

ВПЛИВ КОМПЕНСАЦІЇ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА НА ВМІСТ ВІТАМІНУ D У СИРОВАТЦІ КРОВІ



І.В. Паньків

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Паньків
Іван Володимирович**

*к. мед. н., асистент кафедри клінічної
імунології, алергології та ендокринології
78200, м. Коломия, вул. Глінки, 5
тел.: (067) 792-62-47
e-mail: vipankiv@mail.ru*

ВСТУП

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) належить до системних аутоімунних захворювань і розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ). Клінічно захворювання проявляється ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією: ендокринною офтальмопатією, претибіальною мікседемою, акропатією [3]. При ДТЗ генетичні особливості імунного реагування реалізуються на тлі дії чинників довкілля [6, 9]. Поряд з етнічно асоційованою генетичною схильністю (носіїство гаплотипів HLA-B8, -DR3 і -DQA1*0501 в європейців) у розвитку ДТЗ як багатофакторного захворювання певне значення надається психосоціальним чинникам і чинникам довкілля. Спостерігається поєднання ДТЗ із іншими аутоімунними ендокринними захворюваннями (цукровий діабет 1 типу, первинний гіпокортицизм) [1].

Унаслідок порушення імунологічної толерантності автореактивні лімфоцити (CD4+ і CD8+ Т-лімфоцити, В-лімфоцити) за участю адгезивних молекул (ICAM-1, ICAM-2, E-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD-44) інфільтрують паренхіму ЩЗ, де розпізнають низку антигенів, що презентуються дендритними клітинами, макрофагами і В-лімфоцитами. Надалі цитокіни і сигнальні молекули ініціюють антигенспецифічну стимуляцію В-лімфоцитів, внаслідок чого розпочинається продукція специфічних імуноглобулінів проти різних компонентів тиреоцитів [7]. У патогенезі ДТЗ основне значення надається утворенню стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (рТТГ) [3, 8]. Завдяки взаємодії з антитілом цей рецептор набуває

активного стану, запускаючи пострецепторний каскад синтезу тиреоїдних гормонів (тиреотоксикоз) і, крім того, стимулюючи гіпертрофію тиреоцитів (збільшення ЩЗ). Остаточо не з'ясовано, чому сенсibilізовані до антигенів ЩЗ Т-лімфоцити інфільтрують і призводять до імунного запалення в інших структурах, таких як ретробульбарна клітковина, клітковина передньої поверхні гомілки [5].

Призначення антитиреоїдних препаратів (тиреостатиків) лишається провідним способом терапії ДТЗ в Європі та Японії. Рівень ремісії ДТЗ при такій терапії бажає кращого, тому більшість пацієнтів потребують тривалого лікування тиреостатиками чи подальшої радіоїодтерапії або тиреоїдектомії [11]. Тому важливо ідентифікувати чинники, які впливають на досягнення ремісії ДТЗ. Нещодавно встановлено, що дефіцит вітаміну D асоційований з початком і/або розвитком деяких аутоімунних захворювань, включаючи розсіяний склероз, цукровий діабет 1 типу, неспецифічний виразковий коліт [2]. До того ж, найновішими дослідженнями доведено, що в пацієнтів з аутоімунними захворюваннями ЩЗ (включно з ДТЗ) спостерігається нижчий вміст вітаміну D [10, 12]. Однак відсутні роботи, в яких проведено порівняльний аналіз між вмістом вітаміну D у пацієнтів із ДТЗ залежно від стану компенсації захворювання.

Мета роботи – визначення вмісту вітаміну D у пацієнок із ДТЗ, а також його можливого впливу на перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В одномоментному перехресному дослідженні обстежено 57 жінок із ДТЗ різного ступеня

компенсації захворювання упродовж липня – серпня 2014 р. Діагноз ДТЗ встановлювали на підставі скарг, даних анамнезу, характерної клінічної картини і підтверджували за допомогою гормонального, імунологічного й ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ. Критерії виключення хворих з дослідження: наявність інших ендокринних захворювань, супутні хронічні захворювання в стадії загострення, поточні гострі захворювання (за винятком ДТЗ), що потребують постійної медикаментозної терапії, вагітність і стан лактації у жінок, прийом препаратів, які б впливали на вміст вітаміну D у сироватці крові. Аналіз тривалості перебігу захворювання, числа рецидивів тиреотоксикозу проводили за даними медичної документації та анамнезу.

Пацієнтки з ДТЗ були розподілені на дві групи залежно від стану компенсації тиреотоксикозу. Першу групу сформували жінки з ДТЗ у стані тривалої (понад 6–9 міс) компенсації тиреотоксикозу ($n=23$). До другої групи ввійшли 34 пацієнтки в стані суб- і декомпенсації ДТЗ. Тривалість захворювання в обох групах не відрізнялася і становила від 6 місяців до 3 років.

25 практично здорових жінок без порушення функції ЩЗ і підвищеного титру антитіл до рецептора ТТГ були обстежені протягом цього ж періоду. Дослідження було схвалено етичним комітетом Буковинського державного медичного університету, інформована згода отримана від усіх пацієнток.

Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводилось УЗД за стандартною методикою. Для дослідження рівня антитіл до рецептора ТТГ у сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів фірми Medizim (Німеччина), антитіла до ТПО визначали за допомогою наборів Orgentec GmbH (Німеччина). Функціональний стан ЩЗ оцінювали за допомогою визначення базальних концентрацій ТТГ і вільної фракції тироксину (vT_4) у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми ThermoLabsystems (Фінляндія). Нормальні значення ТТГ відповідали 0,23–4,0 мкМО/мл, vT_4 – 10,2–23,2 пмоль/л.

Для визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові використовували електрохемилюмінесцентний метод за допомогою апарата Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина). Оцінку статусу вітаміну D здійснювали відповідно до сучасної

класифікації [4], згідно з якою дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D – рівні 25(OH)D, що становить 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л).

При статистичному аналізі даних проводили перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність закону Гауса. Залежно від типу розподілу даних використовували параметричний критерій Стюдента чи непараметричний критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні. При проведенні дисперсійного аналізу в разі відповідності вибірки закону Гауса використовували критерій Фішера. Статистичні характеристики вимірювань і показники подано у вигляді $mean \pm SD$. Достовірність відмінностей встановлювали при $p < 0,05$. Використане програмне забезпечення – пакет програм Statistica 8.0[®] StatSoft, Inc. 1984–2007.

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки з ДТЗ не відрізнялися за віком і тривалістю перебігу захворювання. У той же час 34 жінок перебували в стані суб- і декомпенсації тиреотоксикозу, про що свідчить достовірно знижений рівень ТТГ ($0,008 \pm 0,003$ мкМО/мл) і підвищений рівень вільного T_4 ($2,27 \pm 0,39$ нг/дл) порівняно з обстеженими особами двох інших груп. Крім того, в жінок з некомпенсованим тиреотоксикозом спостерігався достовірно вищий рівень антитіл до рТТГ ($3,82 \pm 0,31$ МО/л).

У проведеному дослідженні нами встановлено, що вміст вітаміну D ($14,9 \pm 1,8$ нг/мл) виявився достовірно нижчим у пацієнток із ДТЗ, які перебували в стані суб- і декомпенсації на час обстеження, порівняно з групою жінок із ДТЗ у стані стабільної компенсації тиреотоксикозу ($21,2 \pm 2,4$ нг/мл) та контрольною групою ($23,9 \pm 2,7$ нг/мл) (таблиця). При цьому не встановлено достовірних відмінностей між рівнем вітаміну D у жінок із ДТЗ у стані компенсації та контрольною групою.

При визначенні взаємозв'язку між концентрацією вітаміну D і рівнем антитіл до рТТГ нами встановлена достовірна асоціація між вмістом 25(OH)D і величиною антитіл до рТТГ у групі хворих з некомпенсованим тиреотоксикозом. Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність у пацієнток із ДТЗ у стані суб- і декомпенсації тиреотоксикозу значущого зворотного зв'язку між

Клінічна характеристика обстежених (mean±SD)

Показники	Хворі на ДТЗ		Контрольна група
	Стан компенсації	Стан суб- і декомпенсації	
Кількість обстежених	23	34	25
Вік, років	41,1±6,8	40,6±7,1	39,2±7,9
ТТГ, мкМО/мл	0,94±0,28	0,008±0,003*	1,54±0,39
Вільний T ₄ , нг/дл	1,38±0,41	2,27±0,39*	1,09±0,26
Антитіла до рТТГ, МО/л	1,71±0,09	3,82±0,31*	0,57±0,08
25(OH)D, нг/мл	21,2±2,4	14,9±1,8*	23,9±2,7

Примітка: * – достовірність відмінностей при $p < 0,05$ порівняно з групою хворих на ДТЗ у стані компенсації та контрольною групою.

вмістом вітаміну D і рівнем антитіл до рТТГ ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Дефіцит вітаміну D розглядається як глобальна популяційна проблема, оскільки впливає на збільшення частоти серцево-судинних, онкологічних, інфекційних та інших захворювань [5, 9]. На сьогодні відсутній консенсус стосовно оптимального вмісту вітаміну D у здорових осіб, тому клінічне значення різних рівнів вітаміну D значною мірою залежить від індексу маси тіла, статі, віку обстежених, пори року, місця проживання. Більшість дослідників вважають рівень вітаміну D понад 20 нг/мл достатнім, що забезпечує захист кісткової тканини. Нижчі рівні, йменовані як дефіцит вітаміну D, призводять до підвищення вмісту паратгормону і асоціюються з підвищеним ризиком виникнення іншої системної патології [4]. Для встановлення дефіциту вітаміну D нами використаний рівень вітаміну D нижче 20 нг/мл.

Тваринні моделі також продемонстрували роль вітаміну D при автоімунних захворюваннях ЩЗ. Так, додаткове введення вітаміну D на доповнення до циклоспорину фактично ефективно запобігає виникненню експериментального автоімунного тиреоїдиту. У той же час за умов дефіциту вітаміну D у BALB/c мишей розвивався гіпертиреоз [8].

Лише в декількох дослідженнях визначали вплив дефіциту вітаміну D на розвиток автоімунних захворювань ЩЗ у людей. При цьому отримані суперечливі результати. Так, встановлено, що рівні вітаміну D нижчі у пацієнтів з автоімунною патологією ЩЗ порівняно із здоровими добровольцями, а також при хворобі Грейвса порівняно з нетоксичним вузловим зобом [9].

Отримані нами результати вказують на асоціа-

цію між дефіцитом вітаміну D і тиреоїдною дисфункцією, спричиненою автоімунним процесом. Низькі рівні вітаміну D, можливо, є первинним феноменом, залученим у патогенез хвороби. З іншого боку, вони можуть бути наслідком такої патології.

Низький вміст вітаміну D при інших автоімунних хворобах можна пояснити мальабсорбцією (наприклад, при розсіяному склерозі) або відсутністю інсоляції через ураження шкіри (наприклад, при дерматоміозиті). Однак хворі з підвищеною функцією ЩЗ у більшості випадків не страждають від захворювань шкіри чи мальабсорбції. Можливим поясненням низького вмісту вітаміну D може бути прискорений кістковий метаболізм при гіпертиреозі, що призводить до підвищеного рівня кальцію і негативного зворотного зв'язку з вмістом паратгормону і синтезом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [5]. Тому потрібні подальші дослідження для встановлення первинної ролі дефіциту вітаміну D у патогенезі автоімунних захворювань ЩЗ, однак отримані нами результати вказують, що низький рівень вітаміну D може впливати на клінічний перебіг ДТЗ.

Необхідне подальше поглиблене вивчення цієї проблеми, що сприятиме розробці ефективних раціональних методів профілактики рецидивів ДТЗ.

ВИСНОВКИ

1. Вміст вітаміну D ($14,9 \pm 1,8$ нг/мл) достовірно нижчий у хворих на дифузний токсичний зоб, які перебували в стані суб- і декомпенсації, порівняно з групою хворих у стані стабільної компенсації тиреотоксикозу ($21,2 \pm 2,4$ нг/мл) та контрольною групою ($23,9 \pm 2,7$ нг/мл).

2. Встановлена достовірна асоціація між вмістом 25(OH)D і величиною антитіл до рТТГ у групі хворих з некомпенсованим тиреотоксикозом при визначенні взаємозв'язку між концентрацією вітаміну D і рівнем антитіл до рТТГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Baek F., Takiishi T., Korf H. et al.* Vitamin D: modulator of the immune system // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10 (4). – P. 482–496.
2. *Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B. et al.* The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis // *Endocr. Pract.* – 2013. – Vol. 19. – P. 479–484.
3. *Girgis C.M., Champion B.L., Wall J.R.* Current concepts in Grave's disease // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 135–144.
4. *Holick M.F.* Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1911–1930.
5. *Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapli M. et al.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // *Cell Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 243–247.
6. *Kurylowicz A., Ramos-Lopez E., Bednarczuk T., Badenhop K.* Vitamin D-binding protein (DBP) gene polymorphism is associated with Graves' disease and the vitamin D status in a Polish population study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2006. – Vol. 114 (6). – P. 329–335.
7. *Li X., Wang G., Lu Z. et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Graves' disease // *J. Endocrinol. Invest.* – 2015. – Vol. 38 (7). – P. 753–759.
8. *Misharin A., Hewison M., Chen C.R. et al.* Vitamin D deficiency modulates Graves' hyperthyroidism induced in BALB/c mice by thyrotropin receptor immunization // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150 (2). – P. 1051–1060.
9. *Unal A.D., Tarcin O., Parildar H. et al.* Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 39 (4). – P. 493–497.
10. *Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al.* Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 42 (3). – P. 739–741.
11. *Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al.* Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease // *Endocrine.* – 2013. – Vol. 43. – P. 230–232.
12. *Zhou H., Xu C., Gu M.* Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2009. – Vol. 0 (6). – P. 938–945.

РЕЗЮМЕ

Вплив компенсації дифузного токсичного зоба на вміст вітаміну D у сироватці крові**І.В. Паньків**

У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) спостерігається нижчий вміст вітаміну D порівняно із загальною популяцією. Однак відсутні роботи, в яких проведено порівняльний аналіз між вмістом вітаміну D у пацієнтів з дифузним токсичним зобом (ДТЗ) залежно від стану компенсації захворювання.

Мета роботи – визначення вмісту вітаміну D у пацієнток із ДТЗ, а також його можливого впливу на перебіг захворювання.

Матеріали та методи. В одномоментному перехресному дослідженні обстежено 57 жінок із ДТЗ різного ступеня компенсації захворювання. Першу групу сформували жінки з ДТЗ у стані тривалої (понад 6–9 міс) компенсації тиреотоксикозу (n=23). До другої групи ввійшли 34 пацієнтки в стані суб- і декомпенсації ДТЗ. 25 практично здорових жінок без порушення функції ЩЗ і підвищеного титру антитіл до рецептора ТТГ були обстежені протягом цього ж періоду.

Результати та обговорення. Вміст вітаміну D ($14,9 \pm 1,8$ нг/мл) виявився достовірно нижчим у пацієнток із ДТЗ, які перебували в стані суб- і декомпенсації на час обстеження, порівняно з групою жінок із ДТЗ у стані стабільної компенсації тиреотоксикозу ($21,2 \pm 2,4$ нг/мл) та контрольною групою ($23,9 \pm 2,7$ нг/мл). Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність у пацієнток із ДТЗ у стані суб- і декомпенсації тиреотоксикозу значущого зворотного зв'язку між вмістом вітаміну D і рівнем антитіл до рецептора ТТГ ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Висновки. Вміст вітаміну D залежить від стану компенсації тиреотоксикозу. Встановлена достовірна асоціація між вмістом 25(OH)D і величиною титру антитіл до рецептора ТТГ у групі хворих з некомпенсованим тиреотоксикозом.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, вітамін D, антитіла до рецептора ТТГ.

РЕЗЮМЕ

Влияние компенсации диффузного токсического зоба на уровень витамина D в сыворотке крови**И.В. Паньков**

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) наблюдается более низ-

кое содержание витамина D в сравнении с общей популяцией. В то же время отсутствуют работы, в которых проведен сравнительный анализ между содержанием витамина D у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) в зависимости от состояния компенсации заболевания.

Цель работы – определить содержание витамина D у пациенток с ДТЗ, а также его возможное влияние на течение заболевания.

Материалы и методы. В одномоментном перекрестном исследовании обследованы 57 женщин с ДТЗ в различной степени компенсации заболевания. Первую группу составили женщины с ДТЗ в состоянии длительной (более 6–9 мес) компенсации тиреотоксикоза (n=23). Во вторую группу вошли 34 пациентки в состоянии суб- и декомпенсации ДТЗ. 25 практически здоровых женщин без нарушения функции ЩЖ и повышенного титра антител к рецептору ТТГ были обследованы в течение такого же периода.

Результаты и обсуждение. Содержание витамина D ($14,9 \pm 1,8$ нг/мл) оказалось достоверно ниже у пациенток с ДТЗ, которые находились в состоянии суб- и декомпенсации в сравнении с группой женщин с ДТЗ в состоянии стабильной компенсации тиреотоксикоза ($21,2 \pm 2,4$ нг/мл) и контрольной группой ($23,9 \pm 2,7$ нг/мл). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у пациенток с ДТЗ в состоянии суб- и декомпенсации тиреотоксикоза значимой отрицательной связи между содержанием витамина D и уровнем антител к рецептору ТТГ ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Выводы. Уровень витамина D в крови зависит от состояния компенсации тиреотоксикоза. Установлена достоверная ассоциация между содержанием 25(OH)D и величиной титра антител к рецептору ТТГ в группе больных с некомпенсированным тиреотоксикозом.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, витамин D, антитела к рецептору ТТГ.

SUMMARY

Influence of the degree of diffuse toxic goiter compensation on vitamin D blood level

I.V. Pan'kiv

Patients with thyroid autoimmune diseases have lower blood level of vitamin D by comparison to a general population. However, there are few studies examining vitamin D status in patients with diffuse toxic goiter depending on the degree of disease compensation.

A research aim was determination of vitamin D blood level in patients with diffuse toxic goiter, and also his possible influence on disease progression.

Materials and methods. In cross-sectional study there were involved 57 women with diffuse toxic goiter of different degree of disease compensation. The first group was formed by women with diffuse toxic goiter in the state of protracted (over 6-9 months) thyrotoxicosis compensation (n=23). The second group was entered by 34 patients in the state of sub- and decompensation of diffuse toxic goiter. 25 practically healthy women without thyroid dysfunction and increase level of thyrotropin receptor antibodies were examined during the same period. Results and discussion. Vitamin D level (14.9 ± 1.8 ng/ml) was significantly lower in patients with diffuse toxic goiter in sub- and decompensation state in comparison to the group of women with diffuse toxic goiter in the state of stable thyrotoxicosis compensation (21.2 ± 2.4 ng/ml) and control group (23.9 ± 2.7 ng/ml). The results of correlation analysis revealed the presence in patients with diffuse toxic goiter in the sub- and decompensation thyrotoxicosis state significant negative connection between vitamin D range and level of thyrotropin receptor antibodies ($r = -0.47$; $p < 0.05$).

Conclusions. The vitamin D blood level depends on the degree of thyrotoxicosis compensation. Significant association between 25(OH)D range and level of thyrotropin receptor antibodies established in the group of patients with an uncompensated thyrotoxicosis.

Key words: diffuse toxic goiter, vitamin D, thyrotropin receptor antibodies.

Дата надходження до редакції 06.11.15 р.