных гормонов, способны индуцировать комплементзависимую цитотоксичность и вызывают патологические изменения в структурных элементах фолликулов щитовидной железы, играя важную роль в патогенезе этого заболевания. Особенно важно, что функциональное состояние щитовидной железы при АИТ обусловлено наличием антител, которые непосредственно влияют на ее активность, т.е. АТ-ТПО снижают функциональную активность щитовидной железы. Как правило, титр АТ-ТПО в сыворотке крови отражает активность аутоиммунного ответа. Постоянно фиксируется прямая корреляция между титром этих антител и гистологическими изменениями в щитовидной железе при АИТ (Amino N., Tada H., 1995), также обнаружена связь между уровнем аутоантител и ультрасонографической картиной АИТ [7]. Для всех вариантов хронического АИТ общими эхографическими признаками являются: диффузная или очаговая неоднородность структуры, снижение эхогенности, усиленная или умеренно усиленная васкуляризация при проведении цветного доплерографического картирования. В процессе морфологической эволюции аутоиммунного процесса при АИТ функция щитовидной железы претерпевает стадийные изменения (от диффузно-очаговой лимфоцитарной с лимфоматозом инфильтрации щитовидной железы, гипертрофии и/или гиперплазии фолликулов, атипии и В-клеточной трансформации тиреоцитов в начальной стадии, до атрофии фолликулов и склероза стромы при длительном течении) с практически обязательным исходом в гипотиреоз [6].

В настоящее время специфической терапии аутоиммунного тиреоидита (АИТ) не существует. Отсутствуют убедительные данные об эффективности лечения АИТ иммунокорректирующими средствами (левамизол, тактивин и др.), нет веских доказательств целесообразности и таких методов лечения АИТ как плазмаферез, гемосорбция, лазерная терапия. Четко показана неэффективность использования кортикостероидов. При явлениях гипотиреоза рекомендуют препараты гормонов щитовидной железы – тироксин. Однако, отношение к использованию тиреоидных гормонов в фазе эутиреоза неоднозначно, часть авторов рекомендуют назначение L-тироксина в дозе 75–100 мкг/сут, поскольку тиреоидные гормоны обладают иммуномодулирующим

действием и на фоне их применения снижается титр антител к различным антигенам щитовидной железы, кроме того, препятствуют прогрессированию аутоиммунного процесса, уменьшая выработку ТТГ гипофизом [1], другие считают назначение препаратов левотироксина при АИТ без нарушения функции щитовидной железы нецелесообразным [3]. При назначении тиреоидных препаратов имеется риск развития осложнений – ятрогенного тиреотоксикоза, системного остеопороза, коронарной патологии и др., поэтому необходим четкий контроль дозирования тиреоидных препаратов, особенно в пожилом возрасте.

Целью нашей работы было оценить эффективность использования цитопротекторов и статинов для снижения уровня агрессии аутоантителами и влияние такой терапии на функциональную активность щитовидной железы.

Теоретическое обоснование. Воспалительные морфологические изменения при АИТ приводят к гипоксии ткани щитовидной железы, при этом важнейшим повреждающим фактором в условиях гипоксии является активация свободнорадикальных процессов, химизм которых заключается в образовании большого числа свободных радикалов, содержащих активный атом кислорода. Эти радикалы вступают во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода, либо могут непосредственно окислять органические молекулы (жирных кислот, участки белковых комплексов) с образованием свободнорадикальных фрагментов таких молекул или перекисных соединений. Статины обладают плеiotропными эффектами, включая противовоспалительный, а при АИТ аутоиммунное воспаление является обязательным компонентом заболевания, цитопротекторы способны подавлять свободнорадикальное окисление, являющееся универсальным неспецифическим молекулярным механизмом повреждения клеточных мембран.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 больных АИТ (все женщины) в возрасте 44–58 лет, анамнез АИТ – от 3 до 9 лет. Части больных в анамнезе проводилось «курсовое» лечение L-тироксина. Критерием включения в исследование было наличие АИТ, диагностированного в соответствии с принятыми критериями [3]. В нашем исследовании для проведения терапии использовали симвастатин «Вазилип» (КРКА, Словения) и цитопротектор «Мексикор» (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, «ЭкоФармИнвест»,

Россия). Для лечения АИТ Вазилип и Мексикор ранее не применялись. Больные были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту, сопутствующей патологии, тиреоидной функции. Группу I составили 16 больных, которым был назначен мексикор в дозе 0,1, по 1 капсуле 3 раза в день, в течение 3-х месяцев; в группе II (14 больных) был назначен комплекс препаратов – Вазилип в дозе 20 мг, по 1 таблетке (разовая доза) вечером в течение 3-х месяцев и Мексикор в дозе 0,1, по 1 капсуле 3 раза в день, в течение 3-х месяцев. Группу сравнения составили 10 больных АИТ. Обследование включало клинический осмотр, физикальное исследование щитовидной железы. Методом иммуноферментного анализа (наборы «Abbot», США) определяли уровень АТ-ТПО, ТТГ, свободного Т4, оценивали содержание натуральных киллеров, проводили количественную цитохимию дегидрогеназ лимфоцитов (метод Р.П.Нарциссова, 1969). УЗИ щитовидной железы выполняли исходно и через 12 недель после начала лечения. Статистическая обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с применением пакета статистических программ «Microsoft Office Excel».

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре все больные предъявляли жалобы на более или менее выраженный дискомфорт в области шеи (ощущение «тесного воротничка»), повышенную утомляемость, периодически сонливость, преходящую слабость. 28 обследованных отметили сухость кожи, 18 – избыточное выпадение волос, 33 – склонность к запорам. При пальпации у 34 больных щитовидная железа была I ст. (ВОЗ), у 6 – II ст., во всех случаях – диффузно-неоднородная, плотноватая, безболезненная, подвижная, региональные лимфоузлы не увеличены. При УЗИ эхографические данные соответствовали картине АИТ. Данные по уровню ТТГ, св.Т4, АТ-ТПО приведены в таблице (табл. 1).

Осложнений и побочных эффектов назначенной терапии не было отмечено ни в одном случае. На фоне цитопротекторной терапии в группе I и особенно при сочетанном приеме цитопротекторов и статинов в группе II, достоверно снизился уровень АТ-ТПО. При этом улучшилась функциональная активность щитовидной железы, также наиболее отчетливо отмеченная в группе II. В группе сравнения контролируемые показатели оставались без существенной динамики. Интересно отметить, что в группах I и II нормализовалось число натуральных киллеров, что также свидетельствует об ингибировании иммунной

Таблица 1. Показатели ТТГ, св. Т4, АТ-ТПО у обследованных больных

Показатель	Норма	Группа I (n=16)		Группа II (n=14)		Группа сравнения (n=10)	
		Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.
ТТГ, мМЕ/л	0,40–4,0	2,66±0,24	2,01±0,14	2,49±0,24	1,74±0,11	2,52±0,18	2,61±0,21
св. Т4, пмоль/л	9,14–23,8	14,1±3,51	18,1±2,89	12,94±2,65	20,22±1,9	11,35±2,76	12,1±3,2
АТ-ТПО, МЕ/л	0–30,0	850±90	210±30	940±130	90±25	890±110	860±115

агрессии. При оценке энзиматической активности лимфоцитов, косвенно отражающей степень выраженности общего адаптационного эндокринного синдрома при АИТ, установлено, что на фоне приема мексикора и вазилипа значительно возросло число клеток с высокой и средней активностью, причем в группе II преобладали лимфоциты именно с высокой активностью дегидрогеназ.

В динамике через 1 год обследовано 11 больных АИТ из группы II, показатели аутоагрессии определялись без отрицательной динамики, что позволяет говорить о стойком терапевтическом эффекте курса предложенной терапии. При УЗИ щитовидной железы в динамике отмечено улучшение эхографической картины – уменьшилась неоднородность паренхимы, снизилось количество и выраженность гипоэхогенных очагов. В группе сравнения контролируемые показатели существенно не изменились.

Таким образом, использование комбинации ста-тин + цитопротектор при АИТ можно рассматривать как эффективный метод патогенетической терапии, направленной на предупреждение снижения функции щитовидной железы и ассоциированных состояний. В применяемом способе Вазилип и Мексикор, потенцируя действие друг друга, обладают кроме стандартных, иммунокорригирующим эффектом, проявляющимся, в частности, снижением уровня иммуноагрессии и эффектом сохранения функционального потенциала щитовидной железы.

Литература

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство)/ М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская // М., Медицина, 2002.- 752 с.
2. Белевитин А.Б. Медико-географические особенности территории России и их медико-экологическая оценка/ А.Б. Белевитин, Л.Н. Образцов, А.М. Шелепов// СПб: ВМедА, РГО, Изд-во «Ъ», 2007.
3. Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых/ И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов, В.В. Фадеев и др. // *Клин. тиреоидология.* - 2003.- № 1.- С. 24-25.
4. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой.- Минск: Беларусь, 1996.
5. Терпугова О.В. Патологическая сущность зобной трансформации с точки зрения теории адаптации: Учебное пособие/ О.В. Терпугова, А.С. Аметов// Москва: РМАПО, 1997.
6. Трошина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Ультразвуковая и морфологическая диагностика/ Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, П.В. Юшков, Т.В. Солдатова // М.: РКИ Северопресс, 2008.- 132 с.
7. Чурилов Л.П. прогностическое значение некоторых серологических и ультрасонографических признаков аутоиммунного тиреоидита Хасимото/ Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев, М.В. Цой // Тезисы Всерос. науч.-практич. конф. «Клиническая эндокринология достижения и перспективы».- СПб, 2003.- С. 261-262.
8. Эндокринология: национальное руководство /Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1072 с.