

А.Ю. Щербаков, В.Ю. Щербаков, Е.А. Новикова, Д.Н. Шаповал

Особенности метаболических процессов при аутоиммунных тиреопатиях

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: гормоны, беременность, аутоиммунные тиреопатии.

Приведены современные данные о метаболических процессах при аутоиммунных тиреопатиях. Выявленные нарушения свидетельствуют, что при тиреоидной патологии отмечается дисфункция системы ПОЛ-АОС защиты организма.

Особливості метаболічних процесів при аутоімунних тиреопатіях

А.Ю. Щербаков, В.Ю. Щербаков, О.О. Новикова, Д.М. Шаповал

Наведено сучасні відомості про метаболічні процеси при аутоімунних тиреопатіях. Виявлені порушення вказують на те, що при тиреоїдній патології відзначається дисфункція системи ПОЛ-АОС захисту організму.

Ключові слова: гормони, вагітність, аутоімунні тиреопатії.

Патологія. – 2010. – Т.7., №1. – С. 94–97

Features of the metabolic processes in autoimmune thyropaties

A.U. Shcherbakov, V.U. Shcherbakov, E.A. Novikova, D.N. Shapoval

The modern data about metabolic processes in autoimmune thyropaties is introduced. Founded violations show that in thyroid pathology the disfunction of POL – AOS defence system of organism takes place.

Key words: hormones, pregnancy, autoimmune theriopaties.

Pathologia. 2010; 7(1): 94–97

Одной из актуальных проблем современного акушерства является эндокринная патология, особенно заболевания ЩЖ. Актуальность этой проблемы обуславливается тем фактором, что Украина является регионом с относительной йодистой недостаточностью, при которой происходит напряжение компенсаторных возможностей организма, приводящее к тиреоидной гиперплазии с последующей тенденцией к развитию гипотиреоза [6,9,16].

Многие авторы считают, что аутоиммунный тиреоидит, ДТЗ, ДНЗ, идиопатический гипотиреоз являются органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, связанные не с недостаточностью, а с избытком поступления йода в организм [1,3,4,7,12].

Тиреоидные гормоны играют важную роль в обеспечении правильной регуляции метаболических процессов во время беременности, в предупреждении развития осложнений [9,11,13]. Одним из факторов, способствующих нарушению структуры и функции клеточных мембран, является перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Продуктами перекисного окисления липидов служат гидроперекиси липидов, спирты, альдегиды, малоновый и другие диальдегиды [14]. В малых концентрациях продукты ПОЛ оказывают физиологическое действие и необходимы для регуляции проницаемости клеточных мембран, стабильности липопротеиновых комплексов [14]. Полное представление о состоянии ПОЛ можно получить лишь при одновременном исследовании скорости образования и скорости выведения (метаболизирования, расхода, вымывания) из организма продуктов ПОЛ.

Нарушение липидного метаболизма крови при патологии ЩЖ может способствовать тканевой гипоксии и изменению взаимоотношений в системе мать–плацента–плод. Холестерин в мембране эритроцитов является очень важным регулятором его функции, обеспечивая различные физико-химические состояния мембран, где он находится в двух формах: свободной и этерифициро-

ванной. Если мембрана эритроцитов очень плотная, то холестерин как бы разрежает ее, наоборот, если мембрана пониженной плотности, то холестерин уплотняет ее.

При патологии ЩЖ изменяется качественный и количественный состав липидов цитоплазматических мембран, в частности, снижается содержание полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой). Эти изменения проявляются в снижении длительности липидной фазы мембран, увеличении объема эритроцита, повышении твердости, снижении функционирования клетки. Доказано, что это приводит к нарушению реологических способностей крови, развитию микроангиопатий, нарушению функции клеток.

Большинство авторов утверждают, что интенсификация ПОЛ обусловлена в большей мере нарушением процессов аэробного окисления в системе «мать–плацента–плод», метаболическими нарушениями и антиоксидантной недостаточностью, что наблюдается при угрозе выкидыша, нарушении маточно-плацентарного кровообращения, липидном дисбалансе, который тесно связан с процессами свободнорадикального окисления липидов в организме человека [2,5,8].

В норме ПОЛ поддерживается на физиологическом уровне благодаря системе защиты, которая имеется в клетках живых организмов и называется антиоксидантной системой (АОС). АОС организма действует на все звенья ПОЛ. Активация антиоксидантной защиты в клетках и тканях, как ответ на прооксидантный стресс, происходит в 2 этапа. На первом усиливается синтез низкомолекулярных тиоловых сочетаний, на втором активируется синтез ферментов антиоксидантной защиты. Вторая стадия начинается через 10–12 ч от начала оксидантного стресса [10]. Важной составной этой системы являются ферменты, которые нейтрализуют токсические продукты и свободные радикалы – супероксиддисмутазы (СОД), каталаза (КАТ), глутатион пероксида-

за (ГП) и другие. Активность этих ферментов значительно повышается при усилении ПОЛ. Поэтому в организме существуют системы, которые в полной мере дублируют одна другую («ПОЛ-оксиданты») и при истощении одной нарушается липоперекисный гомеостаз [11,14,17].

В современной научной литературе встречаются работы, посвященные аутоиммунным тиреопатиям, однако многие вопросы являются весьма дискуссионными и требуют дальнейшей изучения.

В настоящее время перспективным признается рассмотрение клинических проблем с позиции мембранных нарушений [15].

Цель работы

Определить патогенетические особенности течения беременности при аутоиммунных тиреопатиях с учетом показателей метаболических процессов.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 126 беременных с аутоиммунными тиреопатиями, у которых были изучены следующие показатели липидного обмена: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП).

Из 126 беременных основной группы у 42 (IA группа) был аутоиммунный тиреозит (АИТ), у 31 (IB группа) – диффузный токсический зоб и у 53 (IC группа) – диффузный нетоксический зоб. Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты исследования показали, что у беременных с аутоиммунным тиреозитом и ДТЗ наблюдается выраженная гиперлипидемия: общий холестерин и триглицериды в сыворотке крови превышают показатели контрольной группы в 1,5 и 2 раза ($p < 0,05$). Концентрация холестерина и триглицеридов у беременных IC группы была несколько выше показателей контрольной группы (ХС в IC группе – $5,6 \pm 0,08$ ммоль/л, ТГ – $1,18 \pm 0,13$ ммоль/л, в контроле – $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л и $0,95 \pm 0,14$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Гипертриглицеридемия токсически влияет на эндотелий сосудов, приводит к нарушению агрегации тромбоцитов, снижает фибринолитическую активность крови.

Концентрация ЛПВП у беременных с АИТ достоверно снижена (ЛПВП в IA группе – $0,69 \pm 0,12$ ммоль/л, в контроле – $1,18 \pm 0,04$ ммоль/л). У беременных с ДТЗ содержание ЛПВП также было достоверно снижено (в IB группе ЛПВП – $0,54 \pm 0,14$ ммоль/л, в контроле – $1,18 \pm 0,04$ ммоль/л). Показатели ЛПВП у беременных с ДЭЗ почти не отличались от показателей контрольной группы (в IC группе ($1,27 \pm 0,06$ ммоль/л в IC группе; $1,18 \pm 0,04$ ммоль/л в контроле). Показатели ЛПНП и ЛПОНП у обследованных беременных IA были достоверно увеличены в 1,3–1,8 раза в сравнении с контрольной группой, в IB группе – в 1,5 раза. В IC группе показатели ЛПНП и ЛПОНП приближались к показателям контрольной группы (ЛПНП – $4,86 \pm 1,07$ ммоль/л и ЛПОНП – $0,93 \pm 0,18$ ммоль/л в IC группе, в контроле – $4,19 \pm 1,02$ ммоль/л и $0,85 \pm 0,14$ соответственно).

Результаты проведенных исследований показали, что одним из последствий нарушения функции ЩЖ является повышение концентрации липидов сыворотки крови. У женщин с заболеваниями ЩЖ происходит нарушение нормальных взаимоотношений компонентов жирового обмена и транспортных форм липидов. Высокая концентрация ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП у беременных IA и IB групп позволяет считать, что в данных группах обследованных беременных происходит перераспределение компонентов липидного спектра, смена их структуры, развитие дислипидемии, что более выражено в группе с аутоиммунным тиреозитом.

Кроме того, известно, что продукты ПОЛ в избытке в количестве вредно влияют на биомембраны клеток, вызывая серьезные нарушения в структуре и функциях последних, приводя, в конечном итоге, к срыву адаптационных возможностей организма.

Для выяснения значения ПОЛ в развитии осложнений при тиреоидной патологии исследованы уровень МДА и гидроперекисей в крови, скорость ПОЛ с исследованием прооксидантов (индуцированная скорость окисления липидов (ИСОЛ) в плазме и эритроцитах, спонтанная скорость окисления липидов (ССОЛ) в плазме и эритроцитах).

Сравнивая с контрольной группой содержание МДА, выявлено достоверное повышение МДА при тиреоидной патологии, более выраженное при аутоиммунном тиреозите ($8,79 \pm 1,01$ мкмоль/л в IA группе; $6,45 \pm 0,91$ мкмоль/л в IB группе; $5,82 \pm 0,89$ мкмоль/л в IC группе и $5,47 \pm 0,98$ мкмоль/л в контроле, $p < 0,05$).

Концентрация гидроперекиси также была повышенной у всех беременных основной группы ($1,98 \pm 0,03$ мкмоль/л в IA группе; $1,58 \pm 0,01$ мкмоль/л в IB группе; $1,43 \pm 0,01$ мкмоль/л в IC группе и $1,08 \pm 0,03$ мкмоль/л в контроле).

Показатели, которые характеризуют скорость индуцированного и спонтанного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах у беременных при тиреоидной патологии, представлены в *табл. 1*.

Таблица 1

Показатели скорости индуцированного и спонтанного окисления липидов в плазме и эритроцитах обследованных беременных

Показатели	Группы обследованных			
	IA группа (n=42)	IB группа (n=31)	IC группа (n=53)	II группа, контрольная (n=30)
ИСОЛ в плазме, Ед/час	$25,16 \pm 1,24^*$	$17,45 \pm 0,98^*$	$12,44 \pm 1,19$	$10,15 \pm 1,03$
ИСОЛ в эритроцитах, Ед/час	$35,24 \pm 0,97^*$	$19,05 \pm 1,06^*$	$14,72 \pm 0,91$	$12,57 \pm 1,04$
ССОЛ в плазме, Ед/час	$29,31 \pm 1,04^*$	$18,62 \pm 0,84^*$	$12,05 \pm 0,80$	$11,32 \pm 0,49$
ССОЛ в эритроцитах, Ед/час	$39,06 \pm 1,34^*$	$19,32 \pm 1,01^*$	$14,51 \pm 0,97$	$13,02 \pm 0,79$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Из данных *табл. 1* видно, что скорость индуцированного и спонтанного окисления липидов у беременных с АИТ увеличена как в плазме (в 2,4 и 2,5 раза соответственно), так и в эритроцитах (в 2,8 и 3 раза соответственно), в сравнении с группой здоровых беременных. У пациенток с ДТЗ также была увеличена ИСОЛ и ССОЛ в плазме и эритроцитах (в 1,7 и 1,6 раза соответственно), в сравнении с контрольной группой. У беременных с ДНЗ (IC группа) показатели ИСОЛ и ССОЛ в плазме и эритроцитах приближались к показателям контрольной группы. Увеличение процессов липопероксидации у беременных с аутоиммунными тиреопатиями, в первую очередь, обусловлено повышением уровня метаболизма организма в целом, что связано с ростом концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов в крови.

Состояние неферментативного и ферментативного звеньев АОС оценивалось по содержанию в крови обследованных беременных небелковых и белковых сульфгидрильных (SH-) и дисульфидных (SS-) групп с исчислением тиол-дисульфидного восстановительно-окислительного коэффициента, а также активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Полученные в результате исследований данные представлены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, показатели окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной системе крови беременных с тиреоидной патологией изменяются в сторону превалирования окислительных компонентов, в сравнении с контролем. Особенно четко это проявляется в изменении тиол-дисульфидного

коэффициента. При этом происходит снижение абсолютного значения коэффициента небелковой фракции почти в 1,5–1,6 раза и белковой фракции – в 1,3–1,4 раза, по сравнению с контрольной группой, особенно выраженные при АИТ и ДТЗ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с тиреоидной патологией имеют место более выраженные нарушения в неферментативном звене АОС, особенно небелковой фракции.

Анализ данных, которые характеризуют ферментативное звено АОС, показал снижение активности СОД и каталазы у всех обследованных основной группы (*табл. 2*), при этом обращало на себя внимание, что активность СОД и каталазы была более снижена у беременных с аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом.

Приведенные результаты исследования ферментативного звена АОС свидетельствуют в пользу того, что у беременных с ДТЗ и ДНЗ имеет место адаптивное напряжение, а у обследованных с АИТ – перенапряжение, а в некоторых случаях (2,1%), истощение резервов исследуемого звена АОС. Истощение АОС происходит на фоне высокого уровня процессов пероксидации, которые долго сохраняются.

Таким образом, выяснено, что в основе истощения АОС, как правило, лежат процессы свободно-радикального окисления. Правомерность этого заключения подтверждается степенью выраженности процессов свободно-радикального окисления (СРО), выявленных у

Таблица 2

Показатели антиоксидантного статуса обследованных беременных

Показатели	Группы обследованных			
	IA группа (n =42)	IB группа (n =31)	IC группа (n =53)	II группа, контрольная (n =30)
Неферментативное звено АОС (тиол-дисульфидная система, ммоль/л)				
Небелковые фракции:				
SH - группа	1,96±0,17	1,59±0,26	1,29±0,14	1,36±0,12
SS - группа	0,84±0,21	0,72±0,11	0,51±0,13	0,39±0,14
SH/SS коэффициент	2,33±0,19	2,20±0,17	2,52±0,15	3,48±0,36
Белковые фракции:				
SH - группа	14,27±1,1*	15,42±1,09*	16,82±1,01	18,13±1,57
SS - группа	10,05±1,01	10,15±1,02	9,84±1,03	9,44±1,08
SH/SS коэффициент	1,41±0,22	1,51±0,43	1,70±0,34	1,92±1,04
Ферментативное звено АОС (оксидазные ферменты)				
СОД, % торможения	19,21±1,87*	20,56±1,79*	21,48±2,94	24,05±3,17
Каталаза	13,34±1,07*	15,01±1,10*	16,02±1,14	17,08±1,42

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

беременных с аутоиммунными тиреопатиями. Известно, что процессы свободнорадикального окисления могут разрушать липопротеиновые структуры клеточных мембран, что приводит к нарушению функции клеточных мембран и клеток в целом. Выявленные нарушения клеточных мембран в конечном счете способствуют развитию плацентарной недостаточности у беременных с аутоиммунными тиреопатиями.

Выводы

1. У беременных с аутоиммунным тиреопатиями имеет место нарушение липидного обмена, что проявляется в повышении уровня ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП и снижении ЛПВП.

2. При аутоиммунных тиреопатиях наблюдается увеличение интенсивности процессов ПОЛ, снижение активности АОС, что проявляется снижением небелковой фракции тиол-дисульфидного коэффициента в 1,5–1,6 и белковой фракции в 1,3–1,4 раза, а также снижением СОД и каталазы, наиболее выраженное в группе с аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом.

3. В генезе осложненной беременности у женщин с аутоиммунными тиреопатиями ведущую роль играют мембранодестабилизирующие процессы и их реализующие факторы. Среди механизмов дестабилизации клеточных мембран значительное место принадлежит процессам перекисидации мембранных липидов, абсолютному и относительному дефициту активности первого звена АОС защиты организма.

Литература

1. *Дашкевич В.* Влияние йодного дефицита на плод и новорожденного / Дашкевич В.Е., Герзанич С.Е. // Международный медицинский журнал. – 2005. – Т. 1, № 4. – С. 56–61.
2. *Запорожан В.* Етіологія і патогенез вторинної метаболічної фетоплацентарної недостатності / Запорожан В.М., Долломатов С.І., Москаленко Т.Я. // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 1 – С. 16–22.
3. *Касаткина Э.* Диффузный нетоксический зоб / Касаткина Э.П. // Проблемы эндокринологии. – 2001. – 47 (4). – С. 3–6.
4. *Кобзарь Н.* Течение беременности и родов у женщин с эндемическим зобом / Кобзарь Н.Н. // Здоровоохранение Казахстана. – 1994. – № 10. – С. 28–31.
5. *Макацария А.* Синдром диссеминированного внутрисудистого свертывания крови в акушерской практике / Макацария А.Д., Мищенко А.П., Бицадзе Е.В., Маров С.В. – М.: Триада X, – 2002. – 495 с.
6. *Медведь В.* Щитовидна залоза: вагітність (огляд літератури) / Медведь В.І., Данилко В.О. // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 3 – С. 518–529.
7. *Олійник В.* Класифікація захворювань щитоподібної залози / Олійник В.А. // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 124–128.
8. *Панасюк М.* Значення перекисного окислення ліпідів в нормі та при адаптації до експериментальних впливів / Панасюк М.Т., Тимочко М.Ф. // Експеримент. клін. фізіол. біохім. – 1997. – № 2. – С. 92–98.
9. *Паньків В.* Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та засоби профілактики / Паньків В.І. // Здоров'я України. – 2008. – 8 (1). – С. 10–12.
10. *Пирогова В.* Перекисне окислення ліпідів та антиоксидантна система захисту при невиношуванні вагітності / Пирогова В.І., Фартушок Т.В., Нос Н.П. // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 1 – С. 68–70.
11. *Барабей В.* Перекисное окисление липидов и стресс / Барабей В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.С. – СПб.: Наука, 1992. – 148 с.
12. *Рафибеков Д.* Аутоиммунный тиреоидит / Рафибеков Д.С., Калинин А.П. – Бишкек, 1995 – 173 с.
13. *СклярOVA В.* Баланс тиреоїдних гормонів, перекисного окислення ліпідів та оксиду азоту у жінок в першому триместрі вагітності з гіперплазією щитоподібної залози, гестаційний процес яких ускладнився загрозою переривання вагітності / СклярOVA В.О. // Практична медицина. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 28–32.
14. *Урумьян С.* Перекисне окислення ліпідів та антиоксидантна система захисту у вагітних із захворюваннями ЩЗ / Урумьян С.О. // Тези доповідей X з'їзду акушерів-гінекологів України. – Одеса, 1996. – С. 108.
15. *Hall R.* Pregnancy and autoimmune endocrine disease / Hall R. // In.: Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – № 9. – P. 137–155.
16. *Orgiazzi J.* Autoimmune thyroid disease and pregnancy. The Thyroid and Iodine / Orgiazzi J., Madea A.M. // Merck European Thyroid Symposium. – Warsaw, 1998. – P. 175–178.
17. *Yoshikava T.* Changes in tissue antioxidant enzyme activities and lipid peroxides in endotoxin – induced multiple organ failure / Yoshikava T., Takano H., Takahaslii S. // Circulat Shok. – 1994. – Vol. 42, № 1. – P. 53–58.

Сведения об авторах:

Щербаков А.Ю., д. мед. н., профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Щербаков В.Ю., д. мед. н., профессор каф. акушерства и гинекологии № 1 ХМАПО.

Новикова Е.А., к. мед. н., доцент, каф. акушерства и гинекологии № 1 ХМАПО.

Шаповал Д.Н., магистр каф. акушерства и гинекологии № 1 ХМАПО.

Адрес для переписки:

Щербаков Андрей Юрьевич. 61012. г. Харьков, ул. Полтавский шлях, д. 24а, кв. 9.

Тел. дом. (057) 734-91-11, раб. (057) 732-21-86.