

1. Anichini A., Mortarini R., Alberti S. et al. // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 38. — P. 485–489.
2. Enzmann D. R., Donaldson S. D., Kriss J. P. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1979. — Vol. 3, N 6. — P. 815–819.
3. Heufelder A. E., Bahn R. S. // Exp. clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 100. — P. 62–67.
4. Heufelder A. E., Bahn R. S. // Clin. exp. Immunol. — 1993. — Vol. 91. — P. 381–389.
5. Heufelder A. E. // Thyroid. — 1995. — P. 331–340.
6. Heufelder A. E. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 532–541.
7. Hodes B. I., Schoch D. E. // Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. — 1979. — Vol. 77. — P. 886–893.
8. Jaume J. C., Portolano S., Prummel M. F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 348–352.
9. Li R., Normato P., Kantor C. et al. // J. biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 2147–2154.
10. Panicucci M. // Acta endocrinol. — 1989. — Vol. 120, N 4. — P. 473–478.
11. Sfrikakis P. P., Tesar S., Baraf H. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1993. — Vol. 68. — P. 88–93.
12. Small R. G. // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 64, N 4. — P. 1125–1129.
13. Tsukada N., Miyagi K., Matsuda M., Yanagisawa N. // Ann. Neurol. — 1993. — Vol. 33. — P. 646–652.
14. Zohrens G., Ambrust T., Pirzer U. et al. // Hepatology. — 1993. — Vol. 18. — P. 798–803.

Поступила 18.09.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.441:615.835.14.03]-078.33

А. В. Королева, А. Л. Давыдов, М. Ю. Дмитриева

ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА УРОВЕНЬ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ И ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ У ЛИЦ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра внутренних болезней № 3 (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) ММСИ им. Н. А. Семашко

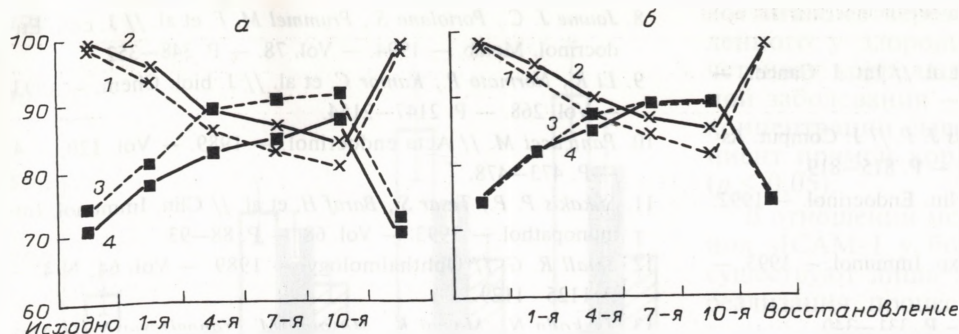
Приведены результаты оценки уровня органонеспецифических и органоспецифических антител и их динамика под влиянием нормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) у 25 практически здоровых и 34 лиц с патологией щитовидной железы в состоянии эутиреоза. Всем обследуемым проводили гипоксическую пробу до и после курса ИГТ (ИГТ — в индивидуальных режимах периодического дыхания гипоксической газовой смесью и атмосферным воздухом). У лиц с заболеваниями щитовидной железы исходно титры антител к различным органам и тканям выше, чем у практически здоровых. При адаптации к нормобарической гипоксии у всех пациентов улучшалась переносимость гипоксического воздействия, о чем свидетельствуют показатели гемодинамики. Состояние эутиреоза не изменилось. Наблюдалось достоверное снижение титров антител после ИГТ как при патологии щитовидной железы, так и у практически здоровых лиц. ИГТ оказывает положительное влияние на систему гуморального иммунитета. ИГТ может быть рекомендована пациентам с патологией щитовидной железы в комплексе с другими методами лечения.

Time course of organ-nonspecific and organ-specific antibodies during normobaric interval hypoxic training (IHT) is followed up in 25 normal subjects and 34 patients with thyroid diseases in a state of euthyrosis. Hypoxic test was carried out in all examinees before and after IHT. IHT was performed in individual regimens of inhalations of hypoxic gas mixture and ambient air alternatively. The initial titers of antibodies to different organs and tissues were higher in the patients than in normal subjects. According to hemodynamic parameters, the tolerance of hypoxia improved after adaptation of patients to normobaric hypoxia. The euthyrosis status did not change. Antibody titers significantly decreased after IHT both in the patients and normal subjects. IHT had a positive effect on the humoral immunity. IHT is recommended for patients with thyroid diseases to be used in complex with other methods of treatment.

Исследования последних лет доказывают особую роль нарушений системы иммунитета в патогенезе многих заболеваний. По мнению ряда авторов, эндокринные органы предрасположены к развитию в них аутоиммунных процессов [1, 14]. Особенно много работ посвящено заболеваниям щитовидной железы. Патологический процесс в щитовидной железе, как известно, часто сопровождается другой аутоиммунной патологией [8, 10, 14]. Развитие иммунного процесса можно охарактеризовать по уровню органонеспецифических и органоспецифических антител к различным органам и тканям в плазме [6]. Традиционная терапия не всегда эффективна в нормализации иммунно-

го звена патогенеза при заболеваниях щитовидной железы [12].

Как показали многочисленные исследования, интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) оказывает положительное влияние на функциональное состояние различных органов и систем организма, повышает неспецифическую резистентность организма [2, 5]. При патологии сердечно-сосудистой системы отмечены уменьшение тяжести и урежение приступов стенокардии, нормализация пульса и артериального давления, при хронических заболеваниях легких — увеличение объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, уменьшение обструктивных и



Показатели степени насыщения гемоглобина артериализированной капиллярной крови кислородом и пульса при ГП.

а — пациенты с заболеваниями щитовидной железы; б — практически здоровые лица. По осям ординат: слева — SaO_2 (в %), справа — пульс (в минуту); по осям абсцисс — время ГП (в мин). 1 — SaO_2 до лечения; 2 — SaO_2 после лечения; 3 — пульс до лечения; 4 — пульс после лечения.

рестриктивных нарушений, при ревматических процессах — уменьшение болевого синдрома, количества медиаторов воспаления и многие другие положительные эффекты [3, 5]. Имеются данные и о воздействии ИГТ на некоторые параметры клеточного и гуморального иммунитета. Показано, что происходит увеличение количества таких субпопуляций Т-лимфоцитов, как Т-хелперы, CD3, CD4, CD8, уменьшение количества Т-супрессоров [9].

Адаптация к интервальной гипоксии вызывает снижение реактивности системы клеточного иммунитета на стресс [11]. Данных о действии ИГТ на иммунный статус у больных с заболеваниями щитовидной железы в настоящее время в литературе нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ИГТ на уровень органоспецифических и органонеспецифических антител при патологии щитовидной железы.

Материалы и методы

Обследовано 59 лиц в возрасте 20—65 лет. У 34 женщин в возрасте 20—64 лет обнаружена патология щитовидной железы, из них 6 человек ранее наблюдались в течение 3—7 лет по поводу аутоиммунного тиреоидита, 1 человек — по поводу постоперационного гипотиреоза. У 27 человек заболевание диагностировано только при обследовании, из них у 10 аутоиммунный тиреоидит, у 9 узловой зоб II—IV степени, у 8 диффузное увеличение щитовидной железы.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц (6 мужчин и 19 женщин) в возрасте 26—63 лет.

Клинических данных о нарушении функции щитовидной железы не было. Содержание в плазме тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы фирмы "Oy Medix Biochemica Ab" (Финляндия).

Патологию щитовидной железы выявляли при клиническом осмотре и ультразвуковом исследовании щитовидной железы аппаратом "Fukuda Denshi F 5000" с помощью линейного датчика 7,5 МГц. Оценивали размеры и структуру ткани щитовидной железы [7, 13].

Определяли титр антител: органонеспецифических (к денатурированной ДНК, нативной ДНК, коллагену, эластину), органоспецифических (к толстому и тонкому кишечнику, печени, легким, сердцу, почкам) — методом твердофазного ИФА,

учитывая реакцию на спектрофотометре типа "Multiskan", анализируя оптическую плотность; антитела к тиреоглобулину — количественным методом ИФА (наборы фирмы "Илья Мечников" совместно с НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН).

До курса ИГТ (для определения реакции организма на кратковременную гипоксию и подбора индивидуального режима тренировок) и после ИГТ (для оценки адаптации к гипоксии) всем обследуемым проводили гипоксическую пробу (ГП) [5]. ГП представляет собой дыхание гипоксической газовой смесью (ГГС), содержащей 11% кислорода (O_2), в течение 10 мин.

В ходе пробы и в период восстановления — реоксигенации определяли артериальное давление, частоту пульса, степень насыщения гемоглобина артериализированной капиллярной крови кислородом (сатурация гемоглобина кислородом — SaO_2 , в %) с помощью пульсоксиметра "Nuxoxia Medical Ltd" транскутанным методом в непрерывном режиме. Подачу ГГС постоянного состава осуществляли с помощью гипоксикатора фирмы "Nuxoxia Medical Ltd" (Россия).

ИГТ проводили в индивидуальных режимах: чередование дыхания ГГС 9—12% O_2 в течение 3—5 мин с дыханием атмосферным воздухом 3—5 мин по 5—10 циклов за сеанс, количество сеансов 19—25 ежедневно 5 раз в неделю. Режимы тренировок изменяли при стабилизации SaO_2 на $85 \pm 1\%$ при дыхании ГГС, длительность паузы определялась временем восстановления до исходных показателей SaO_2 .

Пациентам, получавшим лечение тиреοидным гормоном, дозы не меняли. При впервые выявленных заболеваниях медикаментозную терапию до и в течение курса ИГТ не назначали.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

ГП до лечения показала, что у пациентов с заболеваниями щитовидной железы исходно степень насыщения гемоглобина артериализированной капиллярной крови кислородом достаточно велика ($97,85 \pm 0,26\%$), как и в контрольной группе ($97,84 \pm 0,25\%$), что свидетельствует о компенсации у этих больных процессов кислородного метаболизма (см. рисунок). При проведении ГП наблюдалось постепенное снижение SaO_2 до $80,26 \pm 0,72$ и $81,68 \pm 1,17\%$ соответственно по группам на 10-й минуте пробы. Крити-

Показатель		Аутоиммунный тиреоидит (n = 16)	Узловой зоб (n = 9)	Диффузное увеличение щитовидной железы (n = 8)	Постоперационный гипотиреоз (n = 1)	Практически здоровые (n = 25)
Органонеспецифические антитела:						
нативная ДНК	до лечения	1,19 ± 0,05	1,29 ± 0,05	1,14 ± 0,04	1,2	1,0 ± 0,06
	после "	0,93 ± 0,04***	1,01 ± 0,04**	0,99 ± 0,05*	1,0	0,82 ± 0,05*
денатурированная ДНК	до лечения	1,16 ± 0,07	1,33 ± 0,1	1,1 ± 0,06	1,0	1,08 ± 0,06
	после "	0,98 ± 0,05	1,03 ± 0,04*	0,91 ± 0,04	1,0	0,89 ± 0,04*
коллаген	до лечения	1,13 ± 0,08	1,2 ± 0,06	1,34 ± 0,1	0,9	0,84 ± 0,05
	после "	0,83 ± 0,04*	0,98 ± 0,07*	1,0 ± 0,09*	0,7	0,72 ± 0,05
эластин	до лечения	1,15 ± 0,09	1,23 ± 0,1	1,3 ± 0,08	0,9	0,79 ± 0,06
	после "	0,84 ± 0,06*	0,93 ± 0,07*	1,04 ± 0,07*	0,7	0,68 ± 0,04
Органоспецифические антитела:						
толстый кишечник	до лечения	1,02 ± 0,04	1,03 ± 0,07	1,15 ± 0,06	0,8	0,78 ± 0,04
	после "	0,78 ± 0,04*	0,83 ± 0,06	0,94 ± 0,05*	0,6	0,65 ± 0,04*
тонкий кишечник	до лечения	0,93 ± 0,05	1,03 ± 0,07	1,14 ± 0,07	0,6	0,82 ± 0,06
	после "	0,78 ± 0,04*	0,81 ± 0,06*	0,9 ± 0,07*	0,5	0,62 ± 0,04**
печень	до лечения	1,14 ± 0,07	1,19 ± 0,07	1,26 ± 0,07	0,6	0,9 ± 0,06
	после "	0,79 ± 0,05***	0,91 ± 0,04**	0,91 ± 0,08*	0,6	0,7 ± 0,03**
легкие	до лечения	1,04 ± 0,05	1,08 ± 0,05	1,13 ± 0,04	0,7	0,82 ± 0,05
	после "	0,89 ± 0,05*	0,84 ± 0,06*	0,9 ± 0,06*	0,6	0,66 ± 0,04*
сердце	до лечения	1,14 ± 0,04	1,13 ± 0,03	1,26 ± 0,09	0,8	0,89 ± 0,04
	после "	0,84 ± 0,04***	0,82 ± 0,06**	0,94 ± 0,06*	0,6	0,69 ± 0,04**
почки	до лечения	1,11 ± 0,06	1,27 ± 0,1	1,15 ± 0,06	1,0	0,88 ± 0,06
	после "	0,94 ± 0,04*	0,88 ± 0,06**	1,04 ± 0,05	1,0	0,62 ± 0,03*
антитела к тиреоглобулину	до лечения	277,34 ± 41,66	143,5 ± 27,3	100,4 ± 11,34	60	—
	после "	85,31 ± 8,59***	110,7 ± 24,2	60,4 ± 10,14*	65	—

Примечание. Звездочка — статистическая достоверность показателей после лечения по сравнению с показателями до лечения: одна — $p < 0,05$; две — $p < 0,01$; три — $p < 0,001$.

ческого снижения SaO_2 (ниже 74%) не наблюдалось. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в исходном состоянии у больных составляла $74,26 \pm 1,92$ в минуту, в контрольной группе — $74,2 \pm 1,84$ в минуту. При дыхании ГГС отмечалось увеличение ЧСС: на 4-й минуте до $88,68 \pm 2,15$ и $87,52 \pm 2,59$ в минуту, а на 10-й минуте до $91,18 \pm 2,0$ и $88,24 \pm 2,68$ в минуту соответственно по группам. Несколько более выраженная тахикардия у пациентов с патологией щитовидной железы, возможно, отражает напряжение симпатико-адреналовой системы. В период восстановления SaO_2 возвращалась к исходному уровню: $97,76 \pm 0,2\%$ в основной группе и $97,64 \pm 0,22\%$ в контроле, ЧСС — $72,44 \pm 1,68$ и $73,32 \pm 1,59$ в минуту соответственно, что отражает нормальную динамику приспособительных реакций. Артериальное давление в ходе ГП изменялось разнонаправленно: по гипо-, гипертоническому типу и без изменений, не достигая при этом критических цифр. Хорошая клиническая переносимость гипоксического воздействия у 100% обследуемых, показатели кислородного метаболизма, сердечно-сосудистой системы позволили оценить реакцию организма на кратковременную гипоксию как благоприятную и включить ИГТ в лечебно-профилактическую программу [5].

Проведенные нами исследования показали, что в группе больных с заболеваниями щитовидной железы у 24 (70,6%) из 34 человек уровень аутоантител к тиреоглобулину исходно превышал норму (менее 100 мЕ/мл), повышаясь до 1000 мЕ/мл. Наиболее высокий титр антител отмечался при аутоиммунном тиреоидите, ниже — при узловом

зобе и практически в пределах нормы — при диффузном увеличении щитовидной железы (см. таблицу). При обследовании у пациентов с заболеваниями щитовидной железы исходно уровень органонеспецифических и органоспецифических антител выше, чем в контрольной группе, о чем свидетельствуют данные таблицы. У больных с аутоиммунным тиреоидитом и узловым зобом в наибольшем титре определялись органонеспецифические антитела и к паренхиматозным органам (печень, сердце, почки), при диффузном увеличении щитовидной железы — к коллагену и эластину среди органонеспецифических и к печени, и к сердцу среди органоспецифических антител. При постоперационном гипотиреозе уровень антител был в пределах нормы. Таким образом, при детальном анализе данных уровень антител, превышающий допустимый, встречается в целом с одинаковой частотой как к органонеспецифическим, так и к органоспецифическим антигенам. Это можно расценить как наличие патологического процесса в различных органах (органоспецифические антитела), в том числе и иммунного генеза, наличие неспецифической реакции системы иммунитета к собственным тканям (органонеспецифические антитела). Полученные данные подтверждают теорию о системности аутоиммунных нарушений, наблюдаемых у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы. Аутоиммунная патология других органов может выступать в роли провоцирующего фактора развития заболевания щитовидной железы или быть следствием одного процесса [8, 10].

В течение месяца обследуемые получали курс ИГТ по описанной выше методике. Все пациен-

ты отмечали улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, нормализацию сна. В течение всего периода наблюдения пациенты находились в состоянии клинического и лабораторного эутиреоза. У 20 человек основной группы до ИГТ содержание ТТГ составляло $3,15 \pm 0,82$ мЕ/л (норма 0,32–5,2 мЕ/л), T_3 — $2,8 \pm 0,65$ нмоль/л (норма 1,0–2,8 нмоль/л), T_4 — $15,52 \pm 1,33$ нмоль/л (норма 9,0–28,3 нмоль/л), после ИГТ — $3,59 \pm 0,87$ мЕ/л, $2,4 \pm 0,57$ и $12,97 \pm 1,32$ нмоль/л соответственно.

Анализ повторной ГП после курса ИГТ выявил улучшение переносимости острой гипоксии как у больных, так и в контрольной группе. SaO_2 исходно составляла $98,35 \pm 0,14$ и $98,2 \pm 0,18\%$, снижение на 10-й минуте — до $84,38 \pm 0,67$ и $84,88 \pm 1,02\%$, восстановление — до $98,32 \pm 0,15$ и $98,04 \pm 0,17\%$ соответственно по группам (см. рисунок). ЧСС исходно составляла $70,88 \pm 1,38$ и $74,48 \pm 1,34$ в минуту, на 4-й минуте — $82,15 \pm 1,85$ и $85,36 \pm 1,68$ в минуту, на 10-й минуте — $86,68 \pm 1,99$ и $88,32 \pm 1,75$ в минуту, восстановление — $70,38 \pm 1,28$ и $73,92 \pm 1,28$ в минуту соответственно по группам. Артериальное давление изменялось с меньшими колебаниями и с более четкой гипотензивной тенденцией. Данные изменения можно охарактеризовать как повышение адаптационных возможностей организма, более эффективную его мобилизацию [2, 5].

При оценке показателей гуморального иммунитета через 15 дней после курса ИГТ (отсроченный эффект адаптации) обнаруживается четкая тенденция к снижению уровня антител как в контрольной группе, так и у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и при исходно повышенном, и при нормальном титре (см. таблицу). Наиболее выражена динамика в группе больных аутоиммунным тиреоидитом: выявлено достоверное снижение уровня антител к тиреоглобулину. При проведении курса плацебо изменений указанных показателей не наблюдалось. Улучшение показателей гуморального иммунитета можно объяснить положительным влиянием на спектр лимфоцитов, уменьшением патологических проявлений в органах и тканях, улучшением элиминации антител из организма [4, 5].

Таким образом, ИГТ оказывает положительное влияние на систему иммунитета как у практически здоровых лиц, так и у больных с заболеваниями щитовидной железы. Адаптация к гипок-

сии за счет своего перекрестного эффекта действительно защищает исполнительные органы и регуляторные системы организма, в том числе и при патологии щитовидной железы.

Выводы

1. Уровень как органонеспецифических, так и органоспецифических антител при аутоиммунном тиреоидите, узловым зобе, диффузном увеличении щитовидной железы выше, чем у практически здоровых лиц, что подтверждает наличие у этих больных системного характера аутоиммунных нарушений.

2. ИГТ при заболеваниях щитовидной железы и у здоровых лиц снижает уровень органонеспецифических и органоспецифических антител, повышает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

3. ИГТ может быть рекомендована пациентам с заболеваниями щитовидной железы в комплексе с другими методами лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А. П., Потемкина Е. Е., Пешева Н. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 1. — С. 56–58.
2. Колчинская А. З. // Интервальная гипоксическая тренировка: эффективность, механизмы действия. — Киев, 1992. — С. 107–113.
3. Материалы 2-й международной конф. "Гипоксия в медицине" 19–21 июня 1996. г. Москва. // J. Hypoxia med. — 1996. — № 2. — С. 1–131.
4. Меерсон Ф. З., Фролов Б. А. // Пат. физиол. — 1990. — № 3. — С. 16–21.
5. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М., 1993.
6. Петров Р. В. Иммунология. — М., 1987. — С. 317–322.
7. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Матвеев Е. Г. и др. // Ультразвуковая диагностика: нормативные материалы и метод. рекомендации / Под ред. С. А. Бальтера. — М., 1990. — С. 195–203.
8. Caron Ph., Lassoued S., Dromer C. et al. // Thyroidol. Clin. exp. — 1993. — Vol. 4. — P. 99–102.
9. Kotlyarova L. A., Stepanova E. N., Tkatchouk E. N. et al. // Ibid. — 1994. — N 4. — P. 11–12.
10. Mariotti S., Sangoni P., Barbesino G. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 328. — P. 1506–1508.
11. Smolyagin A. I., Frolov B. A. // J. Hypoxia med. — 1995. — N 1. — P. 9–11.
12. Takasu N., Komiya I., Asawa T. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 1084–1087.
13. Vitti P., Rago P. et al. // Acta endocrinol. — 1992. — Vol. 126. — P. 128–131.
14. Weetman A. P., McGregor A. M. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 6. — P. 788–830.

Поступила 07.10.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.146.2-008.341.1-07:616.45-008.1

М. В. Корякин, А. С. Акопян, В. И. Васильев

ВЕНОЗНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И АНДРОГЕННАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи (дир. — канд. мед. наук А. С. Акопян) Минздрава РФ, Москва

Изучение андрогенной функции надпочечников у пациентов с венозной почечной гипертензией показало существенное повышение у них уровня 17 α -гидрохсипрегненолона и ДГЭА-С в периферической крови и экскреции ДГЭА-С с

Study of the adrenal androgenic function in patients with venous renal hypertension showed a notable increase of the levels of 17 α -hydroxypregnenolone and DHEA-C in the peripheral blood and of DHEA-C excretion with the urine. Analysis