

ТЕРАПІЯ

УДК 612. 017.1:615.443

*І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш**ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне***СТАН АУТОІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПОЛІБІОЛІНОМ**

Вивчали аутоіmunітет у хворих на хронічний аутоіmunний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб та імунокоригуючу дію полібіоліну. Встановлено, що у хворих на хронічний аутоіmunний тиреоїдит і токсичний дифузний зоб має місце збільшення у крові кількості аутоантитіл до тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази та рецепторів тиреотропного гормону. Використання полібіоліну в комплексній терапії хворих на аутоіmunні захворювання щитоподібної залози зменшує рівень аутоантитіл у крові хворих на хронічний аутоіmunний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб.

Ключові слова: аутоіmunні захворювання щитоподібної залози, аутоіmunний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, аутоіmunітет.

До аутоіmunних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ) відносять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і хронічний аутоіmunний тиреоїдит (ХАІТ) на підставі виявлення в сироватці крові антитиреоїдних аутоантитіл (аАт) [1–4].

Імуномодуюча терапія є обов'язковою в комплексному лікуванні АЗЩЗ. Метою цієї терапії є нормалізація функцій іmunної системи. Наразі не існує методу лікування АЗЩЗ, який би забезпечував корекцію наявних аутоіmunних порушень. Враховуючи патогенетичні аспекти АЗЩЗ, робилися спроби їх лікування імуномодуляторами, були використані тималін, мієлопід, вобензим, вілон та поліоксидоній. Але ці препарати не отримали широкого застосування в клінічній практиці [5–7].

Нашу увагу привернув препарат «Полібіолін», який раніше в лікуванні АЗЩЗ не використовувався. Полібіолін – білкова фракція плазми крові людини. Вихідним матеріалом для виготовлення препарату є донорська, ретроплацентарна сироватка. Склад полібіоліну такий: альбумін – 10–24 %, α -гло-

буліни – 55–68 %, β -глобуліни – 15–30 %. Сухий порошок містить 92 % білка зазначеного складу.

Мета дослідження – вивчити стан аутоіmunітету у хворих на АЗЩЗ і визначити імунокоригуючий потенціал полібіоліну.

Матеріал і методи. Обстежено 137 пацієнтів з АЗЩЗ: 71 хворий (7 чоловіків та 64 жінки) у віці від 29 до 77 років, середній вік – (55,3 \pm 2,2) року, мали діагноз ХАІТ; 66 хворих (9 чоловіків та 57 жінок) у віці від 17 до 58 років, середній вік – (34,1 \pm 2,6) року, мали діагноз ДТЗ.

Всі пацієнти з ХАІТ (n=71) були розподілені на дві групи: основна – 35 хворих, які приймали комплексне медикаментозне лікування з використанням препарату «Полібіолін»; група порівняння – 36 хворих, які отримували традиційне медикаментозне лікування. Лікування групи порівняння хворих з ХАІТ полягало в прийомі L-тироксину, який призначали вранці за 30 хв до їжі в дозі 50–150 мкг. В основній групі хворих з ХАІТ лікування L-тироксином було доповнено 10 внутрішньом'язовими ін'єкціями полібіоліну, виробле-

© І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш, 2015

ного Луганською обласною станцією переливання крові (Україна). Ін'єкції здійснювалися в сідничну ділянку по 0,5 г полібіоліну, розведеного на 5 мл 0,5 % розчину новокаїну, перші п'ять ін'єкцій через день, наступні п'ять ін'єкцій – 1 раз у 3 дні, тривалість курсу лікування – 25 днів.

Пацієнти з ДТЗ, маніфестним тиреотоксикозом (n=66) також були розподілені на дві групи. Групу порівняння хворих з ДТЗ становили 34 хворих (4 чоловіки та 30 жінок), які приймали традиційне медикаментозне лікування: тирозол – 30 мг/добу, анаприлін – 40 мг/добу. Основна група хворих на ДТЗ – 32 пацієнти (5 чоловіків та 27 жінок) – додатково до традиційної терапії отримувала полібіолін за аналогічною схемою.

З метою створення власних нормативних показників обстежено 49 практично здорових донорів (11 чоловіків, 38 жінок) у віці від 20 до 60 років, середній вік – (53,5±1,4) року, які становили контрольну групу (референтна норма).

Вміст аутоантитіл до тиреоглобуліну (аАт-ТГ) і тиреоїдної пероксидази (аАт-ТПО) визначали методом імуноферментного аналізу на спектрофотометрі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems» (Фінляндія) з використанням діагностичних наборів фірми «Алкор-Біо» (Росія). Вміст антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (аАт-рТТГ) визначали методом конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою реактивів фірми «Medipan Diagnostica» (Німеччина).

Для обробки отриманих цифрових даних застосовували інтерквартильний аналіз. Відмінності показників у порівнюваних незалежних групах визначали за непараметричним критерієм Краскела–Уолліса. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на АЗЩЗ мають місце досить виражені аутоімунні процеси, які мають прояв у накопиченні антитиреоїдних антитіл у сироватці крові. Результати дослідження антитиреоїдних антитіл у хворих на АЗЩЗ до лікування наведено в таблиці.

При дослідженні концентрації аАт-ТГ відмічено підвищення даного показника у хворих з ХАІТ у 62,53 разу, у хворих з ДТЗ –

у 8,91 разу порівняно з таким у контрольній групі ($p < 0,001$), при цьому між хворими з ХАІТ і ДТЗ статистично достовірної відмінності рівня аАт-ТГ немає, тобто рівень аАт-ТГ підвищений при обох досліджуваних АЗЩЗ.

Аналогічна закономірність виявлена і при дослідженні аАт-ТПО, яка традиційно вважається маркером ХАІТ. При ХАІТ (n=71) рівень аАт-ТПО становив 14,73 (6,07–70,36) у. о., а у хворих з ДТЗ (n=66) – 10,27 (1,82–15,06) у. о., тобто всього на 43,43 % нижче (таблиця), тоді як у здорових донорів контрольної групи визначався дуже низький рівень аАт-ТПО – 0,07 (0,02–0,12) у. о., тобто вміст аАт-ТПО збільшений як при ХАІТ, так і при ДТЗ.

Аутоантитіла до рецепторів ТТГ не були виявлені нами у жодного з обстежених здорових донорів контрольної групи (n=49). Будучи ключовою ланкою в патогенезі ДТЗ, у хворих на ДТЗ аАт-рТТГ були різко збільшені, їх рівень у плазмі крові становив 18,25 (6,84–36,58) МО/л. Але і у хворих з ХАІТ (n=71) у плазмі крові мали місце аАт-рТТГ в концентрації 1,09 (1,07–1,16) МО/л, що в 16,74 разу менше, ніж у хворих на ДТЗ.

Отже, досліджувані антитиреоїдні антитіла (аАт-ТГ, аАт-ТПО і аАт-рТТГ) були значно підвищені як при ДТЗ, так і при ХАІТ відносно показників у здорових осіб. Різниця полягала в тому, що при ХАІТ відмічалася більш виражене підвищення рівня аАт-ТГ і аАт-ТПО, а при ДТЗ – більш виражене підвищення вмісту аАт-рТТГ.

Результати дослідження впливу полібіоліну на стан аутоімунітету у хворих на АЗЩЗ наведено в таблиці. До початку лікування у хворих на ХАІТ відмічався значно підвищений титр антитіл до ТПО і ТГ, визначалися антитіла до рТТГ, що відповідає загальноприйнятим поглядам на патогенез захворювання. Після стандартного медикаментозного лікування концентрація аАт до ТГ, ТПО і рТТГ зменшилася без статистичної достовірності.

Потрібно відмітити, що антитиреоїдні аАт все одно були і у хворих основної групи, але їхня концентрація була значно нижче, ніж у групі порівняння. Так, в основній групі пацієнтів концентрація аАт-ТГ з початку лікування зменшилася в 13,06 разу ($p_1 < 0,001$) і

Вплив полібіоліну на рівень антитиреоїдних

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на	
		до лікування (n=71)	після основна група (n=35)
аАт-ТГ, мкг/л	0,47 (0,03–0,73)	29,39 (10,65–72,84) p<0,001	2,25 p, p ₂ <0,05 (1,21–4,57) p, p ₁ , p ₂ <0,001
аАт-ТПО, у. о.	0,07 (0,02–0,12)	14,73 (6,07–70,36) p<0,001	4,12 p, p ₂ <0,05 (3,22–5,87) p, p ₁ <0,001 p ₂ =0,013
аАт-рТТГ, МО/л	0,00 (0,00–0,00)	1,09 (1,07–1,16)	0,29 (0,06–0,62) p ₁ <0,001

Примітка. Достовірність відмінності показників: p – з показниками контрольної групи;

була в 6,79 разу нижче, ніж у групі порівняння (p<0,001). Концентрація аАт-ТПО в основній групі через 25 днів лікування зменшилася в 3,58 разу (p<0,001) і була у 2,2 разу менше, ніж у групі порівняння (p=0,013). Після курсу терапії концентрація аАт-рТТГ у хворих з ХАІТ основної групи становила 26,6 % від її вихідного рівня (p<0,001), таблиця.

Таким чином, застосування полібіоліну сприяло зменшенню вироблення аАт у хворих на ХАІТ.

При дослідженні динаміки антитиреоїдних антитіл у хворих на ДТЗ під впливом лікування встановлено зменшення рівня аАт-ТГ у хворих основної групи до 0,15 (0,00–2,07) мкг/л, у групі порівняння до 0,21 (0,04–4,79) мкг/л, що відповідало нормальним значенням контрольної групи.

Аутоантитіла до тиреоїдної пероксидази, які були значно підвищені на початку дослідження, після лікування в групі порівняння зросли ще більшою мірою і на 25-й день дослідження становили 11,86 (3,85–15,71) у. о. В основній групі відмічалось зниження вмісту аАт-ТПО в 3,3 разу до 3,11 (2,04–5,36) у. о., що було достовірно нижче, ніж у групі порівняння (p=0,02), але і достовірно вище, ніж у здорових донорів контрольної групи (p<0,001).

У всіх здорових донорів контрольної групи аАт-рТТГ були відсутні. У хворих на ДТЗ до лікування аАт-рТТГ сироватки були на рівні 18,25 (6,84–36,58) МО/л. У результаті лікування хворих на ДТЗ концен-

трація аАт-рТТГ знижувалася. В основній групі рівень аАт-рТТГ у сироватці крові знизився в 4,3 разу (p₁=0,022) і дорівнював 4,23 (1,95–18,77) МО/л. У групі порівняння у окремих пацієнтів після лікування відбувалось підвищення рівня аАт-рТТГ у сироватці крові. Медіана значень концентрації аАт-рТТГ у групі порівняння знизилася у 2,39 разу, і концентрація аАт-рТТГ у хворих на ДТЗ групи порівняння після лікування дорівнювала 7,64 (3,48–29,42) МО/л (таблиця).

Обговорення результатів. Позитивний вплив полібіоліну при лікуванні хворих на АЗЩЗ зумовлений інгібуванням антитілоутворення. Показано, що α-глобуліни містять компонент (імунорегуляторний α-глобулін, або нормальний імуноподавляючий білок), який гальмує як реакції клітинного імунітету, так і антитілоутворення. Так, уведення мишам 6–20 мг цієї речовини за 48 год до імунізації гальмує антитілоутворення на 85 %. Описуваний фактор впливає на кількість антитілоутворюючих клітин не прямо, а через Т-клітини [8, 9].

Висновки

1. У хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб мають місце виражені аутоімунні процеси, які супроводжуються накопиченням у крові хворих аутоантитіл до тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази та рецепторів тиреотропного гормону.

2. Використання в комплексній терапії пацієнтів з аутоімунними захворюваннями

антитіл у хворих на ХАІТ і ДТЗ, Me (25%–75%)

ХАІТ лікування група порівняння (n=36)	Хворі на ДТЗ		
	до лікування (n=66)	після лікування	
		основна група (n=32)	група порівняння (n=34)
15,28 p<0,05 (5,76–64,27) p<0,001	4,19 (1,16–14,95) p<0,001	0,15 (0,00–2,07) p ₁ =0,011	0,21 (0,04–4,79) p ₁ =0,014
9,07 p<0,05 (4,28–58,76) p<0,001	10,27 (1,82–15,06) p<0,001	3,11 (2,04–5,36) p<0,001 p ₁ =0,04 p ₂ =0,02	11,86 (3,85–15,71) p<0,001
0,52 (0,29–1,18)	18,25 (6,84–36,58) p ₁ <0,001	4,23 (1,95–18,77) p ₁ =0,022	7,64 (3,48–29,42)

p₁ – до і після лікування; p₂ – основної групи і групи порівняння.

щитоподібної залози полібіоліну приводить до зниження концентрації аутоантитіл до тиреоїдної пероксидази та рецепторів тиреотропного гормону.

3. Концентрація аутоантитіл до тиреоглобуліну у хворих на дифузний токсичний зоб знижується під впливом тиреостатичної терапії незалежно від застосування полібіоліну.

Концентрація аутоантитіл до рецепторів тиреотропного гормону як маркера дифузного токсичного зобу залишається після завершення курсу лікування підвищеною.

Перспективність дослідження. Планується вивчення протягу позитивної дії полібіоліну у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

Список літератури

1. Болотская Л. А. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреоидитом / Л. А. Болотская, Т. П. Маркова // Иммунология. – 2002. – № 3 – С. 175–177.
2. Болотская Л. А. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении аутоиммунного тиреоидита : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Л. А. Болотская. – М., 2002. – 24 с.
3. Велданова М. В. Уроки тиреологии / М. В. Велданова. – Петрозаводск, 2005. – 397 с.
4. Виноградова Ю. Е. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови / Ю. Е. Виноградова, А. П. Шинкарина, А. М. Поверенный // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 12. – С. 83–92.
5. Клинико-патогенетические особенности применения антигомотоксических препаратов у пациенток с острым сальпингофоритом / О. В. Грищенко, И. В. Лахно, А. Э. Ткачѳв [и др.] // Вестник науки. – 2012. – № 4. – С. 21–25.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 604 с.
7. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease / R. A. Ajjan, E. H. Kemp, E. A. Waterman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 85 (5). – P. 2020–2027.
8. Bogner U. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease / U. Bogner // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1984. – V. 84. – P. 734–738.
9. Delineation of the discontinuous-conformational epitope of a monoclonal antibody displaying full in vitro and in vivo thyrotropin activity / S. Costagliola, M. Bonomi, N. G. Morqenthaler [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2005. – V. 18. – P. 3020–3034.

И.В. Иоффе, Е.П. Храброва, И.С. Гайдаш

**СОСТОЯНИЕ АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПОЛИБИОЛИНОМ**

Изучали аутоиммунитет у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом и иммунокорригирующее действие полибиолина. Установлено, что у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и токсическим диффузным зобом имеет место увеличение в крови количества аутоантител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и рецептору тиреотропного гормона. Использование полибиолина в комплексной терапии больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы уменьшает уровень аутоантител в крови больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, аутоиммунитет.

I.V. Ioffe, E.P. Khrabrova, I.S. Gaidash

**AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES AND ITS CORRECTION
BY POLYBIOLINUM**

The autoimmunity in patients with chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter, and immunocorrecting actions of Polybioline have been studied. It is determined, that in patients with chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter is an increase in blood the amount of autoantibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase and thyroid-stimulating hormone receptor. The use of Polybioline in complex therapy of patients with autoimmune thyroid diseases decreases level of autoantibodies in blood of patients chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter.

Keywords: autoimmune thyroid disease, chronic autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, autoimmunity.

Поступила 17.11.15