

Н.В. Пасечко, І.І. Свистун, Л.В. Швед

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОГО СТАТУСУ, ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ ЗА УМОВ ЙОДОДЕФІЦИТУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль

ВСТУП

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) за розповсюдженістю посідають друге місце після цукрового діабету серед всієї ендокринної патології. Очевидно, така тенденція збережеться і в майбутньому, бо останніми десятиріччями відзначається неухильне зростання частоти захворювань ЩЗ [4]. Так, розповсюдженість різних видів тиреоїдної патології в Україні у період із 2000 до 2005 рр. зросла на 9,3%, досягнувши 1 752 905 випадків, що охоплює 3,7% населення [9]. Для України вивчення проблеми розповсюдження патології ЩЗ та її медикаментозної корекції є надто актуальним у зв'язку з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС, недостатнім рівнем забезпеченості населення країни йодом, іншими негативними чинниками довкілля [4].

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ, або хвороба Грейвса) — аутоімунне захворювання, обов'язковими компонентами якого є стійка підвищена продукція тиреоїдних гормонів (тироксин і трийодтиронін) і дифузне збільшення щитоподібної залози різного ступеня [8]. Це захворювання частіше трапляється у жінок (співвідношення хворих жінок і чоловіків коливається від 5:1 до 10:1) [6]. Рівень захворюваності на тиреотоксикоз в Україні, за даними 2006 року, становив 101,5 випадку на 100 тис. населення, тобто розповсюдженість цієї патології в країні перевищує середньостатистичні дані для населення земної кулі [4]. У регіонах із нормальним споживанням йоду хворі з ДТЗ складають 60-80% усіх пацієнтів із тиреотоксикозом. У йододефіцитних регіонах в етіологічній структурі токсичного зоба хвороба Грейвса конкурує з функціональною автономією ЩЗ [6]. Проте залежність розвитку тиреотоксикозу серед населення від ступеня йодного дефіциту в регіоні мешкання відсутня [9].

ДТЗ розглядається як органоспецифічне аутоімунне захворювання, що розвивається в осіб зі спадковою схильністю та належить до станів,

які супроводжуються імунною недостатністю [8]. Доведено, що дана патологія ЩЗ є наслідком певних змін у системі регуляції імунної системи. У багатьох дослідженнях зазначається, що провідним механізмом патологічного стану у хворих на ДТЗ є наростання порушень у системі імунного контролю та нагляду [3, 7] і що розвиток ДТЗ неможливий без порушень у самій імунній системі [2]. Результати проведених різними авторами досліджень встановлюють чіткий зв'язок розвитку ДТЗ із порушеннями імунного нагляду, що його здійснюють Т-клітини.

На сучасному етапі досить глибоко вивчено основні патогенетичні механізми розвитку та діагностики ДТЗ, розроблено стандарти його лікування. Втім, публікації останніх років містять протиріччя щодо деяких аспектів діагностики та лікування ДТЗ [1, 5]. Як показують численні дослідження, запропоновані схеми лікування ДТЗ є недостатньо ефективними та супроводжуються виникненням рецидиву захворювання, надто у йододефіцитних регіонах. Ідеальна лікувальна концепція за ДТЗ має включати швидку корекцію проявів тиреотоксикозу з мінімальними побічними ефектами, відновлення еутиреоїдного стану з найменшим ризиком виникнення гіпотиреозу. Поглиблене вивчення патогенетичних ланок даного захворювання дасть можливість ефективніше проводити корекцію патологічних змін, що виникають за тиреотоксикозу у йододефіцитному регіоні.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено обстеження 30 хворих на ДТЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні. Серед них у 8 діагностовано тиреотоксикоз середньої тяжкості, а у 22 — тяжкий. Із них 26 жінок і 4 чоловіки, середній вік хворих складав $42,61 \pm 2,64$ року. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб.

Діагноз було верифіковано у відповідності до стандартних клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження. Дослідження функціонального стану щитоподібної залози проводили за допомогою визначення вмісту у сироватці крові вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону.

Крім проведення обстеження загальноприйнятими методами, визначали активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) шляхом дослідження кількості малонового діальдегіду (МДА) за Placer, вираженість ендогенної інтоксикації за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) на підставі реакції з метиленовим синім, а також рівні молекул середньої маси (МСМ 254 і МСМ 280) за методом Н.І. Габриеляна. Йодне забезпечення в ендемічному регіоні вивчали шляхом визначення вмісту йоду в сечі у лабораторії Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України. Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнями супероксиддисмутази (СОД) за Е.Е. Дубініною, церулоплазміну (ЦП) за Равіном. Імунологічну реактивність оцінювали шляхом визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів на основі методу з використанням еритроцитарних діагностиків з адсорбованими моноклональними антитілами проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, концентрації імуноглобулінів IgG, IgA, IgM із застосуванням діагностичних моноспецифічних сироваток і рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) із використанням спектрофотометрії. Обстеження проводили на 2-

3-й день перебування хворого у стаціонарі та через 1 місяць. Обстежуваних розподілили на 2 групи залежно від тяжкості тиреотоксикозу (1-а група — з тиреотоксикозом середньої тяжкості, 2-а група — з тяжким). Групи не відрізнялися за статевим і віковим складом. Усі пацієнти отримували стандартну терапію, що включала тиреостатичні препарати з групи тіонамідів, бета-блокатори, седативні засоби.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В обстежених хворих рівень ТТГ був нижчим від нормальних значень, а Т4в у всіх випадках перевищував верхню межу норми, що є свідченням розвитку тиреотоксикозу. Ультразвуковим дослідженням у всіх обстежених було виявлено гіперплазію ЩЗ різного ступеня, дифузне зниження ехогенності та підвищену васкуляризацію часток; осередкових утворень не знайдено. Вивчення йодного забезпечення жителів Тернопільської області за показниками екскреції йоду з сечею продемонструвало наявність йододефіциту середнього ступеня.

Результати дослідження показників імунної системи наведено у таблиці 1. Як видно з табл. 1, у хворих на ДТЗ спостерігається зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів та їх субкласів (Т-хелперів і Т-супресорів), у 2-й групі ці зміни були більш значущими (вірогідну відмінність зареєстровано для вмісту загальних Т-лімфоцитів і Т-хелперів). Рівні В-лімфоцитів і ПК вірогідно не змінювалися порівняно з групою контролю, проте дані показники були вірогідно

Таблиця 1

Параметри імунного статусу в обстежених хворих на ДТЗ

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на ДТЗ із тиреотоксикозом середньої тяжкості (n=8)	Хворі на ДТЗ із тяжким тиреотоксикозом (n=22)
CD3	65,2±4,8	44,0±0,41*	38,64±0,28*, °
CD4	38,8±3,2	31,13±0,28*	26,85±0,24*, °
CD8	20,7±2,1	12,5±0,25*	11,79±0,24*
CD16	13,3±1,8	11,88±0,27	10,28±0,32°
CD22	10,1±1,0	10,75±0,17	11,57±0,18°
IgG	10,3±0,37	12,21±0,20*	13,29±0,28*, °
IgA	1,83±0,09	2,7±0,04*	3,26±0,13*, °
IgM	1,46±0,08	2,81±0,07*	3,40±0,10*, °
ЦІК	60,9±1,53	308,75±23,07*	267,50±9,07*

Примітка: тут і далі * — різниця між параметрами у хворих на ДТЗ і контролем вірогідна ($p < 0,05$); ° — різниця між параметрами у хворих на ДТЗ із тиреотоксикозом середньої тяжкості та тяжким вірогідна ($p < 0,05$).

вищими у хворих 2-ї групи, із тяжким тиреотоксикозом. Також відзначено підвищення рівнів імуноглобулінів IgG, IgA, IgM і кількості ЦІК. Вірогідні відмінності між 1-ю та 2-ю групами виявлено для рівнів імуноглобулінів IgG, IgA, IgM. Вміст ЦІК в обох групах вірогідно не відрізнявся, але порівняно з контрольною групою був більшим у 5 і 4,3 разу відповідно.

При дослідженні параметрів ендогенної інтоксикації виявлено підвищення рівнів молекул середньої маси МСМ 254, МСМ 280 та еритроцитарного індексу інтоксикації порівняно з контролем у 1,7, 1,8 і 2,6 разу відповідно, що свідчить про посилення ендотоксикозу. Необхідно зазначити, що вірогідні відмінності між групами спостерігалися лише для еритроцитарного індексу інтоксикації, який був вищим у хворих на ДТЗ із тяжким тиреотоксикозом (табл. 2).

При аналізі стану ПОЛ було встановлено, що рівень МДА, який є продуктом ліпопероксидації, значно підвищений в обох групах — у 2,25 і 2,4 разу відповідно, хоча різниця між 1-ю та 2-ю групами невірогідна. Щодо активності антиоксидантної системи виявлено, що вміст СОД знижувався, а ЦП — підвищувався порівняно з контрольною групою. Рівні даних показників залежали від тяжкості тиреотоксикозу: порівняння результатів 1-ї та 2-ї групи виявило, що СОД знижувалася в 1,2 і 1,8 разу, а ЦП підвищувався в 1,8 і 2 рази відповідно. Тобто вказані зміни були більше вираженими у хворих із тяжким ти-

реотоксикозом (табл. 3). Отримані дані свідчать, що між тяжкістю тиреотоксикозу і станом ПОЛ та АОС існує пряма залежність. Перспективою даного дослідження вважаємо застосування антиоксидантних засобів у лікуванні хворих на ДТЗ для корекції метаболічних порушень, що виникають за тиреотоксикозу.

ВИСНОВКИ

1. В ендемічному за зобом Тернопільському регіоні в умовах йододefіциту середнього ступеня у хворих на ДТЗ відбувається виражена активація вільнорадикального окислення ліпідів із накопиченням продуктів пероксидації, підвищенням рівня ендогенної інтоксикації та пригніченням антиоксидантної системи, вираженість даних змін залежить від тяжкості тиреотоксикозу.
2. У хворих на ДТЗ спостерігається порушення нагляду з боку Т-клітинної ланки імунної системи, що характеризується браком процесів активної супресії. Відзначається активація процесу антитілоутворення зі збільшенням кількості ЦІК, що свідчить про розлад імунного гомеостазу.
3. Виявлене підвищення рівня церулоплазміну може відображати виражений катаболічний процес із підвищеним розпадом клітинних елементів.
4. Отримані результати вказують на необхідність корекції метаболічних порушень із

Таблиця 2

Показники ендогенної інтоксикації у хворих на ДТЗ

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на ДТЗ із тиреотоксикозом середньої тяжкості (n=8)	Хворі на ДТЗ із тяжким тиреотоксикозом (n=22)
МСМ 254	334,1±2,64	569,62±13,73*	564,14±10,50*
МСМ 280	147,5±1,23	274,38±7,94*	273,78±3,75*
ЕІІ	22,25±1,22	58,81±0,84*	65,62±1,12*, °

Таблиця 3

Показники ПОЛ та антиоксидантної системи у хворих на ДТЗ

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на ДТЗ із тиреотоксикозом середньої тяжкості (n=8)	Хворі на ДТЗ із тяжким тиреотоксикозом (n=22)
МДА	2,81±0,095	6,33±0,15*	6,74±0,15*
СОД	60,3±0,09	46,78±0,53*	32,47±0,55*, °
ЦП	245,6±2,6	449,0±9,32*	491,5±13,57*, °

включенням до комплексної терапії антиоксидантних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аристархов В. Г. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба: Материалы XI Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т.1. — С. 16-23.
2. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 417 с.
3. Ердесова К., Туякбаева А.С. Иммуноотропный эффект энтеросорбционной терапии в реабилитации больных диффузным токсическим зобом // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — №1 (115).
4. Кравченко В. М., Божко Т. С., Воронина Л. М., Комарова І. В. Вивчення специфічної активності нової сполуки на еутиреоїдній щитоподібній залозі людини // Одеський медичний журнал. — 2004. — №3(83). — С. 16-19.
5. Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы (по материалам журнала Thyroid International) под ред. В. В. Фадеева: РКИ Северопресс. — 2004. — 296 с.
6. Мельниченко Г., Фадеев В., Брехуненко Т., Абрамова Н. Дифференциальная диагностика токсического зоба // Врач. — 2003. — №6. — С.12-14.
7. Неймарк И. И., Калинин А. П. Патогенез диффузного токсического зоба // Советская медицина. — 1991. — №8. — С. 37—39.
8. Паньків В. І. Тиреотоксикоз (етіологія, патогенез, діагностика, терапія) // Лікування та діагностика. — 2003. — №4. — С. 24-29.
9. Тимченко М. А., Місюра К. В. Динаміка розповсюдження тиреоїдної патології серед населення в регіонах з різним ступенем йодного дефіциту та напрямки профілактики // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — №3(9). — С. 32-35.

РЕЗЮМЕ

Комплексная оценка показателей иммунного статуса, прооксидантной и антиоксидантной систем у больных диффузным токсическим зобом в условиях йододефицита

Н.В. Пасечко, И.И. Свистун, Л.В. Швед

Представлены результаты обследования

30 больных диффузным токсическим зобом, среди них 8 с тиреотоксикозом средней тяжести и 22 — с тяжелым. Всем им проведено исследование состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и системы иммунного контроля. Выявлены активация ПОЛ, повышение уровня эндогенной интоксикации и снижение активности антиоксидантной системы, при этом степень выраженности данных изменений зависела от тяжести тиреотоксикоза. У больных диффузным токсическим зобом имеются нарушения пула Т-лимфоцитов — снижение как общего их количества, так и Т-супрессоров и Т-хелперов. Кроме этого, отмечена активация процессов антителообразования с повышением количества циркулирующих иммунных комплексов. Повышение уровня церулоплазмينا может отражать выраженный катаболический процесс с повышенным распадом клеточных элементов.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, иммунный статус, йодный дефицит, антиоксиданты.

SUMMARY

Complex evaluation of immune state, prooxidant and antioxidant systems in patients with diffuse toxic goiter in condition of iodine insufficiency

N. Pasechko, I. Svystun, L. Shved

The results of examination of 30 patients with diffuse toxic goiter were represented (among them there were 8 patients with thyreotoxicosis of moderate severity and 22 with the hard one). All the patients were examined in antioxidant system activities, lipid peroxidation and immune system state. The activation of lipid peroxidation, increase of endogen intoxication level and decrease of antioxidant system's activity were revealed. The degree of these changes depends on the severity of thyreotoxicosis. Patients with diffuse toxic goiter had T-lymphocytes disorder — decrease of their general level, T-helpers and T-suppressors. Besides, the activation of antibodies formation with increasing amount of circulated immune complexes was noted. The increased level of ceruloplasmin might suggest significant catabolic process with increased level of cells.

Key words: diffuse toxic goiter, immune state, iodine insufficiency, antioxidants.

Дата надходження до редакції 22.03.08 р.