

УДК 616.441-002-071-08

БОБИРЬОВА Л.Є., МУРАВЬОВА О.В., ГОРОДИНСЬКА О.Ю.

Вищий державний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

## АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

**Резюме.** Постійне зростання захворюваності на автоімунний тиреоїдит (АІТ) у різних регіонах України ставить цю проблему в число актуальних, що визначає необхідність виявлення особливостей клінічного перебігу АІТ, принципів диференційованої терапії залежно від характеру метаболічних змін та з урахуванням регіональних відмінностей тиреоїдної патології, зокрема АІТ. У роботі наведені дані щодо вивчення особливостей клінічного перебігу та комплексного лікування АІТ.

**Ключові слова:** автоімунний тиреоїдит, вузлуотворення, хашитоксикоз, еутиреоз, гіпотиреоз, особливості перебігу.

### Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є одним із найбільш типових автоімунних захворювань [1, 2]. Захворюваність на АІТ неухильно збільшується та складає значну частку всієї тиреоїдної патології [1, 5, 7, 10]. Збільшення обсягів цієї патології, зумовленої порушеннями з боку імунної системи, можна пов'язати з постійним погіршенням екологічного стану [1, 4, 5, 7, 10]. АІТ характеризується розвитком гіперчутливості негайного та сповільненого типів проти антигенів щитоподібної залози (ЩЗ). У процесі ураження тканини залози цитотоксичні лімфоцити та автоантитіла підтримують тенденцію до поступового розвитку гіпофункції ЩЗ, тобто призводять до гіпотиреозу [2, 4, 6, 9]. Постійне зростання частоти цієї патології в різних регіонах України ставить цю проблему в число актуальних, що визначає необхідність виявлення особливостей клінічного перебігу АІТ, принципів диференційованої терапії залежно від характеру метаболічних змін та з урахуванням регіональних відмінностей тиреоїдної патології, зокрема АІТ.

**Метою** дослідження стало вивчення особливостей клінічного перебігу та комплексної терапії АІТ з урахуванням гормонального стану, стану вільнорадикального переокиснення (ВРПО) ліпідів, активності системи антиоксидантного захисту (САЗ), характеру імунної відповіді та вузлуотворення.

### Матеріали і методи

Загальна кількість обстежених становила 140 хворих на АІТ під час спостереження в ендокринологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні імені

М.В. Скліфосовського, а також 20 практично здорових осіб, які ввійшли у групу порівняння. Залежно від клінічних проявів захворювання, гормонального стану ЩЗ, величини показників імунної системи, ВРПО ліпідів та САЗ нами були визначені чотири групи хворих на АІТ, які були розподілені за типами метаболічного перебігу: 1) імунний; 2) перекисний; 3) змішаний; 4) метаболічно-латентний. Залежно від функції та вузлуотворення в ЩЗ хворих було розподілено на шість груп: 1) перша — хашитоксикоз без вузлуотворення; 2) друга — хашитоксикоз з вузлуотворенням; 3) третя — еутиреоз без вузлуотворення; 4) четверта — еутиреоз з вузлуотворенням; 5) п'ята — гіпотиреоз без вузлуотворення; 6) хворі на АІТ із гіпотиреозом та вузлуотворенням.

Діагноз захворювання було верифіковано на підставі клінічних проявів, даних загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів дослідження, за згодою хворого з вузловою патологією ЩЗ проводилась тонкоіглова аспіраційна біопсія.

### Результати та їх обговорення

При обстеженні хворих було виявлено два ступені збільшення розмірів ЩЗ: зоб I ступеня (30 осіб), зоб II ступеня (77 осіб), відсутність зоба — у 33 осіб. У 41,4 % хворих (58 осіб) відмічалась наявність вузлів у ЩЗ. За клінічними даними, попередньо було встановлено функцію ЩЗ: еутиреоз — у 45 осіб, гіпотиреоз — у 66 осіб і хашитоксикоз — у 29 осіб. У хворих на АІТ із вузлуотворенням більшість (47 осіб) мали солітарний вузол ЩЗ, у решти їх було декілька. У 22,4 % хворих діаметр вузлів був до 1 см, у 77,6 % хворих

© Бобирьова Л.Є., Муравьова О.В., Городинська О.Ю., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

їх величина була більшою. За згодою хворого проводилась тонкогіткова аспіраційна біопсія. Цитологічна картина біоптату була такою: лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, еритроцити, гістіоцити (клітини Ашкеназі), групи проліферуючого фолікулярного епітелію. Слід відзначити, що зі збільшенням вузла в групах проліферуючого фолікулярного епітелію відзначається поява груп фолікулярного епітелію з поліморфізмом ядер.

Розвиток хашитоксикозу (тривалість захворювання —  $2,25 \pm 0,44$  року), далі еутиреозу (тривалість захворювання —  $3,72 \pm 0,66$  року) і потім гіпотиреозу (тривалість захворювання —  $4,92 \pm 0,53$  року) вказує на стадійність перебігу АІТ та тривалість цього захворювання. При розвитку хашитоксикозу, як з вузлуотворенням, так і без нього, спостерігається вірогід-

не підвищення рівня тиреоїдних гормонів порівняно зі здоровими: трийодтироніну ( $T_3$ )  $1,33 \pm 0,03$  нг/мл (у здорових) та хворими на хашитоксикоз із вузлуотворенням і без нього — відповідно  $1,86 \pm 0,07$  нг/мл ( $p_1 < 0,05$ ) і  $3,49 \pm 0,42$  нг/мл ( $p_2 < 0,001$ ); тироксину ( $T_4$ ) — відповідно  $11,33 \pm 0,79$  мкг/дл,  $16,4 \pm 2,1$  мкг/дл ( $p_1 < 0,05$ ) та  $15,79 \pm 1,66$  мкг/дл ( $p_2 < 0,05$ ) із вірогідним зниженням тиреотропного гормону (ТТГ): у здорових —  $2,40 \pm 0,34$  мМО/л, у хворих — відповідно  $0,20 \pm 0,01$  мМО/л ( $p_1 < 0,001$ ) і  $1,50 \pm 0,09$  мМО/л ( $p_2 < 0,02$ ). На наш погляд, це пов'язано не з активністю синтезу  $T_3$  та  $T_4$ , а скоріше за все з руйнуванням тиреоцитів та виходом гормонів у кров.

Підвищення величини тиреоїдного індексу (ТІ), або індексу конверсії ( $T_3/T_4$ ) у хворих на АІТ при ха-

**Таблиця 1. Імунологічні показники у хворих на хашитоксикоз із вузлуотворенням та без такого і у практично здорових осіб**

Показник	Практично здорові особи, n = 20	Хашитоксикоз, n = 29	
		Без вузлуотворення, n = 22	Із вузлуотворенням, n = 7
CD3 <sup>+</sup> (Т-лімфоцити), %	$62,60 \pm 3,47$	$49,2 \pm 2,3$ , $p < 0,01$	$56,5 \pm 4,2$ , $p_1 < 0,5$
			$p_2 < 0,5$
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелпери), %	$34,7 \pm 2,2$	$40,00 \pm 2,17$ , $p < 0,5$	$34,5 \pm 3,5$ , $p_1 < 0,5$
			$p_2 < 0,5$
CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксичні), %	$21,00 \pm 2,53$	$17,80 \pm 2,17$ , $p < 0,5$	$13,0 \pm 1,5$ , $p_1 < 0,02$
			$p_2 < 0,5$
ІРІ, %	$2,32 \pm 0,55$	$2,24 \pm 0,11$ , $p < 0,5$	$2,67 \pm 0,17$ , $p_1 < 0,5$
			$p_2 < 0,05$
CD16 <sup>+</sup> (нульові клітини), %	$4,83 \pm 0,50$	$13,1 \pm 2,0$ , $p < 0,001$	$17,2 \pm 1,3$ , $p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,5$
CD20 <sup>+</sup> (В-лімфоцити), %	$4,46 \pm 0,64$	$9,83 \pm 2,90$ , $p < 0,02$	$10,2 \pm 1,6$ , $p_1 < 0,01$
			$p_2 < 0,5$
АтТГ, од/мл	$1,18 \pm 0,08$	$4,41 \pm 0,32$ , $p < 0,001$	$1,31 \pm 0,01$ , $p_1 < 0,5$
			$p_2 < 0,001$
АтТПО, од/мл	$1,08 \pm 0,06$	$1,88 \pm 0,17$ , $p < 0,001$	$1,29 \pm 0,02$ , $p_1 < 0,01$
			$p_2 < 0,01$
ΣАт, од/мл	$2,07 \pm 0,20$	$5,72 \pm 0,28$ , $p < 0,001$	$1,30 \pm 0,32$ , $p_1 < 0,05$
			$p_2 < 0,001$
IgA, г/л	$3,56 \pm 0,48$	$1,87 \pm 0,09$ , $p < 0,01$	$2,01 \pm 0,09$ , $p_1 < 0,01$
			$p_2 < 0,5$
IgG, г/л	$13,00 \pm 1,06$	$13,9 \pm 2,3$ , $p < 0,5$	$12,60 \pm 1,99$ , $p_1 < 0,5$
			$p_2 < 0,5$
IgM, г/л	$0,92 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,07$ , $p < 0,001$	$1,32 \pm 0,18$ , $p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,5$
ЦІК, од. опт. щільн.	$0,009 \pm 0,010$	$0,1100 \pm 0,0068$ , $p < 0,001$	$0,040 \pm 0,002$ , $p_1 < 0,01$
			$p_2 < 0,001$

**Примітки:** в цій табл. і надалі:  $p$  — різниця вірогідна при порівнянні практично здорових осіб із групою хворих на АІТ без вузлуотворення;  $p_1$  — різниця вірогідна при порівнянні практично здорових осіб із групою хворих на АІТ із вузлуотворенням;  $p_2$  — різниця вірогідна між групами хворих на АІТ із вузлуотворенням та без такого.

шитоксикозі вказує на можливий подальший розвиток гіпотиреозу. Але більш виражений ТІ спостерігається у хворих на хашитоксикоз без вузлуотворення. Також спостерігається активація імунної системи, при цьому активність імунної відповіді більш виражена знову ж таки у хворих на хашитоксикоз без вузлуотворення (табл. 1).

При аналізі рівня тиреоїдних гормонів, ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунного гомеостазу у хворих у стані еутиреозу виявлено, що в більшості вони практично не відрізняються від показників у здорових людей незалежно від наявності чи відсутності вузлуотворення. Винятком є показник ТІ, що у практично здорових осіб становив  $0,11 \pm 0,02$ , у хворих у стані еутиреозу без вузлуотворення —  $0,16 \pm 0,01$  ( $p_2 < 0,05$ ), з вузлуотворенням — відповідно  $0,11 \pm 0,02$  ( $p_2 < 0,5$ ). На наш погляд, це свідчить про розвиток субклінічного гіпотиреозу (знижується рівень депонування  $T_4$ ), хоча розміри ЩЗ без особливої динаміки. Аналіз даних імунного гомеостазу свідчить про формування автоімунного процесу, вірогідне підвищення рівня антитіл до тиреоглобуліну, тиреопероксидази та циркулюючих імунних комплексів, причому більш виражене у хворих без вузлуотворення (табл. 2).

Аналіз показників гомеостазу тиреоїдних гормонів, ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунної системи при гіпотиреозі свідчить про зниження синтезу тиреоїдних гормонів  $T_3$ :  $0,82 \pm 0,09$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) в осіб без вузлуотворення і  $1,01 \pm 0,16$  нг/мл ( $p < 0,5$ ) із вузлуотворенням;  $T_4$ :  $6,61 \pm 0,69$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) без вузлуотворення і  $7,40 \pm 0,99$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) із вузлуотворенням; підвищення рівня ТТГ (як компенсаторної реакції):  $6,24 \pm 1,20$  мМо/л ( $p < 0,01$ ) без вузлуотворення і  $8,35 \pm 1,47$  мМо/л ( $p < 0,001$ ) із вузлуотворенням, про зниження активності функціонально-активної тканини ЩЗ. Слід зазначити, що у хворих на гіпотиреоз була виявлена помірна активація процесів ВРПО ліпідів, зниження активності САЗ. Динаміка показників імунного гомеостазу вказує на розвиток активного автоімунного процесу (підвищення рівня антитіл, IgM, ЦИК та ін.). Зазначимо, що інтенсивність цих процесів переважає у хворих із вузлуотворенням (табл. 3).

Отже, аналіз показників гомеостазу вказує на стадійність або етапність перебігу АІТ. Хашитоксикоз із вузлуотворенням або без нього — це перший етап патологічного процесу. При впливі ушкоджуючого чинника (вільні радикали, антигени) відбувається ураження та загибель частини функціонально активних клітин. Колоїд, гормони та інші уламки тиреоцитів потрапляють у кров. Оскільки вони є субстратом для утворення автоантитіл, розпочинає формуватися імунна відповідь. Подальшою стадією або етапом патологічного процесу є еутиреоз. Динаміка показників, які характеризують цей етап АІТ, свідчить, що еутиреоз — це «уявне» благополуччя, оскільки формується подальше автоімунне ураження функціонально активної тканини ЩЗ.

Фіналом АІТ є гіпотиреоз, його метаболічна характеристика — це доказ того, що гіпотиреоз як кінцевий етап АІТ є процесом автоімунним. Підтверджують цю

тезу дані кореляційного аналізу, які дозволили нам виявити сильний прямий зв'язок між показниками розмірів ЩЗ та рівнем  $T_3$  ( $r = 0,56$ ), рівнем  $T_4$  ( $r = 0,74$ ), що підтверджує факт гіперфункції при гіперплазії ЩЗ. Виявлено прямий зв'язок між рівнем ТТГ і рівнем АТТГ, а також рівнем активності церулоплазміну (відповідно  $r = 0,39$ ;  $r = 0,68$ ), що вказує на розвиток гіпотиреозу при зниженні захисної дії церулоплазміну. Також нами встановлений прямий зв'язок між сумою антитіл та рівнем малонового діальдегіду (МДА<sub>1</sub>) і МДА<sub>2</sub> (відповідно  $r = 0,53$ ;  $r = 0,4$ ), зворотний кореляційний зв'язок між величиною тиреоїдного індексу і CD20<sup>+</sup> ( $r = -0,37$ ) та виявлений прямий зв'язок між CD20<sup>+</sup> та рівнем ΔМДА ( $r = 0,72$ ). Отримані результати свідчать про те, що АІТ є насамперед автоімунним процесом, який призводить до зменшення об'єму функціонально активних клітин та гіпофункції ЩЗ. У розвитку деструктивних процесів велике значення має активація ВРПО ліпідів та зниження активності САЗ.

При аналізі рівня показників гормонального стану ЩЗ, ВРПО ліпідів, антиоксидантної та імунної системи у хворих із різними типами метаболічного перебігу були виявлені такі дані. В групі хворих із імунним типом метаболічного перебігу відмічається вірогідне підвищення як рівня специфічних антитіл до тканини ЩЗ: АТТГ —  $6,09 \pm 1,94$  Од/мл ( $p < 0,02$ ), АТТПО —  $2,52 \pm 0,78$  Од/мл ( $p < 0,001$ ), так і рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦИК) —  $0,214 \pm 0,030$  од. опт. щільн. ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими. Також відзначається вірогідне збільшення рівня імуноглобуліну А (IgA) —  $1,87 \pm 0,18$  г/л ( $p < 0,01$ ) та IgM —  $1,55 \pm 0,18$  г/л ( $p < 0,01$ ). Виявлено, що у цих хворих спостерігається активація і клітинної ланки імунітету, про що свідчить вірогідне підвищення рівня Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) —  $36,5 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ), натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>) —  $15,50 \pm 1,64$  % ( $p < 0,001$ ) та В-лімфоцитів (CD20<sup>+</sup>) —  $12,70 \pm 2,55$  % ( $p < 0,01$ ).

У групі з перекисним типом метаболічного перебігу виявлено вірогідне зниження  $T_4$  —  $9,55 \pm 1,19$  мкг/дл ( $p < 0,05$ ), помірне зниження  $T_3$  — до  $1,19 \pm 0,23$  нг/мл ( $p < 0,5$ ) та підвищення ТТГ — до  $3,15 \pm 0,78$  мМо/л ( $p < 0,5$ ) і ТІ —  $0,12 \pm 0,03$  ( $p < 0,5$ ). Також виявлено вірогідне підвищення рівня всіх фракцій МДА до  $7,67 \pm 0,22$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), помірне підвищення дієнових кон'югат (ДК) —  $47,7 \pm 4,8$  мкмоль/л ( $p < 0,5$ ) та активності церулоплазміну —  $312,8 \pm 23,0$  Од/мл ( $p < 0,5$ ), вірогідне збільшення перекисного індексу — до  $1,16 \pm 0,02$  ( $p < 0,02$ ), що вказує на активацію процесів ВРПО ліпідів. Аналіз показників імунної відповіді свідчить про активацію як гуморальної, так і клітинної ланки, хоча менш вираженої, ніж у хворих із імунним типом метаболічного перебігу АІТ.

У групі зі змішаним типом метаболічного перебігу було виявлене порушення гормонального балансу, що характеризує розвиток гіпотиреозу, активацію процесів ВРПО ліпідів та зниження активності САЗ. Імунна відповідь характеризується активацією як гуморальної, так і клітинної ланок імунітету. Це насамперед вірогідне підвищення рівня CD4<sup>+</sup> —  $40,10 \pm 3,11$  %

**Таблиця 2. Імунологічні показники в хворих у стані еутиреозу з вузлуотворенням та без такого й у практично здорових осіб**

Показник	Практично здорові особи, n = 20	Еутиреоз, n = 45	
		Без вузлуотворення, n = 22	Із вузлуотворенням, n = 24
CD3 <sup>+</sup> (Т-лімфоцити), %	62,60 ± 3,47	49,2 ± 2,3, p < 0,01	56,5 ± 4,2, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,5	
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелпери), %	34,7 ± 2,2	40,00 ± 2,17, p < 0,5	34,5 ± 3,5, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,5	
CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксичні), %	21,00 ± 2,53	17,80 ± 2,17, p < 0,5	13,0 ± 1,5, p <sub>1</sub> < 0,02
		p <sub>2</sub> < 0,5	
IPI, %	2,32 ± 0,55	2,24 ± 0,11, p < 0,5	2,67 ± 0,17, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,05	
CD16 <sup>+</sup> (нульові клітини), %	4,83 ± 0,50	13,1 ± 2,0, p < 0,001	17,2 ± 1,3, p <sub>1</sub> < 0,001
		p <sub>2</sub> < 0,5	
CD20 <sup>+</sup> (В-лімфоцити), %	4,46 ± 0,64	9,83 ± 2,90, p < 0,02	10,2 ± 1,6, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,5	
АтТГ, од/мл	1,18 ± 0,08	4,41 ± 0,32, p < 0,001	1,31 ± 0,01, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,001	
АтТПО, од/мл	1,08 ± 0,06	1,88 ± 0,17, p < 0,001	1,29 ± 0,02, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,01	
ΣАт, од/мл	2,07 ± 0,20	5,72 ± 0,28, p < 0,001	1,30 ± 0,32, p <sub>1</sub> < 0,05
		p <sub>2</sub> < 0,001	
IgA, г/л	3,56 ± 0,48	1,87 ± 0,09, p < 0,01	2,01 ± 0,09, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,5	
IgG, г/л	13,00 ± 1,06	13,9 ± 2,3, p < 0,5	12,60 ± 1,99, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,5	
IgM, г/л	0,92 ± 0,04	1,32 ± 0,07, p < 0,001	1,32 ± 0,18, p <sub>1</sub> < 0,001
		p <sub>2</sub> < 0,5	
ЦІК, од. опт. щільн.	0,009 ± 0,010	0,1100 ± 0,0068, p < 0,001	0,040 ± 0,002, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,001	

**Таблиця 3. Імунологічні показники у хворих на гіпотиреоз із вузлуотворенням та без такого і у практично здорових осіб**

Показник	Практично здорові особи, n = 20	Гіпотиреоз, n = 66	
		Без вузлуотворення, n = 39	Із вузлуотворенням, n = 27
1	2	3	4
CD3 <sup>+</sup> (Т-лімфоцити), %	62,60 ± 3,47	49,2 ± 2,3, p < 0,01	56,5 ± 4,2, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,5	
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелпери), %	34,7 ± 2,2	40,00 ± 2,17, p < 0,5	34,5 ± 3,5, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,5	
CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксичні), %	21,00 ± 2,53	17,80 ± 2,17, p < 0,5	13,0 ± 1,5, p <sub>1</sub> < 0,02
		p <sub>2</sub> < 0,5	
IPI, %	2,32 ± 0,55	2,24 ± 0,11, p < 0,5	2,67 ± 0,17, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,05	

**Закінчення табл. 3**

1	2	3	4
CD16 <sup>+</sup> (нульові клітини), %	4,83 ± 0,50	13,1 ± 2,0, p < 0,001	17,2 ± 1,3, p <sub>1</sub> < 0,001
		p <sub>2</sub> < 0,5	
CD20 <sup>+</sup> (В-лімфоцити), %	4,46 ± 0,64	9,83 ± 2,90, p < 0,02	10,2 ± 1,6, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,5	
АтТГ, од/мл	1,18 ± 0,08	4,41 ± 0,32, p < 0,001	1,31 ± 0,01, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,001	
АтТПО, од/мл	1,08 ± 0,06	1,88 ± 0,17, p < 0,001	1,29 ± 0,02, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,01	
ΣАт, од/мл	2,07 ± 0,20	5,72 ± 0,28, p < 0,001	1,30 ± 0,32, p <sub>1</sub> < 0,05
		p <sub>2</sub> < 0,001	
IgA, г/л	3,56 ± 0,48	1,87 ± 0,09, p < 0,01	2,01 ± 0,09, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,5	
IgG, г/л	13,0 ± 1,06	13,9 ± 2,3, p < 0,5	12,60 ± 1,99, p <sub>1</sub> < 0,5
		p <sub>2</sub> < 0,5	
IgM, г/л	0,92 ± 0,04	1,32 ± 0,07, p < 0,001	1,32 ± 0,18, p <sub>1</sub> < 0,001
		p <sub>2</sub> < 0,5	
ЦІК, од. опт. щільн.	0,009 ± 0,010	0,1100 ± 0,0068, p < 0,001	0,040 ± 0,002, p <sub>1</sub> < 0,01
		p <sub>2</sub> < 0,001	

(p < 0,001), супресорних/цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8<sup>+</sup>) — 28,30 ± 1,68 % (p < 0,05), CD16<sup>+</sup> — 16,00 ± 1,09 % (p < 0,001) та В-лімфоцитів (CD20<sup>+</sup>) — 9,70 ± 1,94 % (p < 0,02). Порівняно зі здоровими відзначається вірогідне підвищення рівня АтТГ — 3,96 ± 1,05 од/мл (p < 0,02), АтТПО — 3,83 ± 0,15 од/мл (p < 0,001), ЦІК — 0,18 ± 0,03 од. опт. щільн. (p < 0,001) та IgM — 1,44 ± 0,21 г/л (p < 0,05). Виявлено вірогідно нижчий уміст IgA — 1,66 ± 0,05 г/л (p < 0,001), а також зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) — 1,75 ± 0,24 (p < 0,5).

І в останній групі, яку становили хворі з метаболічно-латентним типом перебігу, було виявлено вірогідне підвищення рівня ТТГ — до 5,34 ± 0,48 мМо/л (p < 0,001), ТІ — 0,13 ± 0,02 (p < 0,05), що свідчить про розвиток гіпотиреозу. Ці зміни гормонального балансу супроводжуються помірно вираженою активацією як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді. Рівень ВРПО ліпідів, активність системи САЗ практично не відрізнялися від величин відповідних показників у здорових осіб.

Відокремлення метаболічних типів перебігу АІТ стало підґрунтям для призначення диференційованої патогенетичної терапії АІТ. При імунному типі перебігу АІТ застосування імунomodуючого комплексу на тлі традиційної терапії дозволило зменшити процес руйнування тиреоцитів тиреоїдними антитілами та імунними комплексами. Нами відзначено, що в дослідній групі на АІТ після лікування вірогідно знижується рівень CD16<sup>+</sup> — 8,41 ± 1,73 % (p<sub>1</sub> < 0,01), CD20<sup>+</sup> — 8,11 ± 1,42 % (p<sub>1</sub> < 0,05), сума антитіл ΣАт — 5,28 ± 1,42 од/мл (p<sub>1</sub> < 0,05) (табл. 4).

При перекисному типі застосування прямого антиоксиданту (АО) тіотриазоліну дозволило зменшити накопичення вільних радикалів та запобігти процесу руйнування тиреоцитів і утворенню тиреоїдних антитіл, які призводять до розвитку гіпотиреозу. У досліджуваній групі на АІТ після лікування відзначається вірогідне зниження рівня ΔМДА — 5,27 ± 0,94 мкмоль/л (p<sub>1</sub> < 0,02), суми антитіл ΣАт — 2,21 ± 0,29 од/мл (p<sub>1</sub> < 0,001) та підвищення церулоплазміну — 284,1 ± 9,5 од/мл (p<sub>1</sub> < 0,05) (табл. 5).

Гальмування цих двох ланок патогенезу АІТ при застосуванні імунomodуючого комплексу та АО тіотриазоліну при змішаному типі перебігу також дозволяє запобігти процесу руйнування тиреоцитів і розвитку гіпотиреозу. У досліджуваній групі на АІТ після лікування нами відзначено вірогідне зниження рівня CD16<sup>+</sup> — 7,95 ± 1,25 % (p<sub>1</sub> < 0,01), ΔМДА — 5,70 ± 0,41 мкмоль/л (p<sub>1</sub> < 0,05) та підвищення активності церулоплазміну — 286,4 ± 8,5 од/мл (p<sub>1</sub> < 0,01) (табл. 6).

Використання мілдронату, препарату з метаболічною дією, дозволило незначною мірою добитися терапевтичного ефекту при метаболічно-латентному типі перебігу АІТ. Слід відзначити, що отриманий результат був більш виражений та тривалий в осіб досліджуваної групи. В цій групі хворих на АІТ після лікування відзначалося вірогідне зниження рівня ЦІК — 0,012 ± 0,007 од. опт. щільн. (p < 0,001) та спостерігалася тенденція до зниження суми антитіл ΣАт — 2,61 ± 0,41 од/мл p<sub>1</sub> < 0,01 та ΔМДА — 5,69 ± 0,54 мкмоль/л (p<sub>1</sub> < 0,5) і підвищення активності церулоплазміну — 324,7 ± 12,1 од/мл (p<sub>1</sub> < 0,5) (табл. 7).

**Таблиця 4. Рівень ТТГ, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунної системи у хворих з імунним типом перебігу АІТ**

Показник	Група, термін, число обстежених					
	Контрольна група, n = 11			Досліджувана група, n = 8		
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців
Об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup>	22,80 ± 2,42	19,70 ± 1,59	21,70 ± 2,16	20,25 ± 2,06	13,90 ± 1,85	14,80 ± 2,03
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
ТТГ, мМО/л	3,15 ± 0,38	3,11 ± 0,26	3,24 ± 0,19	3,09 ± 0,35	2,20 ± 0,12	2,31 ± 0,15
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
МДА <sub>1</sub> , мкмоль/л	6,71 ± 0,58	6,53 ± 0,50	6,68 ± 0,85	7,01 ± 0,65	5,11 ± 0,42	5,48 ± 0,39
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
МДА <sub>2</sub> , мкмоль/л	15,71 ± 1,84	14,60 ± 1,75	15,10 ± 1,58	15,84 ± 2,03	10,20 ± 1,34	10,70 ± 2,49
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
ΔМДА, мкмоль/л	8,94 ± 1,23	8,06 ± 1,16	8,41 ± 1,25	8,83 ± 0,90	5,13 ± 0,71	5,27 ± 0,94
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,01		p <sub>1</sub> < 0,02
ДК, мкмоль/л	51,4 ± 2,6	48,4 ± 1,9	50,3 ± 2,0	50,9 ± 2,3	42,1 ± 2,2	46,1 ± 1,9
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,02		p <sub>1</sub> < 0,05
Церулоплазмін, мг/л	286,2 ± 21,9	296,0 ± 54,6	333,9 ± 23,4	350,7 ± 14,6	409,0 ± 15,3	407,1 ± 10,2
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
ΣАт, од/мл	5,31 ± 0,42	5,24 ± 0,31	5,30 ± 0,56	5,29 ± 0,38	2,18 ± 0,25	2,21 ± 0,29
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001		p <sub>1</sub> < 0,001
ЦІК, од. опт. щільн.	0,035 ± 0,002	0,029 ± 0,006	0,038 ± 0,006	0,041 ± 0,005	0,014 ± 0,002	0,021 ± 0,004
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,001		p <sub>1</sub> < 0,01

**Примітки:** в цій таблиці і надалі: p — різниця вірогідна при порівнянні показників до лікування з відповідними показниками після лікування; p<sub>1</sub> — різниця вірогідна при порівнянні показників до лікування з відповідними показниками через шість місяців після лікування.

**Таблиця 5. Рівень ТТГ, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунної системи у хворих із перекисним типом перебігу АІТ**

Показник	Група, термін, число обстежених					
	Контрольна група, n = 11			Досліджувана група, n = 8		
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців
Об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup>	22,80 ± 2,42	19,70 ± 1,59	21,70 ± 2,16	20,25 ± 2,06	13,90 ± 1,85	14,80 ± 2,03
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
ТТГ, мМО/л	3,15 ± 0,38	3,11 ± 0,26	3,24 ± 0,19	3,09 ± 0,35	2,20 ± 0,12	2,31 ± 0,15
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
МДА <sub>1</sub> , мкмоль/л	6,71 ± 0,58	6,53 ± 0,50	6,68 ± 0,85	7,01 ± 0,65	5,11 ± 0,42	5,48 ± 0,39
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
МДА <sub>2</sub> , мкмоль/л	15,71 ± 1,84	14,60 ± 1,75	15,10 ± 1,58	15,84 ± 2,03	10,20 ± 1,34	10,70 ± 1,49
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
ΔМДА, мкмоль/л	8,94 ± 1,23	8,06 ± 1,16	8,41 ± 1,25	8,83 ± 0,90	5,13 ± 0,71	5,27 ± 0,94
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,01		p <sub>1</sub> < 0,02
ДК, мкмоль/л	51,4 ± 2,6	48,4 ± 1,9	50,3 ± 2,0	50,9 ± 2,3	42,1 ± 2,2	46,1 ± 1,9
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,02		p <sub>1</sub> < 0,05
Церулоплазмін, мг/л	286,2 ± 21,9	296,0 ± 54,6	333,9 ± 23,4	350,7 ± 14,6	409,0 ± 15,3	407,1 ± 10,2
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05
ΣАт, од/мл	5,31 ± 0,42	5,24 ± 0,31	5,30 ± 0,56	5,29 ± 0,38	2,18 ± 0,25	2,21 ± 0,29
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001		p <sub>1</sub> < 0,001
ЦІК, од. опт. щільн.	0,035 ± 0,002	0,029 ± 0,006	0,038 ± 0,006	0,041 ± 0,005	0,014 ± 0,002	0,021 ± 0,004
	p < 0,05		p <sub>1</sub> < 0,05	p < 0,001		p <sub>1</sub> < 0,01

**Таблиця 6. Рівень ТТГ, індексу ТІ, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну у хворих зі змішаним типом перебігу АІТ**

Показник	Група, термін, число обстежених					
	Контрольна група, n = 7			Досліджувана група, n = 7		
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців
Об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup>	22,78 ± 1,91	200,10 ± 1,75	21,90 ± 2,40	23,08 ± 1,64	14,90 ± 1,63	157,40 ± 1,84
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01		
ТТГ, мМО/л	4,87 ± 0,51	3,89 ± 0,56	4,17 ± 0,68	4,79 ± 0,63	2,57 ± 0,21	2,64 ± 0,45
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,02		
ΔМДА, мкмоль/л	6,84 ± 0,74	6,87 ± 0,45	7,06 ± 0,52	6,79 ± 0,35	5,58 ± 0,39	5,70 ± 0,41
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
ДК, мкмоль/л	52,9 ± 3,2	53,1 ± 3,3	50,1 ± 1,9	53,4 ± 2,6	46,1 ± 2,5	48,1 ± 2,3
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
Церулоплазмін, мг/л	292,8 ± 24,3	369,9 ± 40,3	313,8 ± 20,2	282,2 ± 32,3	256,1 ± 38,9	431,1 ± 20,5
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,01		
CD3 <sup>+</sup> , %	55,10 ± 3,07	57,40 ± 2,83	55,40 ± 2,61	54,60 ± 2,85	61,95 ± 2,31	59,20 ± 3,01
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
CD16 <sup>+</sup> , %	16,400 ± 2,17	12,70 ± 1,39	13,00 ± 2,16	15,80 ± 1,96	6,81 ± 1,07	7,95 ± 1,25
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01		
CD20 <sup>+</sup> , %	10,10 ± 1,47	8,74 ± 1,05	9,58 ± 1,18	10,50 ± 1,08	5,71 ± 1,09	7,61 ± 1,45
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05		
ΣАт, од/мл	5,81 ± 1,24	4,83 ± 0,83	5,49 ± 0,61	5,81 ± 1,24	2,39 ± 0,76	3,15 ± 0,97
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05		
ЦІК, од. опт. щільн.	0,16 ± 0,05	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,08	0,19 ± 0,05	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,03
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,02 p <sub>1</sub> < 0,05		

**Таблиця 7. Рівень тиреоїдного індексу, ТТГ, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну у хворих із метаболічно-латентним типом перебігу АІТ**

Показник	Група, термін, число обстежених					
	Контрольна група, n = 16			Досліджувана група, n = 13		
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців
Об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup>	20,81 ± 3,44	18,70 ± 2,39	19,80 ± 2,11	19,60 ± 3,15	15,50 ± 2,16	18,10 ± 2,19
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
ТТГ, мМО/л	5,87 ± 0,41	5,21 ± 0,29	5,51 ± 0,36	5,38 ± 0,52	3,46 ± 0,37	4,18 ± 0,42
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05		
ТІ (Т <sub>3</sub> /Т <sub>4</sub> )	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,03	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,03
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
ΔМДА, мкмоль/л	6,12 ± 0,48	5,74 ± 0,36	5,81 ± 0,49	5,94 ± 0,39	5,51 ± 0,67	5,69 ± 0,54
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
ДК, мкмоль/л	45,8 ± 2,8	44,1 ± 2,5	45,1 ± 2,2	46,1 ± 3,2	43,2 ± 3,8	47,4 ± 3,0
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
Церулоплазмін, мг/л	269,8 ± 21,7	301,2 ± 18,1	319,0 ± 20,1	355,5 ± 26,4	386,1 ± 23,9	380,4 ± 23,1
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05		
ΣАт, од/мл	3,35 ± 0,46	3,31 ± 0,29	3,39 ± 0,56	3,81 ± 0,52	2,49 ± 0,31	2,61 ± 0,41
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01		
ЦІК, од. опт. щільн.	0,040 ± 0,002	0,050 ± 0,003	0,040 ± 0,005	0,050 ± 0,003	0,020 ± 0,004	0,012 ± 0,007
	p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05			p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001		

Отже, застосування в комплексній терапії АІТ препаратів імуномодулюючої, антиоксидантної та метаболічної дії залежно від типу перебігу захворювання дозволяє зменшити процес руйнування тиреоцитів як тиреоїдними антитілами, імунними комплексами, так і вільними радикалами, що гальмує розвиток та прогресування гіпотиреозу.

## Висновки

1. Аналіз показників гомеостазу вказує на стадійність перебігу АІТ. Хашитоксикоз із вузлуотворенням або без нього — це перший етап патологічного процесу. При впливі ушкоджуючого чинника відбувається ураження та загибель частини функціонально активних клітин. Коллоїд, гормони та інші уламки тиреоцитів потрапляють у кров. Оскільки вони є субстратом для утворення автоантитіл, розпочинає формуватись імунна відповідь. Подальшою стадією патологічного процесу є еутиреоз. Динаміка показників, які характеризують цей етап АІТ, свідчить, що еутиреоз — це «уявне» благополуччя, оскільки формується подальше автоімунне ушкодження функціонально активної тканини ЩЗ. Фіналом АІТ є гіпотиреоз, його метаболічна характеристика — це доказ того, що гіпотиреоз як кінцевий етап АІТ є процесом автоімунним.

2. Залежно від клінічних проявів захворювання, гормонального стану ЩЗ, величини показників імунної системи, ВРПО ліпідів та САЗ нами були визначені чотири групи хворих на АІТ, які були розподілені за типами метаболічного перебігу: 1) імунний; 2) переокисний; 3) змішаний; 4) метаболічно-латентний.

3. Відокремлення метаболічних типів перебігу АІТ стало підґрунтям для призначення диференційованої патогенетичної терапії АІТ. При імунному типі перебігу АІТ був застосований імуномодулюючий комплекс, при переокисному — прямий антиоксидант тіотриазолін, при змішаному — імуномодулюючий комплекс та антиоксидант тіотриазолін, при метаболічно-латентному типі — мілдронат, препарат з метаболічною дією.

Таке лікування дозволило зменшити процес руйнування тиреоцитів як тиреоїдними антитілами, імунними комплексами, так і вільними радикалами, що гальмує розвиток та прогресування гіпотиреозу.

## Список літератури

1. Аметов А.С., Рустамбекова С.А., Плиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // *Рос. мед. журн.* — 2008. — № 16. — С. 341-349.
2. Андрусенко А.Б. Эндокринные синдромы и заболевания. Диагностика. — М.: Русский врач, 2009. — 115 с.
3. Бобирьова Л.Є., Городинська О.Ю. Особливості розвитку і перебігу аутоімунного тиреоїдиту, що обумовлений йоддефіцитом, в Полтавській області // *Світ медицини та біології.* — 2013. — Т. 39, № 3. — С. 79-82.
4. Гончарова О.А. Современный взгляд на патогенез аутоиммунного тиреоидита // *Проблемы эндокринной патологии.* — 2008. — № 1. — С. 108-114.
5. Караченцев Ю.І. Захворюваність на зоб у районах йоддефіциту і радіоактивного забруднення // *Вісник наукових досліджень.* — 2001. — № 4. — С. 5-7.
6. Касаткина Э.П. Актуальные вопросы тиреологии // *Российские медицинские вести.* — 2001. — № 1. — С. 5-7.
7. Муравлева О.В., Рябушко Н.Н., Бобырева Л.Е. Распространенность патологии щитовидной железы в Полтавской области в постчернобыльский период и пути ее профилактики // *Одесский медицинский журнал.* — 2004. — № 5. — С. 96-98.
8. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Паньків В.І. та ін. Йоддефіцитні захворювання: діагностика, профілактика та лікування (методичні рекомендації). — К., 2003. — 28 с.
9. Рафибенов Д.С., Калинин А.П., Бебезоин Х.С. Аутоиммунный тиреоидит. — Бишкек: Изд-во Кыргыз. гос. мед. акад., 1996. — 157 с.
10. Рустембекова С.А., Плиашинова А.М. Патология щитовидной железы как пример полимикрорэлементоза // *Вестник последипломного медицинского образования.* — 2008. — № 3-4. — С. 16-20.

Отримано 06.02.14

Бобырева Л.Е., Муравлева О.В., Городинская Е.Ю.  
ВГУЗ Украины «Украинская медицинская  
стоматологическая академия», г. Полтава

### АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме.** Постоянный рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в разных регионах Украины ставит эту проблему в число актуальных, что определяет необходимость выявления особенностей клинического течения АИТ, принципов дифференцированной терапии в зависимости от характера метаболіческих изменений и с учетом региональных отличий тиреоидной патологии, в частности АИТ. В работе приведены данные об изучении особенностей клинического течения и комплексного лечения АИТ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, узлообразование, хашитоксикоз, эутиреоз, гипотиреоз, особенности течения.

Bobyryova L.Ye., Muravlyova O.V., Gorodynska O.Yu.  
Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian  
Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

### AUTOIMMUNE THYROIDITIS: CLINICAL COURSE FEATURES AND PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL THERAPY

**Summary.** Constant increase in the incidence of autoimmune thyroiditis (AIT) in different regions of Ukraine puts this problem in actual number that determines the need to identify features of the clinical course of AIT, the principles of differentiated treatment depending on the nature of the metabolic changes and taking into account regional differences in thyroid pathology, particularly AIT. The paper presents data on the study of features of clinical course and complex treatment of AIT.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, forming of thyroid nodules, hashitoxicosis, euthyreosis, hypothyroidism, clinical course features.