

*Л.И. Слобожан*

## ОСОБЕННОСТИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЛЕВРАЛЬНОМ СИНДРОМЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского"  
кафедра нетрадиционной медицины ФПО  
(зав. – проф. Н.В. Мирошниченко)  
г. Симферополь*

**Ключевые слова:** гипофизарные и тиреоидные гормоны, хроническая сердечная недостаточность, плевральный синдром

**Key words:** pituitary and thyroid hormones, chronic heart failure, pleural syndrome

**Резюме.** У хворих з плевральним синдромом (гідроторакс, параневмонічний, туберкульозний і параканкротний плеврит) вивчено вміст гормонів гіпофізарно-тиреоїдної осі, а також функціональна інтеграція тироїдної та імунної систем. Встановлено, що у хворих з гідротораксом і параканкротним плевритом формується синдром низького трийодтироніну, що супроводжується формуванням системної дисрегуляції функціональної інтеграції клітинного імунітету і гормонів тироїдної лінії і втратою тимус-залежної активації Т-клітинної ланки імунітету. Виявлено, що використання замісної терапії тироїдними гормонами для опосередкованої (через фактори тимуса) активації клітинного імунітету у хворих з хронічною серцевою недостатністю патофізіологічно обґрунтовано.

**Summary.** The contents of hormones of pituitary-thyroid axis and the functional integration of thyroid and immune systems were studied in patients with pleural syndrome (hydrothorax, parapneumonic, tuberculous and paracancerous plurisy). It is established that in patients with hydrothorax and malignant pleural effusions, low triiodothyronine syndrome develops, which is accompanied with disordered systemic regulation of functional integration of cell immunity and thyroid hormones and loss of thymus-dependent activation of T-cell immunity. The usage of replacement therapy with thyroid hormones for mediated (by thymic factors) activation of cell immunity is pathophysiologically grounded in patients with chronic heart failure.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и тяжелым осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2], что обуславливает преждевременную утрату трудоспособности, раннюю инвалидизацию, значительное уменьшение продолжительности жизни больных и высокий уровень летальности [3]. По данным экспертов ВОЗ, в мире общее число больных с ХСН приближается к 15 млн. человек [4]. Существенное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутое за последние три десятилетия в большинстве индустриальных стран, в том числе и в Украине, не сопровождалось снижением летальности от ХСН, как и снижение госпитализаций по этой причине [7]. Таким образом, ХСН фактически продолжает оставаться летальной стадией сердечно-сосудистой патологии [1].

Особый интерес в контексте настоящего исследования имеют научные данные, документирующие развитие дисбаланса гормонов тиро-

идной линии при многих нетиреоидных заболеваниях, включая патологию сердечно-сосудистой системы [8, 11]. Выделяется несколько форм изменения тироидного гомеостаза, для обозначения которых используются различные термины. Для обозначения субклинического дисбаланса гормонов ЩЖ, развивающегося при заболеваниях внутренних органов без патологии ЩЖ, используется ряд терминов: "синдром нетиреоидной слабости", "синдром эутиреоидной слабости", "синдром низкого трийодтиронина", синдром "усталой" или "слабой" эутиреоидной ЩЖ, "T<sub>4</sub>-low-syndrome", "T<sub>3</sub>-low-syndrome", "euthyroid sick syndrome", SYDS (stomach yin deficiency syndrome – "синдром недостаточности эндокринной функции живота"), дисбаланс функциональной автономии щитовидной железы и др. В отдельную группу выделяется синдром резистентности (генерализованной и гипопитарной) к тироидным гормонам, в основе которой лежат мутации гена, ответственного за синтез рецептора к тироидным гормонам. В

настоящее время идентифицировано 3 изоформы рецептора к тироидным гормонам:  $\alpha$ -рецептор,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы. Все они локализируются в ядре и осуществляют комплексообразование с  $T_3$ , после чего происходит передача сигнала, стимулирующего или ингибирующего транскрипцию определенных генов [9, 11].

По данным Hamilton M.A. (1993) [12], у большинства больных с застойной ХСН выявляется снижение содержания  $T_3$ , что расценивается автором как составная часть патогенеза ХСН, а также как независимый фактор ближайшего неблагоприятного прогноза. Наличие субклинического "обрыва"  $T_3$ -неогенеза при ХСН выявлено и в других исследованиях [14]. Указанные факты легли в основу использования тироидных гормонов и их аналогов в лечении застойной ХСН [11]. Обнаруженные у больных ХСН при наличии синдрома низкого  $T_3$  усугубления нарушений сердечного выброса и сократительной способности миокарда связывают с  $T_3$ -регулируемой экспрессией кардиомиоцитами определенных генов [10].

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения заместительной гормональной терапии (тироидные гормоны) в комплексном лечении больных с застойной сердечной недостаточностью с гидротораксом при синдроме низкого трийодтиронина. В рамках указанной цели в статье представлены результаты оценки гипоталамико-тиреоидной системы у больных с гидротораксом в сравнении с плевральным синдромом другой этиологии.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Под наблюдением состояло 137 больных, находившихся на лечении в ГУ "Республиканский кардиологический диспансер", пульмонологическом отделении 7-й городской клинической больницы г.Симферополя. Все обследованные больные были разделены на следующие группы. В 1-ю группу вошли 30 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), течение которой не осложнилось развитием плеврального выпота. Во 2-ю группу включены 29 больных ХСН, течение которой осложнилось развитием гидроторакса. В 3-ю группу вошли 26 больных пневмонией, течение которой осложнилось развитием экссудативного плеврита. У 25 больных, вошедших в 4-ю группу, был диагностирован туберкулезный плеврит. 5 группа состояла из 27 пациентов, страдающих раком легкого, осложненным развитием экс-

судативного плеврита. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц.

Всем больным проводили общее клиническое обследование. Обследование щитовидной железы включало физикальный осмотр с пальпацией, инструментальные и лабораторные методы исследования. Проводили УЗИ щитовидной железы с целью определения особенностей ее структуры, наличия узловых образований, их количества и размеров. Больные с подозрением на патологию ЩЖ и выявленной патологией в число обследованных лиц не включались.

Определение ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$  в сыворотке крови проводили с использованием тест-систем для количественного иммуноферментного анализа тиротропина фирмы "ДИАплюс", " $T_4$  ИФА ДИАплюс" (суммарная концентрация белково-связанной и несвязанной форм  $T_4$ ), " $T_3$  ИФА ДИАплюс" (суммарная концентрация белково-связанной и несвязанной форм  $T_3$ ) (Москва).

Проводилось определение поглощения несвязанной формы тироксина (SIGMA) лимфоцитами (ПТ<sub>4</sub>Л) [6]. Дополнительно нами исследовался показатель ПТ<sub>4</sub>Л в вариантах "нагрузочных тестов" с преинкубацией клеток с тималином в следующей серии условно пронумерованных экспериментов: опыт 1(ПТ<sub>4</sub>Л): суспензия мононуклеаров → определение ПТЛ; опыт 2(ПТ<sub>4</sub>Л): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение ПТЛ.

Для изучения тироксин-опосредованной биологической активности тималина [4, 15] использована реакция активного розеткообразования (Еа-РОЛ) в следующей серии экспериментов: опыт 1(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров (использовалась доза клеток  $80 \times 10^6$ ) → определение Еа-РОЛ; опыт 2(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ; опыт 3(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ; опыт 4(Еа-РОЛ): суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина (химической компании SIGMA, США) в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора

тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови 27 здоровых доноров составляет  $2,2 \pm 0,09$  мМЕ/л,  $T_4 - 106,9 \pm 5,6$  нмоль/л (использовался фактор пересчета: нг/мл  $\times 1,29 \rightarrow$  нмоль/л), уровень  $T_3 - 1,9 \pm 0,07$  нмоль/л (использовался фактор пересчета: нг/мл  $\times 1,54 \rightarrow$  нмоль/л). У больных 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп уровень тиротропного гормона гипофиза и содержание общего тироксина в сыворотке крови не выходят за пределы диапазона физиологических колебаний этого показателя. Вместе с тем уровень ТТГ у больных 2-й группы достоверно выше, чем у больных 1-й, 3-й, 4-й и 5-й групп. Таким образом, у больных с гидротораксом в сравнении с больными, у которых плевральный синдром был иного генеза, а также в сравнении с больными с ХСН без плеврального выпота формируется состояние субклинической дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [140, 141, 142, 143].

Содержание общего трийодтиронина у больных 1-й, 3-й и 4-й групп существенно не отличается от соответствующего показателя в группе здоровых лиц, а у больных 2-й и 5-й групп – снижено соответственно на 15,8 % ( $p < 0,001$ ) и 10,5 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных с гидротораксом и параканкротным плевритом обнаружено существование субклинического "обрыва"  $T_3$ -неогенеза – синдром низкого трийодтиронина.

У больных 1-й группы показатель ПТ<sub>4</sub>Л статистически значимо снижен (на 24,9 %,  $p < 0,02$ ), а при развитии плеврального синдрома (2-я группа) снижение исследованного показателя нарастает (в сравнении с больными 1-й группы) на 28,9 % ( $p_1 < 0,01$ ). У больных с парапневмоническим и туберкулезным плевритом показатель ПТ<sub>4</sub>Л не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний, а у больных с параканкротным плевритом – снижен на 30,8 % ( $p < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p_3 < 0,02$ ). Достоверная динамика потребления тироидного гормона лимфоцитами под влиянием тималина выявлена только в одной группе: у больных с плевральным синдромом парапневмонического генеза ПТ<sub>4</sub>Л возрастает на 20,3 % ( $p_5 < 0,05$ ). Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что из всех групп обследованных лиц только у больных с гидротораксом и плевритом, осложнившим течение неопластического процесса в легких, имеет место статистически достоверное снижение показателя ПТ<sub>4</sub>Л.

У больных 1-й, 2-й, 4-й и 5-й групп при поступлении в стационар имеет место статистически значимое снижение экспрессии Т-лимфоцитами поверхностных Еа-рецепторов (на 18,3–36,0%). Таким образом, особенностью патогенеза ХСН, а также туберкулезного и параканкротного плеврального синдрома является выраженное снижение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета. У больных с парапневмоническим плевритом (3-я группа) существенного изменения показателя Еа-РОЛ в опыте 1(Еа-РОЛ) не выявлено.

В эксперименте 4 под влиянием трипсина происходит разрушение поверхностных рецепторных структур: исследованный показатель у больных всех групп достоверно снижается в 1,8–2,1 раза ( $p_1 < 0,001$ ). В биологической экспериментальной модели с тималином (опыте 3(Еа-РОЛ)) под влиянием тимического фактора у больных 1-й, 3-й и 4-й групп имеет место восстановление рецепторного поля лимфоцитов: содержание Еа-РОЛ возрастает на 21,0–34,6 % ( $p_2 < 0,01$ ). У больных с застойной сердечной недостаточностью и гидротораксом (2-я группа), а также с параканкротным плевритом констатировано отсутствие тимус-зависимой активации Т-клеточного звена иммунитета, выявляемой использованным тестом.

Обращает на себя внимание, что в опыте 3(Еа-РОЛ) у больных ХСН, протекающих на фоне сниженной синтеза  $T_3$  (2-я группа) содержание Еа-РОЛ статистически значимо ниже (достоверность различия между ними  $< 0,001$ ), чем у больных 1-й группы, что может быть расценено как сниженная модулирующая активность факторов тимуса при дефиците эндогенного трийодтиронина. Введение в "нагрузочный" эксперимент этапа инкубации клеток с человеческим тироксином (опыт 4(Еа-РОЛ)) сопровождается потенцированием тималин-зависимой активации Т-клеточного звена иммунитета: содержание Еа-РОЛ у больных всех групп (за исключением больных 5-й группы) достоверно возрастает (в сравнении с опытом 3(Еа-РОЛ)) соответственно на 15,7–40,0 % ( $p_3 < 0,02$ ). У больных же 5-й группы существенной динамики исследованного показателя под влиянием  $T_4$  нами не обнаружено. Таким образом, нами установлено, что у больных с ХСН и плевральным синдромом парапневмонического и туберкулезного генеза имеет место тироксин-опосредованная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Последнее, по нашему мнению, можно расценить как патофизиологическое обоснование

целесообразности использования заместительной терапии тиреоидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета при наличии показаний, к которым относится и системный дефицит эндогенного Т<sub>3</sub>.

### ВЫВОДЫ

1. У больных с гидротораксом и параканкрозным плевритом в сравнении с больными парапневмонического и туберкулезного генеза плевральным синдромом, а также в сравнении с больными с ХСН без плеврального выпота формируется субклиническая дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы – "обрыв" Т<sub>3</sub>-неогенеза – синдром низкого трийодтиронина.

2. Выявлено, что из всех групп обследованных лиц только у больных с гидротораксом и параканкрозным плевритом имеет место статистически достоверное снижение показателя ПТ4Л, что свидетельствует о системной дисрегуляции функциональной интеграции клеточного иммунитета и гормонов тиреоидной линии.

3. Установлено, что у больных с застойной сердечной недостаточностью, осложнившейся развитием гидроторакса, а также с параканкрозным плевритом не выявляется (по результатам теста с Еа-РОЛ) тимус-зависимая активация Т-клеточного звена иммунитета.

4. У больных с ХСН и плевральным синдромом парапневмонического и туберкулезного генеза имеет место тироксин-опосредованная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Последнее, по нашему мнению, можно расценить как патофизиологическое обоснование целесообразности использования заместительной терапии тиреоидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного им-

мунитета при наличии показаний, к которым относится и системный дефицит эндогенного Т<sub>3</sub>.

5. Зарегистрировано биологическое явление, заключающееся в способности мононуклеарных лейкоцитов поглощать из инкубационной среды не связанный с белком тироксин. Указанное свойство иммуноцитов, по нашему мнению, служит еще одним важным подтверждением тесной функциональной интеграции иммунной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем за счет непосредственного влияния последней на реализацию иммунного ответа.

6. Обнаружено также, что процесс потребления не связанной с белком формы тироксина является тимус-зависимым: в инкубационной экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином показатель ПТ4Л статистически значимо возрастает. При этом у больных с гидротораксом тималин-зависимой динамики ПТ4Л не выявлено. Логично предположить возможность формирования своеобразного "контура саморегуляции" системного дефицита трийодтиронина: снижение ПТ4Л клетками при сохранном системном уровне Т<sub>4</sub> → снижение дейодирования Т<sub>4</sub> в тканях (лейкоциты, как известно, выполняют свои биологические функции только зафиксировавшись в тканях, но не в системном кровотоке [218, 219]) и образования Т<sub>3</sub> → снижение системного уровня Т<sub>3</sub>.

7. Доказано существование системы гормональной (тироксин-опосредованной) стимуляции тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета.

8. Использование заместительной терапии тиреоидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета у больных с ХСН патофизиологически обосновано.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вихерт А.М. О сердечной недостаточности и ее морфологическом выражении / А.М. Вихерт, В.П. Шаров // Кардиология. – 1995. – №10. – С. 23–29.
2. Воронков Л.Г. Замедление прогрессирования сердечной недостаточности: возможности врача сегодня и завтра / Л.Г. Воронков // Укр. кардіол. журн. – 1999. – №2. – С. 5–9.
3. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии / М.С. Кушаковский. – Санкт-Петербург: Фолиант, 1998. – 317 с.
4. Морозов В.Г. Тималин и его иммунологическая активность // Иммунология гормонов тимуса /

- В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. – К.: Здоровья, 1989. – С. 125–141.
5. Наказима Х. Состояние здравоохранения в мире / Х. Наказима // Материалы отчета генерального директора ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире. – Женева, 1995. – 124 с.
6. Особенности поглощения кортизола клетками периферической крови у больных бронхиальной астмой / В.И.Трофимов, В.Н.Минеев, С.С.Жихарев, О.И.Карпов // Терапевт. архив. – 1989. – № 3. – С.40–42.
7. Шабалин А.В. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы / А.В. Шабалин, Ю.П. Никитин // Кардиология. – 1999.–№3. – С.4 – 10.

8. Blum C. Thyroid function tests in ageing and their relation to associated nonthyroidal disease / C.Blum, C. Lafont // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. – Vol.12, N 5. – P. 307–312.
9. Buchinger W. Heart and Thyroid / W. Buchinger, W. Lindner, M. Miesmer. – Wien, 1994. – 342 p.
10. Danzi S. Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease / S. Danzi, I. Klein // *Thyroid.* – 2002. – Vol.12, N 6. – P. 467–472.
11. Gomberg-Maitland M. Thyroid hormone and cardiovascular disease / M. Gomberg-Maitland, W.H. Frishman // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol.135, N 2. – P.187–196.
12. Hamilton M.A. Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure / M.A. Hamilton // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – Vol.56, Suppl. 1. – P. 48–52.
13. Hamilton M.A. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy / M.A. Hamilton, L.W. Stevenson // *Thyroid.* – 1996. – Vol.6, N 5. – P. 527–529.
14. Hamilton M.A. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure / M.A. Hamilton, L.W. Stevenson, G.C. Fornarow // *Am. J. Cardiol.* -1998.–Vol.15, N81.–P.443–447.
15. Unification and technical aspects of total T, active T and B lymphocyte rosette assays / R.Kerman, R.Smith, E.Ezdinli, S.Stefani // *Immunol. Commun.* – 1976. – Vol.5, N 6. – P. 685–694.

