

УДК 616.153.915-074:616.12-005.4+616.379-008.64

ПОВОРОЗНЮК В.В., ПАНЬКІВ І.В.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ХВОРИХ НА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. У дослідженні вивчено вміст вітаміну D в 75 пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) зі зниженою функцією щитоподібної залози (ЩЗ). **Мета дослідження** — установити вміст 25(ОН)D в пацієнтів із явним і субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ. **Матеріали і методи.** 75 пацієнтів (59 жінок і 16 чоловіків) і 25 практично здорових осіб (які не відрізнялися за віком і статтю) перебували під спостереженням. Визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), антитіла до тиреоїдної пероксидази (ТПО), а також вміст 25(ОН)D в сироватці крові. **Результати.** Пацієнти з АІТ були розподілені відповідно до рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів на групи із субклінічним ($n = 21$) та явним ($n = 54$) гіпотиреозом. Рівень ТТГ був вірогідно вищим у групі із субклінічним ($6,80 \pm 1,84$ мкОд/мл) і явним гіпотиреозом ($11,38 \pm 2,16$ мкОд/мл) порівняно з групою контролю ($2,11 \pm 0,37$ мкОд/мл) ($p < 0,05$). Рівень антитіл до ТПО становив $312,83 \pm 7,19$ Од/мл при субклінічному гіпотиреозі і $546,29 \pm 9,81$ Од/мл — при явному гіпотиреозі. Рівень 25(ОН)D в сироватці крові був вірогідно нижчим при субклінічному ($18,8 \pm 1,2$ нмоль/л) і явному гіпотиреозі ($21,7 \pm 1,3$ нмоль/л) порівняно з групою контролю ($27,3 \pm 1,4$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Високовірогідна негативна кореляція встановлена між умістом ТТГ, антитіл до ТПО і вітаміном D ($p < 0,001$). Також високовірогідна позитивна кореляція встановлена між рівнями сироваткового 25(ОН)D і вмістом vT_4 ($p < 0,001$), між ТТГ і рівнем антитіл до ТПО ($p < 0,05$). **Висновок.** Дефіцит вітаміну D поєднується з наявністю АІТ зі зниженою тиреоїдною функцією (при субклінічному та явному гіпотиреозі). Подальші дослідження необхідні для встановлення недостатності вітаміну D як причинного фактора АІТ.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, вітамін D.

Вступ

Автоімунні захворювання — одна з основних причин інвалідності і смертності в промислово розвинутих країнах, що поступається лише онкологічним і серцево-судинним захворюванням [6]. Етіологія і патогенез більшості автоімунних розладів залишаються нез'ясованими. Велике число чинників залучені до патогенезу автоімунної патології, нещодавно до них приєднався і вітамін D [2, 3].

Отримані на сьогодні результати численних наукових досліджень свідчать про багатогранний вплив вітаміну D на різні органи й системи організму людини. Унаслідок цього дефіцит або недостатність вищезгаданого вітаміну набуває значущості предиктора розвитку широкого спектра патологічних станів. Так, А.А. Ginde і співавт. [5] при аналізі результатів обстеження 3408 осіб віком понад 65 років установили, що рівні 25(ОН)D у сироватці крові мали незалежну обернену асоціацію з показниками загальної смертності і смертності від серцево-судинних захворювань. У нещодавньому метааналізі [13] досліджено взаємозв'язок між вмістом 25(ОН)D і смертністю (від усіх причин, серцево-су-

динної і від онкопатології) у загальній популяції (26 018 чоловіків і жінок) віком 50–79 років. Найголовніший висновок дослідження полягав у встановленні вірогідної асоціації між рівнем 25(ОН)D і смертністю від усіх причин, зокрема від серцево-судинної та онкопатології.

Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D має важливе значення в модуляції імунних відповідей при різних запальних та автоімунних захворюваннях [12]. Рівень вітаміну D перебуває в негативній кореляції з інсулінорезистентністю [6]. Низький вміст вітаміну D незалежно асоціюється з вираженістю стеатозу й фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки [11]. У свою чергу, додаткове призначення вітаміну D сприяло зменшенню поширеності автоімунної патології (цукровий діабет 1-го типу, розсіяний склероз та ін.) [12].

Статус вітаміну D кількісно визначають за рівнем 25(ОН)D у сироватці крові — основного циркулюючого метаболіту вітаміну D. Рівень 25(ОН)D відображає

© Поворознюк В.В., Паньків І.В., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

концентрацію вітаміну D, що надходить в організм шляхом синтезу в шкірі та з продуктами харчування.

Згідно із сучасними рекомендаціями [8], дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D, менший за 50 нмоль/л, недостатність вітаміну D — як рівень 25(OH)D, що становить 50,1–74,9 нмоль/л. Рівень 25(OH)D вище за 75,0 нмоль/л — норма.

Нещодавно на території України вивчення дефіциту вітаміну D в дорослих уже проводилося [1], але в цих дослідженнях не вивчалися показники у хворих на аутоімунний тиреоїдит (АІТ) із зниженою функцією щитоподібної залози (ЩЗ). З огляду на вищезазначене ми вважали за необхідне проведення даного дослідження. Тому метою дослідження було встановлення вмісту 25(OH)D у хворих на аутоімунний тиреоїдит з явним і субклінічним гіпотиреозом.

Матеріал і методи

75 пацієнтів (59 жінок і 16 чоловіків) і 25 практично здорових осіб (20 жінок і 5 чоловіків, які не відрізнялися за віком від групи хворих) перебували під спостереженням. Визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми ThermoLabsystems (Фінляндія). Уміст вітаміну D у плазмі крові визначали за концентрацією 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D), що є загальноприйнятим функціональним індикатором рівня вітаміну D в організмі людини, за допомогою електрохемілюмінесцентного методу. Це дослідження проводилося за допомогою апарату Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) із використанням тест-систем cobas.

Відповідно до рівнів ТТГ, vT_4 і vT_3 хворі на АІТ були розподілені на дві групи: субклінічний гіпотиреоз (підвищений рівень ТТГ при нормальних показниках vT_4 і vT_3) і явний гіпотиреоз (підвищений рівень ТТГ при знижених показниках vT_4 і vT_3).

До групи із субклінічним гіпотиреозом ($n = 21$) увійшли 18 жінок (85,7 %) і троє чоловіків (14,3 %) віком $46,36 \pm 2,84$ року. Групу з явним гіпотиреозом сформували 54 хворі (13 чоловіків і 41 жінка) віком $48,92 \pm 2,94$ року. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб (5 чоловіків і 20 жінок) віком $45,18 \pm 2,69$ року. Вони не перебували під спостереженням з приводу захворювань ЩЗ або інших хронічних недуг, не отримували препаратів вітаміну D.

З метою статистичної оцінки результатів використовували критерій Стьюдента (межове значення 0,05), кореляційний аналіз згідно із критерієм Пірсона, дисперсійний аналіз. Використане програмне забезпечення — пакет програм Statistica 8.0® StatSoft, Inc. 1984–2007.

Результати та їх обговорення

Обстежені трьох груп не відрізнялися за віком і статтю (табл. 1). Середні значення гемоглобіну, глікемії, креатиніну, показників ліпідограми не показали вірогідної статистичної різниці між групами, за винятком рівня тригліцеридів холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ($p < 0,05$).

У табл. 2 наведено показники вмісту вітаміну D й функціонального стану ЩЗ. Як бачимо, рівень ТТГ був вірогідно вищим у групі із субклінічним ($6,80 \pm 1,84$ мкОд/мл) і явним гіпотиреозом ($11,38 \pm 2,16$ мкОд/мл) порівняно з групою контролю ($2,11 \pm 0,37$ мкОд/мл) ($p < 0,05$). Рівень антитіл до ТПО становив $312,83 \pm 7,19$ Од/мл при субклінічному гіпотиреозі і $546,29 \pm 9,81$ Од/мл — при явному гіпотиреозі.

Рівень 25(OH)D в сироватці крові був вірогідно нижчим при субклінічному ($18,8 \pm 1,2$ нмоль/л) і явному гіпотиреозі ($21,7 \pm 1,3$ нмоль/л) порівняно з групою контролю ($27,3 \pm 1,4$ нмоль/л) ($p < 0,05$).

Високовірогідна негативна кореляція встановлена між умістом ТТГ, антитіл до ТПО і вітаміном D ($p < 0,001$). Також високовірогідна позитивна кореляція встановлена між рівнями сироваткового 25(OH)D і вмістом vT_4 ($p < 0,001$), між ТТГ і рівнем антитіл до ТПО ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Характеристика обстежених

Показники	Субклінічний гіпотиреоз, $n = 21$	Явний гіпотиреоз, $n = 54$	Контрольна група, $n = 25$	p
Вік, років	$46,36 \pm 2,84$	$48,92 \pm 2,94$	$45,18 \pm 2,69$	$> 0,05$
Стать, ж/ч	18/3	41/13	20/5	$> 0,05$
Гемоглобін, г/л	$125,89 \pm 2,43$	$122,3 \pm 2,92$	$126,83 \pm 2,31$	$> 0,05$
Глікемія, ммоль/л	$5,28 \pm 0,11$	$5,07 \pm 0,28$	$5,01 \pm 0,14$	$> 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	$68,59 \pm 4,09$	$74,15 \pm 5,97$	$65,54 \pm 3,11$	$> 0,05$
Холестерин, ммоль/л	$4,91 \pm 0,85$	$5,38 \pm 0,94$	$4,83 \pm 0,74$	$> 0,05$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,08 \pm 0,02$	$1,37 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,01$	$< 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,36 \pm 0,06$	$1,38 \pm 0,05$	$1,43 \pm 0,08$	$> 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,07 \pm 0,06$	$3,27 \pm 0,08$	$3,16 \pm 0,06$	$> 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,44 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,04$	$< 0,05$

Примітки: вірогідність відмінностей при $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Таблиця 2. Показники функціонального стану ЩЗ і вмісту вітаміну D

Показники	Субклінічний гіпотиреоз, n = 21	Явний гіпотиреоз, n = 54	Контрольна група, n = 25	p
ТТГ, мкОд/мл	6,80 ± 1,84*	11,38 ± 2,16*	2,11 ± 0,37	< 0,05
вТ ₄ , пмоль/л	10,39 ± 0,92	6,56 ± 0,82*	12,42 ± 0,88	< 0,05
Антитіла до ТПО, Од/мл	312,83 ± 31,96*	546,29 ± 9,81*	19,54 ± 1,36	< 0,05
25(ОН)D, нмоль/л	18,8 ± 1,2*	21,7 ± 1,3*	27,3 ± 1,4	< 0,05

Примітка: * — вірогідність відмінностей при $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Проведене нами дослідження продемонструвало статистично вірогідне зменшення рівня 25(ОН)D у хворих на АІТ як із явним, так і з субклінічним гіпотиреозом порівняно з контрольною групою. Рівень антитіл до ТПО був вірогідно вищим у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою.

У дослідженні S. Kivity et al. [9] також було встановлено, що частота дефіциту вітаміну D була значно вищою в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ порівняно із здоровими особами (72 проти 30,6 %; $p < 0,001$), а також у пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото порівняно з особами без автоімунної тиреоїдної патології (79 проти 52 %; $p < 0,05$). R. Goswami et al. [6] встановили вірогідну обернену асоціацію між рівнем 25(ОН)D і титром антитіл до ТПО.

Нами також відзначалася вірогідна негативна кореляція між рівнями ТТГ, антитіл до ТПО і 25(ОН)D в обох групах хворих на АІТ. Це свідчить, що дефіцит вітаміну D також корелює з наявністю антитиреоїдних антитіл і зниженням функції ЩЗ. Тому цілком можна припустити участь вітаміну D в патогенезі АІТ. Вітамін D реалізує свій ефект шляхом зв'язування з рецептором вітаміну D (VDR) і активацією VDR-чутливих генів. Відомо, що поліморфізм гена VDR асоційований з автоімунними захворюваннями ЩЗ [8].

З іншого боку, G. Effraïmidis et al. [5] стверджує, що ранні стадії АІТ не асоційовані з низькими рівнями 25(ОН)D. При цьому підкреслюється, що цей факт трапляється на початкових стадіях тиреоїдної патології, коли рівень автоантитіл недостатній, щоб впливати на рівень СУР24. Низькі рівні 25(ОН)D сприяють маніфестації тиреоїдної автоімунної патології, тому дефіцит вітаміну D належить до чинників ризику цієї патології.

З іншого боку, низькі рівні 25(ОН)D можуть бути наслідком автоімунних захворювань [3, 11]. Тому необхідні подальші проспективні клінічні дослідження для встановлення безпосереднього значення вітаміну D у пацієнтів з автоімунними розладами.

Висновки

1. Рівень 25(ОН)D в сироватці крові вірогідно нижчий при субклінічному (18,8 ± 1,2 нмоль/л) і явному гіпотиреозі (21,7 ± 1,3 нмоль/л) порівняно з групою контролю (27,3 ± 1,4 нмоль/л) ($p < 0,05$).

2. У хворих на автоімунний тиреоїдит встановлена негативна кореляція між вмістом ТТГ, антитіл до ТПО і вітаміном D ($p < 0,001$). Також високовірогідна пози-

тивна кореляція встановлена між рівнями сироваткового 25(ОН)D і вмістом вільного тироксину ($p < 0,001$), між ТТГ і рівнем антитіл до ТПО ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Балацька Н.І. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники його розвитку / Н.І. Балацька // Вісник наукових досліджень. — 2013. — № 1. — С. 37-40.
2. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внеске-летные эффекты витамина D // Боль. Суставы. Позвоноч-ник. — 2014. — № 1-2. — С. 19-25.
3. Arnsen Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity; new aetiological and therapeutic considerations // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 1137-1142.
4. Effraïmidis G., Badenhoop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity // Eur. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 167(1). — P. 43-48.
5. Ginde A.A., Liu M.C., Camargo C.A. Demographic differ-ences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004 // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169 (6). — P. 626-632.
6. Goswami R., Raman K., Nandita G. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indian: a community — based survey // British Journal of Nutrition. — 2009. — Vol. 102. — P. 382-386.
7. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? // Ann. NY Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1069. — P. 322-345.
8. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P.266-281.
9. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapli M. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // Cell. Mol. Immunol. — 2011. — Vol. 8(3). — P. 243-247.
10. Kriegel M.A., Manson J.A., Costenbader K.H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A Systematic review // Semin. Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 40(6). — P. 512-531.
11. Marshall T.G. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making // Bioessays. — 2008. — Vol. 30. — P. 173-182.
12. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. et al. Serum 25-hy-droxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 2832-2838.
13. Schöttker B., Jorde R., Peasey A. et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States // BMJ. — 2014 Jun 17. — 348. — g3656. doi: 10.1136/bmj.g3656.

Отримано 04.08.14 ■

Поворознюк В.В., Паньків І.В.
ГУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН
України», г. Київ

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. В исследовании изучено содержание витамина D у 75 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) со сниженной функцией щитовидной железы (ЩЖ). **Цель исследования** — установить содержание 25(OH)D у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом на фоне АИТ. **Материалы и методы.** 75 пациентов (59 женщин и 16 мужчин) и 25 практически здоровых лиц (сопоставимых по возрасту и полу) находились под наблюдением. Определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ₄), свободного трийодтиронина (свТ₃), антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), а также содержание 25(OH)D в сыворотке крови. **Результаты.** Пациенты с АИТ были разделены соответственно уровням ТТГ и тиреоидных гормонов на группы с субклиническим (n = 21) и явным (n = 54) гипотиреозом. Уровень ТТГ был достоверно выше в группе с субклиническим ($6,80 \pm 1,84$ мкЕд/мл) и явным гипотиреозом ($11,38 \pm 2,16$ мкЕд/мл) по сравнению с группой контроля ($2,11 \pm 0,37$ мкЕд/мл) ($p < 0,05$). Уровень антител к ТПО составлял $312,83 \pm 7,19$ Ед/мл при субклиническом гипотиреозе и $546,29 \pm 9,81$ Ед/мл — при явном гипотиреозе. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови был достоверно ниже при субклиническом ($18,8 \pm 1,2$ нмоль/л) и явном гипотиреозе ($21,7 \pm 1,3$ нмоль/л) по сравнению с группой контроля ($27,3 \pm 1,4$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Высокодостоверная отрицательная корреляция установлена между уровнем ТТГ, антител к ТПО и витамином D ($p < 0,001$). Также высокодостоверная положительная корреляция установлена между уровнями сывороточного 25(OH)D и содержанием свТ₄ ($p < 0,001$), между ТТГ и уровнем антител к ТПО ($p < 0,05$). **Выводы.** Дефицит витамина D сочетается с наличием АИТ со сниженной тиреоидной функцией (при субклиническом и явном гипотиреозе). Дальнейшие исследования необходимы для установления недостаточности витамина D как причинного фактора АИТ.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, витамин D.

Povoroznyuk V.V., Pankiv I.V.
State Institution «Institute of Gerontology named after D.F.
Chebotarev of National Academy of Medical Sciences of
Ukraine», Kyiv, Ukraine

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS WITH DIMINISHED THYROID FUNCTION

Summary. The study examined vitamin D levels in 75 patients with autoimmune thyroiditis (AIT) with diminished thyroid function. **The objective of the study** — to determine the content of 25(OH)D in patients with overt and subclinical hypothyroidism on the background of AIT. **Materials and Methods.** 75 patients (59 women and 16 men) and 25 apparently healthy subjects (matched for age and sex) were followed. The levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT₄), free triiodothyronine (fT₃), antibodies to thyroid peroxidase (TPO), and the content of 25(OH)D in the blood serum were determined. **Results.** Patients with AIT were divided according to the levels of TSH and thyroid hormones into the group with subclinical (n = 21) and overt (n = 54) hypothyroidism. TSH level was significantly higher in the group with subclinical (6.80 ± 1.84 mcU/ml) and overt hypothyroidism (11.38 ± 2.16 mcU/ml) compared with the control group (2.11 ± 0.37 mcU/ml) ($p < 0.05$). The level of antibodies to TPO was 312.83 ± 7.19 U/ml in subclinical hypothyroidism and 546.29 ± 9.81 U/ml — in overt hypothyroidism. 25(OH)D level in blood serum was significantly lower in subclinical (18.8 ± 1.2 nmol/l) and overt hypothyroidism (21.7 ± 1.3 nmol/l) compared with the control group (27.3 ± 1.4 nmol/l) ($p < 0.05$). Highly reliable negative correlation was established between the level of TSH, antibodies to TPO and vitamin D ($p < 0.001$). Also highly reliable positive correlation was established between the levels of serum 25(OH)D and fT₄ content ($p < 0.001$), between TSH and TPO antibody levels ($p < 0.05$). **Conclusions.** Vitamin D deficiency is combined with the presence of AIT with diminished thyroid function (in subclinical and overt hypothyroidism). Further studies are needed to determine vitamin D deficiency as a causal factor of AIT.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, vitamin D.