

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ім. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО

МУРАВЛЬОВА Оксана Василівна



УДК 616.441-002-071-08: 612.017

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

14.01.14 – ендокринологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук, професор **Бобирьова Людмила Єгорівна**, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, завідувач кафедри ендокринології з лікувальною фізкультурою та спортивною медициною

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Паньків Володимир Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології
доктор медичних наук, професор **Кравченко Віктор Іванович**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, завідувач відділом епідеміології ендокринних захворювань

Провідна установа Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Захист відбудеться "11" травня 2006 р., о 13⁰⁰ годині, на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Інституті проблем ендокринної патології ім.В.Я. Данилевського АМН України за адресою: 61002, м. Харків, вул. Артема, 10.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту проблем ендокринної патології ім.В.Я. Данилевського АМН України (61002, м. Харків, вул. Артема, 10).

Автореферат розісланий "11" травня 2006 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



Т.М. Тихонова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В сучасній тиреоїдології набули актуальності захворювання, які зумовлені зниженням функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ) у відповідь на дефіцит йоду (Шідловський В.О., Дейкало І.М., Шідловський О.В., 2004). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я поширеність регіонів з нестачею йоду в біосфері досить значна, загалом у таких регіонах проживає понад 1,5 млрд. людей, у 200 млн. з цього числа діагностується зоб, у трьох млн. ендемічний кретінізм, ще у багатьох мільйонів спостерігаються легкі психомоторні порушення (Тронько М.Д. та співавт., 2003). Це підтверджує те, що стан здоров'я та інтелектуальний рівень населення, що мешкає в ендемічних регіонах, нижчий ніж у регіонах вільних від даної патології. За даними ряду авторів слід вважати, що для формування зобної ендемії має значення не тільки нестача йоду, а і інші зобогенні чинники довкілля (Паньків В.І., 2003; Тимченко А.М., Козаков О.В., Кравчун Н.О., 2004). Одними із причин зобогенного ефекту є блокування ферментів, які беруть участь у генезі тиреоїдних гормонів, зміна мікроелементного складу навколишнього середовища, та наслідки радіаційного опромінення (Тронько Н.Д., Богданова Т.И., 1997; Старкова Н.Т., 2002).

В структурі зобної ендемії одне з вагомих місць займає, як маніфестний, так і субклінічний гіпотиреоз, якій є клінічним маркером аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) (Паньків В.І. та співавт., 2000). Відомо, що щитоподібна залоза легко піддається впливу несприятливих екологічних факторів, як через свою поверхневу локалізацію, так і у зв'язку з властивими цьому органу метаболічними особливостями (кумуляцією йоду й інших мікроелементів, інтенсивне вільнорадикальне перекисне окислення (ВРПО) ліпідів) (Григорова І.О., Товажнянська О.А., 2003). Особлива роль серед цих несприятливих факторів приділяється іонізуючому випромінюванню і потенційно токсичним компонентам дієти (Сидора В.Д. та співавт., 1985). Тобто при екологічному неблагополуччі навколишнього середовища у будь-якому як йододефіцитному так і йодонаповненому регіоні, значно підвищується ризик розвитку АІТ, що і визначає характер профілактичних та лікувальних заходів (Тимченко А.М., 2003).

АІТ є одним із найбільш типових аутоімунних захворювань. Захворюваність ним неухильно збільшується та складає значну частку всієї тиреоїдної патології (Валдина Е.А., 2001; Касаткина Э.П., 2002; Дедов И.И. та співавт., 2002). Збільшення об'єму цієї патології, яке зумовлене порушеннями з боку імунної системи, можна пов'язати з постійним погіршенням екологічного стану (Караченцев Ю.І., 1999; Гончарова О.А., Караченцев Ю.И., 2003). АІТ характеризується розвитком гіперчутливості негайного та сповільненого типів

проти антигенів ЩЗ. По мірі руйнування тканини залози цитотоксичні лімфоцити та аутоантитіла підтримують тенденцію до поступового розвитку гіпофункції ЩЗ, тобто призводять до гіпотиреозу (Дедов І.І., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Петунина Н.А., 2002).

Постійне зростання 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. Це обумовлює пошук нових патогенетичних методів лікування АІТ, здатних зменшити або зупинити розвиток гіпотиреозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Українській стоматологічній академії АМН України та є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи «Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо-гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування» (номер держресстрації 0198U000134), метою якої є пошук та обґрунтування нових сучасних методів лікування найбільш поширеної патології.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи - підвищення ефективності патогенетичного диференційованого лікування хворих на АІТ шляхом удосконалення традиційної фармакотерапії на підставі клініко - біохімічних та інструментальних методів дослідження.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

1. Вивчити екологічний стан (уміст йоду, фтору, радіонуклідів Ra-224, Ra-226, U-238 в питній воді) районів Полтавської області.

2. Вивчити поширеність патології щитоподібної залози, зокрема АІТ, у Полтавській області за останні 23 роки.

3. Вивчити особливості клінічного перебігу АІТ з урахуванням гормонального стану, стану ВРПО ліпідів, активності системи антиоксидантного захисту (САЗ) та характеру імунної відповіді.

4. Оцінити терапевтичну ефективність імуномодулюючого комплексу, до складу якого входять натрія тіосульфат та людський імуноглобулін, у лікуванні хворих на АІТ залежно від характеру метаболічних змін.

5. Оцінити терапевтичну ефективність прямого антиоксиданту (АО) тіотриазоліну в лікуванні хворих на АІТ залежно від характеру метаболічних змін.

6. Оцінити сумісну терапевтичну ефективність імуномодулюючого комплексу та АО тіотриазоліну в лікуванні хворих на АІТ залежно від характеру метаболічних змін.

7. Оцінити терапевтичну ефективність метаболіта - міддронату в лікуванні хворих на АІТ залежно від характеру метаболічних змін.

Об'єкт дослідження - АІТ у хворих у процесі терапії препаратами імуномодулюючої, антиоксидантної та метаболічної дії.

Предмет дослідження - структурно - функціональний стан ЩЗ, гормональний баланс, активність ВРПО ліпідів та САЗ, характер імунної відповіді у хворих на АІТ.

Методи дослідження: клінічні, гормональні, ультрасонографічні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено зв'язок екологічного стану, який включає в себе вміст йоду, фтору, радіонуклідів у питній воді та характеру тиреопатології, зокрема АІТ, в районах Полтавської області за останні 23 роки. Вивчено взаємозв'язок між клінічними проявами АІТ та показниками гормонального балансу, ВРПО ліпідів, САЗ та характеру імунної відповіді. На підставі отриманих даних встановлені типи клініко-метаболічного перебігу АІТ: 1) імунний, 2) перекисний, 3) змішаний, 4) метаболічно – латентний.

Проведено вивчення терапевтичного ефекту імуномодулюючого комплексу, до складу якого входить - натрія тіосульфат та людський імуноглобулін, АО тіотриазоліну, сумісної ефективності імуномодулюючого комплексу та АО тіотриазоліну, міддронату при диференційованій терапії залежно від типу метаболічного перебігу АІТ.

Практичне значення одержаних результатів. При вивченні екологічного стану та характеру тиреопатології в Полтавській області встановлена значна роль регіональних та екологічних чинників у розвитку АІТ в залежності від характеру його перебігу. На підставі отриманих даних показників гормонального балансу, ВРПО ліпідів, САЗ та імунної відповіді встановлені типи метаболічного перебігу АІТ. Розроблені методи та принципи диференційованої, залежно від типу метаболічного перебігу, терапії АІТ, яка значною мірою здатна зменшити або запобігти розвитку гіпотиреозу. На підставі отриманих результатів розроблені і впроваджені в клінічну практику нові способи лікування АІТ, що засвідчено деклараційними патентами на корисні моделі № 2699 від 15.07.2004 та № 2700 від 15.07.2004.

Основні результати досліджень впроваджені в роботу відділення ендокринології Полтавської обласної клінічної лікарні, в клініці Одеського державного медичного університету, в науковий та навчальний процеси на кафедрі ендокринології з лікувальною фізкультурою та спортивною медициною Української медичної стоматологічної академії м.Полтава, кафедрі ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедрі ендокринології Івано-Франківської державної

медичної академії, кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету, кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. На підставі аналізу літератури визначено мету та задачі дослідження. Виконані клінічні та лабораторні методи дослідження. Пошукувач самостійно провела набір і обробку фактичного матеріалу, аналіз та інтерпретацію результатів дослідження, обгрунтувала наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено та обговорено на Українській медико-фармацевтичній конференції з міжнародною участю “Сучасні напрямки розвитку ендокринології” (Харків, 2004); на IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології (Вінниця, 2004); на Всеукраїнській науково – практичній конференції “Актуальні питання клінічної тиреоїдології” (Полтава, 2004); на Обласній науково-практичній конференції “Йододефіцитні захворювання на Полтавщині” (Полтава, 2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 3 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (2 – самостійно, 1 – у співавторстві), 9 – у матеріалах з’їздів, конференцій, отримано 2 деклараційні патенти України на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 152 сторінках машинописного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, розділу, що характеризує матеріали та методи досліджень, трьох розділів власних досліджень, заключення, висновків, списку використаних джерел, який містить 237 посилань та займає 23 сторінки. Дисертація ілюстрована 40 рисунками та 38 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети та вирішення поставлених задач проведено обстеження та лікування 140 хворих на АІТ під час нагляду в ендокринологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні, та 20 практично здорових осіб, які увійшли до групи порівняння. В залежності від клінічних проявів захворювання, гормонального стану ЦЗ, величинами 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.

В залежності від проведеної терапії хворі були розділені на вісім груп.

Хворі з імунним типом метаболічного перебігу АІТ (11 осіб), які отримували традиційну терапію, згідно стандартів; хворі з імунним типом метаболічного перебігу АІТ (10 осіб), які на тлі традиційної терапії отримували імунологічний комплекс: людський імуноглобулін в добовій дозі 3,0 мл внутрішньом'язово через день протягом 15 діб та натрія тіосульфат в добовій дозі 5,0 мл в 100 мл 0,98% розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно через день протягом 15 діб; хворі з перекисним типом метаболічного перебігу АІТ (11 осіб), які отримували традиційну терапію; хворі з перекисним типом метаболічного перебігу АІТ (вісім осіб), які на тлі традиційної терапії отримувала прямий АО тіотриазолін в добовій дозі 30 мг (по 10 мг три рази на добу, per os) протягом чотирьох тижнів; хворі зі змішаним типом метаболічного перебігу АІТ (сім осіб), які отримували традиційну терапію; хворі зі змішаним типом метаболічного перебігу АІТ (сім осіб), які на тлі традиційної терапії отримували натрія тіосульфат, людський імуноглобулін, АО тіотриазолін в вищенаведених дозах, які вводились протягом чотирьох тижнів; хворі з метаболічно - латентним типом метаболічного перебігу АІТ (16 осіб), які отримували традиційну терапію; хворі з перекисним типом метаболічного перебігу АІТ (13 осіб), які на тлі традиційної терапії отримували мілдронат по 250 мг чотири рази за добу протягом двох тижнів.

Діагноз захворювання було верифіковано на підставі клінічних проявів захворювання, даних загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів дослідження. Обстеження ЩЗ та визначення її розмірів проводилось пальпаторно та за допомогою ультразвукового апарата „НІТАСНІ ЕВВ 315“ (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) із спеціальним датчиком (7,5 МГц). При наявності вузла в ЩЗ хворим було рекомендовано проводити тонкоголкову аспіраційну біопсію з подальшим цитологічним дослідженням біоптату.

До лікування, після лікування, та через шість місяців після нього всім хворим проводили загальноклінічні, біохімічні та імунологічні дослідження. Стан гормонопродукуючої функції ЩЗ та тиреотропної функції гіпофізу (трийодтиронин (T_3), тироксин (T_4), тиреоїдний індекс (ТІ), тиреотропний гормон (ТТГ)) визначали за допомогою імуноферментного методу. Стан ВРПО ліпідів та САЗ оцінювали за рівнем ферментативних та неферментативних систем: рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за методикою Ю.А. Владимірова, А.И. Арчакова (1972), дієнових кон'югатів (ДК) – за методикою О.М. Воскресенського (1982), визначення перекисного індексу (ПІ) за методикою О.М. Воскресенського, (1982), активність церулоплазміну – за методикою В.Г. Колб, В.С. Калашнікова В.С. (1976). Характер імунної відповіді оцінювали за допомогою лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові за методом однокольорової проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл (В-лімфоцити: $CD20^+$; Т – лімфоцити: $CD3^+$, $CD4^+$,

CD8⁺, CD16⁺) за методикою Г.А.Фримеля (1987), визначення концентрації імуноглобулінів імуноферментним методом (імуноглобуліни А, М, G класів) за допомогою тест – систем “Гранум” (2002), антитіла до тиреоглобуліну (АтТГ), антитіла до тиреопероксидази (АтТПО) визначали за допомогою тест – систем “Гранум” (2002), циркулюючі імунні комплекси (ЦК) за методикою Д.Б. Забриски (1984), визначення імунорегуляторного індексу (ІРІ) (Бажора Ю.І. та співавт., 2000).

Аналіз показників поширеності патології ЩЗ у районах Полтавської області і по Україні в цілому проводився за допомогою щорічного огляду МОЗ України та Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України “Основні показники діяльності ендокринологічної служби України ...” за останні 23 роки. Також нами вивчено вміст мікроелементів (йоду, фтору, радіонуклідів) в питній воді в Полтавському регіоні. Визначення фтору проводилось фотометричним методом (Лур’є Ю.Ю., 1971), визначення йоду проводилось йодометричним методом (Лур’є Ю.Ю., 1971), визначення радіонуклідів проводилось фотометричним методом (Буркасов А.Н., 1980; Акулов К.М., 1978). Статистична обробка даних проводилась методом варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних розрахунків StatSoft Statistica 6.0. Для порівняння кількісних ознак в групах дослідження використовувався парний критерій Ст’юдента (t-тест).

Результати досліджень та їх обговорення. Проведений аналіз показників поширеності патології ЩЗ в Україні і Полтавській області свідчить про те, що поступово виріс не тільки обсяг тиреоїдної патології в цілому (у 1980 р. відсоток тиреоїдної патології склав 11,9%, у 2003 р. – 37,6% з усіх ендокринопатій), але змінилася і її структура (деяку роль відіграє і поліпшення діагностики цієї патології). Так, тільки з 1989 року почали фіксуватися в звітах такі захворювання, як вузловий зоб, тиреоїдити, рак ЩЗ. За останні 13 років по Полтавській області обсяг тиреоїдитів виріс у 40,7 рази, у той час як по Україні – у 22,1 рази; дифузного зоба в 9,3 рази, по Україні – у 4,8 раз; у 7,9 рази збільшився обсяг вузлового зоба, по Україні він виріс у 7,1 рази; у два рази виріс рак ЩЗ, по Україні - у 2,5 рази; гіпотиреоз в 3,2 рази, у стільки ж разів виросла ця патологія і по Україні в цілому, а обсяг дифузного токсичного зобу усього в 1,1 рази, по Україні – у 0,9 рази. Водопостачання районів Полтавської області забезпечується Сеноман-нижнекрейдянним, Буцацьким і Алювіальним водоносними горизонтами. Винятком є міста Кременчук і Комсомольск, їхнє водопостачання здійснюється за рахунок вод Кременчуцького і Дніпродзержинського водосховищ. Слід зазначити, що 42,3% районів області забезпечуються водою Буцацького водоносного горизонту, особливістю якого є підвищений вміст фтору, у деяких районах його концентрація досягає 2,1-2,6 мг/л, що в два – два с половиною рази вище оптимальних величин.

Враховуючи отримані дані ми проаналізували поширеність тиреоїдної патології по районах Полтавської області. Результати дослідження дозволили визначити (за величиною середньої $M+1$ і $M-1$) райони з найбільшою та найменшою поширеністю тиреоїдної патології. Показники поширеності тиреоїдної патології за нозологічними одиницями за визначеними районам області були співставленні з показниками рівня вмісту йоду, фтору, сумарного вмісту радіонуклідів та величиною йод – фтористого коефіцієнту.

Слід відзначити, що пусковим моментом розвитку тиреоїдної патології в цілому у Полтавській області є помірне зниження йоду в навколишньому середовищі, а порушення балансу між йодом та фтором, на наш погляд, обумовлює структуру тиреоїдної патології у даному регіоні. Так, в групі районів з підвищеним рівнем захворюваності на дифузний зоб та гіпотиреоз, має місце зменшення величини йод – фтористого коефіцієнту, і навпаки його збільшення характерно при підвищенні рівня захворюваності на рак ЩЗ, тиреоїдит та дифузний токсичний зоб. В районах, де спостерігається підвищений вміст фтору в питній воді, відмічається збільшення у три з половиною рази частоти захворюваності на АІТ, порівняно з іншими районами. На наш погляд, структуру тиреоїдної патології також зумовлює і слабе підвищення радіаційного фону, тобто сумарного вмісту радіонуклідів у навколишньому середовищі. Так, підвищення сумарного рівня радіонуклідів характерне в групі районів, де має місце підвищення рівня захворюваності на РЩЗ та навпаки, зниження їх сумарної концентрації характерно для підвищеного рівня захворюваності на вузловий зоб, тиреоїдит і гіпотиреоз.

Оцінюючи екологічну ситуацію в Полтавській області можна відзначити, що дана область відноситься до зони слабкого йодного дефіциту, так як відмічається зниження вмісту йоду по всім водоносним горизонтам Полтавської області. Підсилює недостатність йоду і підвищений рівень фтору в Бучацькому водоносному горизонті. Фтор, як більш активний галоген, надходячи в тканину ЩЗ, блокує тиреоїдну пероксидазу й органіфікацію йодидів у ЩЗ, що призводить до зниження синтезу тиреоїдних гормонів. Фтор є також могутнім індуктором ВРПО ліпідів. Накопичення в тканині ЩЗ проміжних та кінцевих продуктів ВРПО ліпідів викликає її ушкодження вільними радикалами, що в цілому знижує обсяг функціонально активних клітин у тканині ЩЗ. Під впливом ТТГ, за принципом зворотного зв'язку, розвивається її гіперплазія і гіпертрофія. Йод, надходячи в тиреоцит, крім йодтиронинів утворює з'єднання з ліпідами – йодолактони, що інгібують місцеві тканинні фактори росту, такі, як інсуліноподібний фактор росту, епідермальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів та інші. Через відсутність цієї блокади (фтор призводить до зниження захоплення йоду), фактори росту запускають проліферативні процеси. У гіперплазованій залозі

наростає кількість соматичних мутацій, формуються вузли, кісти, аденоми й ін. Блокада тиреопероксидази, а також загибель тиреоцитів, унаслідок вільнорадикального, імунного і на наш погляд радіаційного ушкодження, призводить до зниження синтезу тиреоїдних гормонів, далі розвивається спочатку субклінічний, потім маніфестний гіпотиреоз з його негативним впливом на фізичний і інтелектуальний розвиток людини.

Таким чином у розвитку АІТ велику роль відіграють екологічні умови того чи іншого регіону. Індуктором тиреоїдної патології в цілому є йододефіцит, як прямий, так і відносний, у розвитку якого велику роль грає техногенне забруднення навколишнього середовища (фтористі з'єднання, радіонукліди й ін.), тобто зобна ендемія або йододефіцит має регіональні відмінності, які пов'язані з екологічними умовами цього або іншого регіону. У даному випадку екологічні умови такі, що основною патологією є вузлові форми зобу, АІТ, гіпотиреоз. Виходячи із вищезазначеного, розробка нових методів лікування та профілактики АІТ повинна проводитись з урахуванням екологічних умов відповідного регіону.

При обстеженні хворих було виявлено два ступеня збільшення розмірів ЩЗ: 1) зоб I ступеня (30 осіб), 2) зоб II ступеня (77 осіб), 3) відсутність зобу (33 особи). У 41,4 % хворих (58 осіб) відмічалась наявність вузлів у ЩЗ, у 58,6 % хворих (82 особи) вони були відсутні. За клінічними даними попередньо було встановлено функцію ЩЗ: 1) еутиреоз у 45 осіб (32,1 %), 2) гіпотиреоз – у 66 осіб (47,2 %), 3) Хашитоксикоз – у 29 осіб (20,7 %). В клінічній картині АІТ при постановці діагнозу звертали на себе увагу симптоми, які пов'язані з наявністю зоба: відчуття “клубка у горлі”, тиснення в ділянці передньої поверхні шиї, утруднення при ковтанні. Зяккість та підвищення чутливості до холоду, охриплість голосу, зниження фізичної працездатності та пам'яті, сонливість, непостійні або постійні набряки повік, додавання у вазі, брадикардія, суха та бліда шкіра, ламкість нігтів, випадання та ламкість волосся ці симптоми характерні для зниження функції ЩЗ, тобто для гіпотиреозу. Неприємне відчуття в ділянці серця, тахікардія, напади жару, підвищена пітливість, підвищена емоційність та нерівновага, прояви офтальмопатії – ці симптоми спостерігаються при підвищеній функції ЩЗ, тобто Хашитоксикозі. При проведенні ультрасонографічного дослідження було виявлено достовірне збільшення ($p < 0,001$) розмірів ЩЗ в порівнянні зі здоровими особами.

У хворих на АІТ з вузлоутворенням більшість мали солітарний вузол ЩЗ (47 осіб), у останніх їх було декілька (11). У 22,4 % хворих (13 осіб) вузли були до 1 см в діаметрі, у 77,6% хворих (45 осіб) – їх величина була більшою. За згодою хворого з вузловою патологією у ЩЗ проводилось тонкоголкова аспіраційна біопсія. Всі вузли у хворих з Хашитоксикозом були менше 1 см, кількість хворих з Хашитоксикозом склала 15,4%, з еутиреозом і гіпотиреозом

кількість хворих зростає, так їх частина при еутиреозі складає 46,1%, при гіпотиреозі – 36,4%. Слід відзначити, що при гіпотиреозі зростає не тільки загальна кількість одновузлових форм, але і кількість багатовузлових. Цей факт свідчить про тривалість, стадійність перебігу АІТ. Цитологічна картина біоптату була наступною: лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, еритроцити, гістіоцити (клітини Ашкеназі), групи проліферуючого фолікулярного епітелію. Слід відзначити, що зі збільшенням вузла в групах проліферуючого фолікулярного епітелію відмічається поява груп фолікулярного епітелію з поліморфізмом ядер, що також свідчить про тривалість цього процесу.

Залежно від функції та вузлоутворення в ЩЗ хворих було розділено на шість груп: 1) першу – з Хашитоксикозом без вузлоутворення – 22 особи, 2) другу – з вузлоутвореннями сім хворих на АІТ, 3) третю групу склали хворі з еутиреозом без вузлоутворення – 21 особа, 4) четверту групу з еутиреозом з вузлоутвореннями склали 24 особи, 5) п'яту з гіпотиреозом без вузлоутворення – 39 осіб, 6) шосту – з вузлоутвореннями – 27 осіб.

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 вузлоутворенням так і без нього спостерігається достовірно підвищення рівня тиреоїдних гормонів T_3 ($p < 0,05$, $p < 0,001$) та T_4 ($p < 0,05$, $p < 0,05$) з достовірним зниженням ТТГ ($p < 0,001$, $p < 0,02$) порівняно зі здоровими, що пов'язано не з активністю синтезу T_3 та T_4 , а скоріше за все з руйнуванням тиреоцитів та викидом гормонів у кров. Підвищення величини ТІ у хворих на АІТ при Хашитоксикозі вказує на можливий подальший розвиток гіпотиреозу. Але ТІ спостерігається більш виражений у хворих з Хашитоксикозом без вузлоутворення. Також спостерігається активація імунної системи, при цьому активність імунної відповіді більш виражена знову ж таки у хворих з Хашитоксикозом без вузлоутворення.

При аналізі рівня тиреоїдних гормонів, ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунного гомеостазу у хворих з еутиреозом виявлено, що в більшості вони практично не відрізняються від їх рівня у здорових людей, незалежно від того є або немає вузлоутворення. Винятком є показник ТІ, який у хворих з еутиреозом без вузлоутворення склав $0,16 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), з вузлоутворенням відповідно $0,11 \pm 0,02$. 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 аутоімунного процесу, вірогідне підвищення рівня антитіл до тиреоглобуліну, тиреопероксидази, та циркулюючих імунних

комплексів, причому більш вираженого у хворих без вузлуотворення.

Аналіз показників гомеостазу тиреоїдних гормонів, ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунної системи при гіпотиреозі свідчить про зниження синтезу тиреоїдних гормонів T_3 , T_4 , підвищення рівня ТТГ (як компенсаторної реакції), про зниження активності функціонально-активної тканини ЩЗ. Слід зазначити, що у хворих з гіпотиреозом було виявлена помірна активація процесів ВРПО ліпідів.

При аналізі рівня показників гормонального стану ЩЗ, ВРПО ліпідів, антиоксидантної та імунної системи у хворих з різними типами метаболічного перебігу були виявлені наступні данні. В групі хворих з імунним типом метаболічного перебігу відмічається достовірне підвищення як рівня специфічних антитіл до тканини ЩЗ ($p < 0,02$, $p < 0,001$), так і рівня ЦК ($p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими. Також відмічається достовірне збільшення рівня Ig A ($p < 0,01$) та Ig M ($p < 0,01$). Виявлено, що у цих хворих має місце активація і клітинної ланки імунітету, про що свідчить достовірне підвищення рівня $CD4^+$ ($p < 0,001$), $CD16^+$ ($p < 0,001$) та $CD20^+$ ($p < 0,01$).

В групі з перекисним типом метаболічного перебігу виявлено достовірне зниження T_4 ($p < 0,05$), помірне зниження T_3 та підвищення ТТГ і ТІ. Також виявлено достовірне підвищення рівня всіх фракцій МДА ($p < 0,001$), помірне підвищення ДК та активності церулоплазміну, достовірне збільшення П ($p < 0,02$), 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.

В 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 достовірне підвищення рівня $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ та $CD20^+$ відповідно ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,02$). Порівняно зі здоровими відмічено достовірне підвищення рівня АтТГ ($p < 0,02$), АтТПО ($p < 0,001$), ЦК ($p < 0,001$) та Ig M ($p < 0,05$). Виявлено достовірною нижчий вміст Ig A ($p < 0,001$), а також ІРІ.

І в останній групі, яку склали хворі з метаболічно – латентним типом перебігу було виявлено достовірне підвищення рівня ТТГ ($p < 0,001$), тиреоїдного індексу ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток гіпотиреозу. Дані 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.

Таким чином аналіз показників гомеостазу вказує на стадійність або

етапність перебігу АІТ. Хашитоксикоз з вузлуотворенням або без нього - це перший етап патологічного процесу. При впливі ушкоджуючого фактору (вільні радикали, антигени) відбувається ушкодження та загибель частини функціонально активних клітин. Колоїд, гормони та інші уламки тиреоцитів попадають в кров. Так як вони є субстратом для утворення аутоантитіл то починає формуватись імунна відповідь. Наступною стадією або етапом патологічного процесу є еутиреоз. Динаміка показників, які характеризують цей етап АІТ, свідчить, що еутиреоз це "уявне" благополуччя, бо формується подалше, аутоімунне ушкодження функціонально активної тканини ЩЗ. Фіналом АІТ є гіпотиреоз, метаболічна характеристика якого є доказом, що гіпотиреоз, як кінцевий етап АІТ є процесом аутоімунним. На підставі аналізу літературних та власних даних нами розроблена гіпотетична схема етапів та механізмів розвитку аутоімунного тиреоїдиту (рис.1).

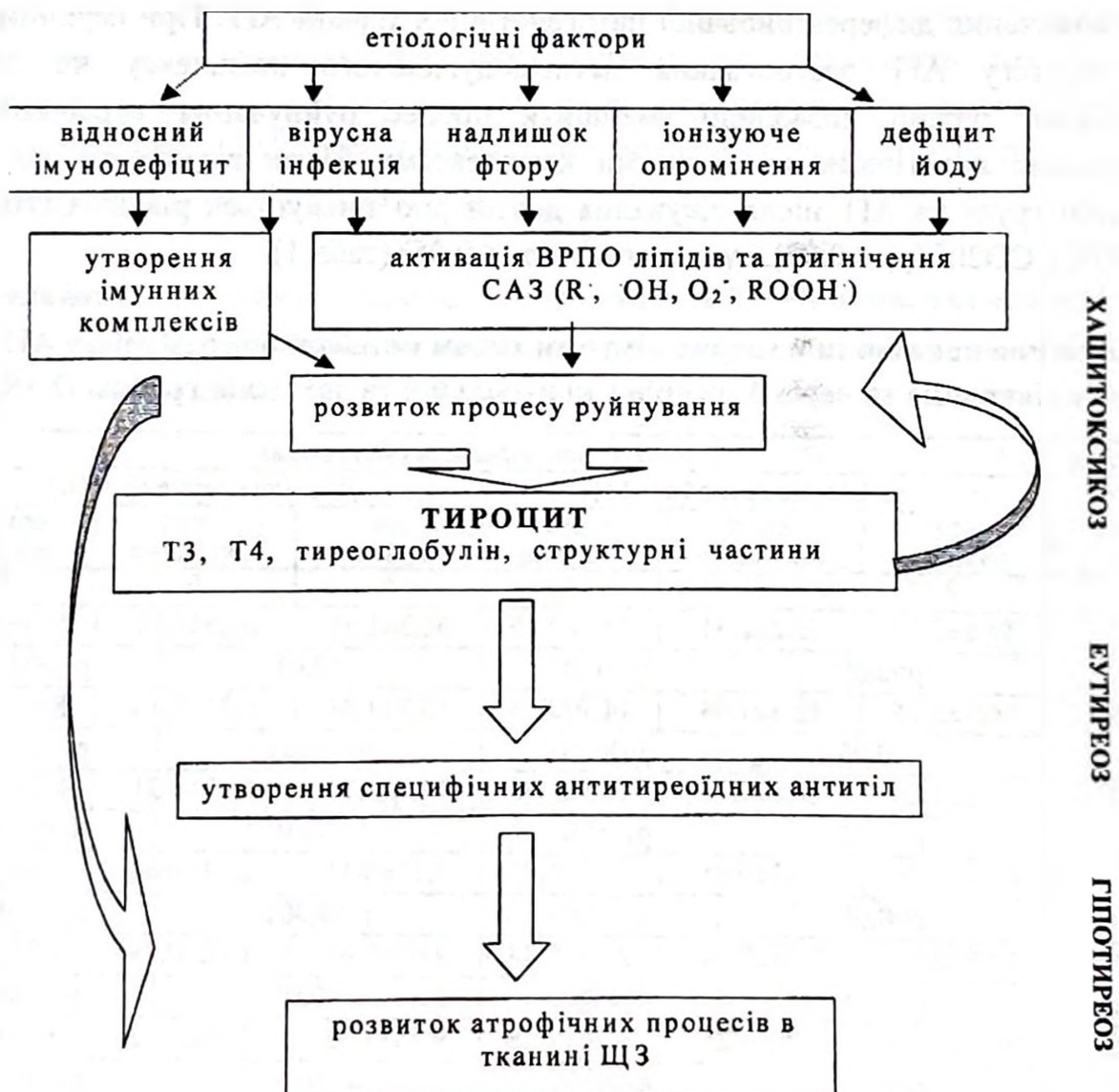


Рис. 1 Етапи та механізми розвитку аутоімунного тиреоїдиту

Підтверджують цю тезу дані кореляційного аналізу, які дозволили нам виявити сильний прямий зв'язок між показниками розмірів ЩЗ та рівнем T_3

гормону ($r = +0,56$), рівнем T_3 та рівнем T_4 гормону ($r = +0,74$), 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 МДА₁ і МДА₂ (відповідно $r = +0,53$; $r = +0,4$), обернений кореляційний зв'язок між величиною тиреоїдного індексу і CD 20⁺ ($r = -0,37$), та виявлений прямий зв'язок між CD 20⁺ та рівнем ΔМДА ($r = +0,72$), це все свідчить про те, що АІТ це насамперед аутоімунний процес, який призводить до зменшення об'єму функціонально активних клітин та гіпофункції ЩЗ. В розвитку деструктивних процесів велику роль відіграє активація ВРПО ліпідів та зниження активності САЗ.

Відокремлення метаболічних типів перебігу АІТ з'явилося підґрунтям для призначення диференційованої патогенетичної терапії АІТ. При імунному типі перебігу АІТ застосування імуномодулюючого комплексу на тлі традиційної терапії дозволило зменшити процес руйнування тиреоцитів тиреоїдними антитілами та імунними комплексами. Нами відмічено, що в дослідній групі на АІТ після лікування достовірно знижується рівень CD16⁺ ($p_1 < 0,01$), CD20⁺ ($p_1 < 0,05$), сума антитіл ($p_1 < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Імунологічні показники у хворих з імуним типом метаболічного перебігу АІТ до, після лікування та через 6 місяців у контрольній та дослідній групах, (X±S_x)

Показник	Група, строк, кількість обстежених					
	Контрольна група (n = 11)			Дослідна група (n = 10)		
	до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
1	2	3	4	5	6	7
CD 3 ⁺ , %	54,8±2,07	55,2±2,31	51,7±2,15	56,3±1,51	61,5±1,11	59,4±2,06
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ >0,05
CD16 ⁺ , %	16,1±2,15	12,8±1,94	14,7±2,18	15,7±1,84	6,71±1,13	8,41±1,73
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,001		p ₁ <0,01
CD20 ⁺ , %	11,4±1,63	10,1±1,75	12,5±1,95	12,7±1,79	5,52±1,31	8,11±1,42
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ <0,05
АтТГ, Од/мл	6,19±0,95	5,13±0,85	5,27±1,07	7,12±0,41	2,71±0,64	3,81±0,96
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,001		p ₁ <0,01
АтТПО, Од/мл	2,95±0,71	2,38±0,54	2,79±0,38	2,63±0,61	1,16±0,19	1,22±0,14
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ <0,05
Σ Ат, Од/мл	10,91±1,48	7,98±1,25	9,11±1,28	9,75±1,53	3,46±1,12	5,28±1,42
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ <0,05
Ig A, г/л	1,75±0,15	1,89±0,26	1,80±0,44	1,83±0,19	2,96±0,35	2,74±0,16
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ <0,01
Ig G, г/л	13,4±1,23	11,7±1,04	12,1±1,41	12,7±1,15	13,2±1,35	12,9±1,23
	p>0,05		p ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ >0,05

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
lg M, г/л	1,60±0,11	1,53±0,14	1,64±0,18	1,56±0,19	0,94±0,11	0,98±0,14
	p>0,05		p ₁ >0,05		p<0,01	
ЦДК, Од.опт.ш.	0,215±0,04	0,193±0,05	0,186±0,05	0,207±0,02	0,091±0,004	0,128±0,04
	p>0,05		p ₁ >0,05		p<0,001	

Примітки:

1. p – різниця вірогідна у порівнянні показників до лікування з відповідними показниками після лікування;
2. p₁ – різниця вірогідна у порівнянні показників до лікування з відповідними показниками через шість місяців після лікування (в цій таблиці і надалі).

При перекисному – застосування прямого АО тіотриазоліну дозволило зменшити накопичення вільних радикалів, та запобігти процесу руйнування тиреоцитів і утворенню тиреоїдних антитіл, які призводять до розвитку гіпотиреозу. В дослідній групі на АІТ після лікування відмічається достовірне зниження рівня ΔМДА (p₁ < 0,02), суми антитіл (p₁ < 0,001) та підвищення церулоплазміну (p₁ < 0,05) (табл.2).

Таблиця 2

Рівень тиреоїдного гормону, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунної системи у хворих з перекисним типом, (X+S_x)

Показник	Група, строк, кількість обстежених					
	Контрольна група (n = 11)			Дослідна група (n = 8)		
	до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
Об'єм ЩЗ, см	22,8±2,42	19,7±1,59	21,4±2,16	20,25±2,06	13,90±1,85	14,80±2,03
	p>0,05		p ₁ >0,05		p<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 ₁ >0,05		p<0,05	
МДА ₁ , 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 ₁ >0,05		p<0,05	
МДА ₂ , мкмоль/л	15,71±1,84	14,6±1,75	15,1±1,58	15,84±2,03	10,2±1,34	10,7±1,49
	p>0,05		p ₁ >0,05		p<0,05	
Δ МДА, 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 ₁ >0,05		p<0,01	
ЛК, 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 ₁ >0,05		p<0,02	
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 ₁ >0,05		p<0,05	
Σ Ат, 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 ₁ >0,05		p<0,001	
ЦДК, Од.опт.ш.	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 ₁ >0,05		p<0,001	

Гальмування цих двох ланок патогенезу АІТ при застосуванні

імуномодулюючого комплексу та АО тіотриазоліну при змішаному типі перебігу також дозволяє запобігти процесу руйнування тиреоцитів і розвитку гіпотиреозу. Нами відмічено в дослідній групі на АІТ після лікування достовірне зниження рівня CD16⁺ ($p_1 < 0,01$), ΔМДА ($p_1 < 0,05$) та підвищення церулоплазміну ($p_1 < 0,01$) (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень тиреоїдного гормону, індексу ТІ, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну у хворих зі змішаним типом метаболічного перебігу АІТ, (X+S_x)

Показник	Група, строк, кількість обстежених					
	Контрольна група (n = 7)			Дослідна група (n = 7)		
	до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
Об'єм ЩЗ см ³	22,78±1,91	200,1±1,75	21,9±2,40	23,08±1,64	14,9±1,63	15,7±1,84
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ <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 ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ <0,02
Δ МДА 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 ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ <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 ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ >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 ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ <0,01
CD 3 ⁺ , %	55,1±3,07	57,4±2,83	55,4±2,61	54,6±2,85	61,95±2,31	59,2±3,01
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ >0,05
CD16 ⁺ , %	16,4±2,17	12,7±1,39	13,0±2,16	15,8±1,96	6,81±1,07	7,95±1,25
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,001		p ₁ <0,01
CD 20 ⁺ , %	10,1±1,47	8,74±1,05	9,58±1,18	10,5±1,08	5,71±1,09	7,61±1,45
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ >0,05
Σ Ат, 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 ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ >0,05
ЦІК, Од.опт.щ.	0,16±0,05	0,13±0,02	0,15±0,08	0,19±0,05	0,05±0,01	0,11±0,03
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,02		p ₁ >0,05

Використання мілдроната, препарата 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 у осіб дослідної групи. В дослідній групі хворих на АІТ відмічається після лікування достовірне зниження рівня ЦІК ($p_1 < 0,001$) та спостерігалася тенденція до зниження суми антитіл та ΔМДА та підвищення церулоплазміну (табл.4).

Таблиця 4

Рівень тиреоїдного індексу, тиреотропного гормону, показників ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну у хворих з метаболічно-латентним типом метаболічного перебігу АІТ, (X+S_x)

Показник	Група, строк, кількість обстежених					
	Контрольна група (n = 16)			Дослідна група (n = 13)		
	до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
Об'єм ЩЗ см ³	20,81±3,44	18,7±2,39	19,8±2,11	19,6±3,15	15,5±2,16	18,1±2,19
	p>0,05		p ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ >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 ₁ >0,05	p<0,01		p ₁ >0,05
ТІ, (Т ₃ /Т ₄)	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 ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ >0,05
Δ МДА 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 ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ >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 ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ >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 ₁ >0,05	p>0,05		p ₁ >0,05
Σ Ат, 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 ₁ >0,05	p<0,05		p ₁ >0,05
ЦІК, Од.опт.ш.	0,04±0,002	0,05±0,003	0,04±0,005	0,05±0,003	0,02±0,004	0,012±0,007
	p>0,05		p ₁ >0,05	p<0,001		p ₁ <0,001

Таким чином застосування в комплексній терапії АІТ препаратів імуномодулюючої, антиоксидантної та метаболічної дії в залежності 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. Диференційована фармакотерапія згідно визначених клініко-метаболічних типів перебігу АІТ дозволяє досягти довготривалої стійкої компенсації захворювання за рахунок нормалізації основних показників Т-клітинного та гуморального антитиреоїдного імунітету, рівня вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, що значно підвищує ефективність терапії.

2. Вивчення вмісту йоду, фтору, сумарного рівня радіонуклідів в питній воді у районах Полтавської області дозволяє визначити, що даний регіон відноситься до зони слабого йодного дефіциту, так як відмічається зниження вмісту йоду по всім водоносним горизонтам. Підсилює недостатність йоду і підвищений вміст фтору (42,3 % районів), його концентрація у деяких районах

досягає 2,1-2,6 мг/л, що в 2-2,5 рази вище від його оптимальних величин, а також слабе підвищення радіаційного фону.

3. Проведений аналіз показників поширеності патології ЩЗ, зокрема АІТ, свідчить про те, що з 1980 року по сьогоднішня збільшилась частота: тиреоїдитів у 40,7 раз; зобу в 9,3 рази, вузлового зобу в 7,9 рази; раку ЩЗ у 2,0 рази; гіпотиреозу в 3,2 рази; дифузного токсичного зобу в 1,1 рази, що зумовлено особливістю екологічного стану Полтавського регіону та поліпшенням діагностики.

4. Аналіз рівня тиреоїдних гормонів, ВРПО ліпідів, активності церулоплазміну та імунного гомеостазу свідчить, що АІТ це стадійний процес: Хашитоксикоз з вузлуотворенням або без нього є першим етапом патологічного процесу, коли у відповідь на ушкоджуючий фактор, який супроводжується руйнуванням частини тиреоцитів, починає формуватись імунна реакція. Еутиреоз, що є наступною стадією захворювання, свідчить, про “уявне” благополуччя, бо формується подальше аутоімунне ушкодження функціонально активної тканини ЩЗ, що призводить до розвитку гіпотиреозу, як фіналу АІТ, що підтверджено даними кореляційного аналізу.

5. Використання імуномодулюючого комплексу до складу якого входять натрія тіосульфат та людський імуноглобулін в лікуванні хворих при імунному типі метаболічного перебігу АІТ дозволяє знизити рівень ТТГ ($p < 0,001$), Σ Ат ($p < 0,01$), ЦК ($p < 0,001$), Δ МДА ($p < 0,001$), ДК ($p < 0,05$), та збільшити активність церулоплазміну ($p < 0,05$). Ці зміни свідчать про гальмування процесу руйнування тиреоцитів, розвитку та прогресуванню гіпотиреозу. Терапевтичний ефект зберігається протягом 6 місяців.

6. Використання прямого АО тіотриазоліну в лікуванні хворих при перекисному типі метаболічного перебігу АІТ гальмує накопичення вільних радикалів, про що свідчить зниження рівня ТТГ ($p < 0,05$), Σ Ат ($p < 0,001$), ЦК ($p < 0,001$), Δ МДА ($p < 0,01$), ДК ($p < 0,02$), та підвищення активності церулоплазміну ($p < 0,05$) і таким чином запобігає руйнуванню тиреоцитів, розвитку гіпотиреозу. Терапевтичний ефект зберігається протягом 6 місяців.

7. Використання імуномодулюючого комплексу та АО тіотриазоліну в лікуванні хворих на АІТ при змішаному типі метаболічного перебігу дозволяє знизити рівень ТТГ ($p < 0,01$), Σ Ат ($p < 0,05$), ЦК ($p < 0,02$), Δ МДА ($p < 0,05$), ДК ($p < 0,05$), та досягти підвищення активності церулоплазміну ($p < 0,01$), що запобігає руйнуванню тиреоцитів, розвитку гіпотиреозу. Терапевтичний ефект зберігається протягом шести місяців.

8. Використання мілдронату в лікуванні хворих на АІТ при метаболічно – латентному типі метаболічного перебігу дозволяє знизити рівень ТТГ ($p < 0,01$), Δ МДА ($p < 0,05$) та ЦК ($p < 0,001$), що запобігає вільнорадикальному ушкодженню тиреоцитів і як наслідок розвитку гіпотиреозу. Терапевтичний

ефект зберігається протягом шести місяців.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності комплексного лікування АІТ є доцільним використання диференційованої, в залежності від метаболічного типу перебігу, терапії. При імунному типі метаболічного перебігу застосовувати людський імуноглобулін в добовій дозі 3,0 мл внутрішньом'язово через добу та натрія тіосульфат в добовій дозі 5,0 мл в 100 мл 0,98 % розчину хлорида натрія внутрішньовенно крапельно через добу протягом одного місяця. При перекичному типі - АО тіотриазолін в добовій дозі 30 мг протягом чотирьох тижнів. При змішаному типі – людський імуноглобулін в добовій дозі 3,0 мл внутрішньом'язово через добу та натрія тіосульфат в добовій дозі 5,0 мл в 100 мл 0,98 % розчину хлорида натрія внутрішньовенно крапельно через добу протягом 15 діб, з призначенням АО тіотриазоліну в добовій дозі 30 мг протягом чотирьох тижнів. При метаболічно – латентному типі - 250 мг мілдроната протягом чотирьох тижнів.

2. Використання патогенетичної диференційованої терапії з урахуванням характеру метаболічних змін при АІТ дозволяє зменшити процес руйнування тиреоцитів тиреоїдними антитілами, імунними комплексами та вільними радикалами, і, як наслідок запобігти розвитку гіпотиреозу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Муравльова О.В. Використання тіосульфату натрію та людського імуноглобуліну в комплексному лікуванні хворих на автоімунний тиреоїдит // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2004. – Т.4, Вип. 1(7). – С.69-71.
2. Муравльова О.В. Застосування прямого антиоксиданта тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на автоімунний тиреоїдит // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 4 (84). – С.88-90.
3. Муравлёва О.В., Рябушко Н.Н., Бобырева Л.Є. Распространённость патологии щитовидной железы в Полтавской области в Постчернобыльский период и пути ее профилактики // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 5 (85). – С.96-98. (Дисертантом особисто проведено набір матеріалу та аналіз, узагальнення всіх даних та оформлення результатів у вигляді статті).
4. Патент України 2699, А61К31/00, А61Р5/00. Спосіб лікування автоімунного тиреоїдиту / Л.Є. Бобирьова, В.М. Бобирьов, О.В. Муравльова (UA). - № 2004031601; Заяв. 04.03.2004; Опубл. 15.07.2004; Бюл. № 7. (Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, статистичну обробку даних, їх аналіз та оформлення результатів у вигляді патенту).
5. Патент України 2700, А61К31/00. Спосіб лікування автоімунного тиреоїдиту / Л.Є. Бобирьова, В.М. Бобирьов, О.В. Муравльова (UA). -

№ 2004031602; Заявл. 04.03.2004; Опубл. 15.07.2004; Бюл. № 7 (Дисертантом особисто проведено планування дослідження, пошук літератури за темою, розробку методу, узагальнення результатів та оформлення матеріалів).

6. Муравльова О.В. Перебіг аутоімунного тиреоїдиту при застосуванні тіосульфату натрію та людського імуноглобуліну // Матеріали VI Української науково – практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології. – Вінниця, 2004. – С. 101.

7. Муравльова О.В., Бобирьова Л.Є. Застосування тіотриазоліну в комплексній терапії аутоімунного тиреоїдиту // Матеріали VI Української науково – практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології. – Вінниця, 2004. – С. 100 – 101. (Дисертантом особисто проведено планування дослідження, пошук літератури за темою, узагальнення результатів та оформлення матеріалів).

8. Муравльова О.В., Дворник І.Л. Ефективність застосування в комплексній терапії аутоімунного тиреоїдиту антиоксиданту тіотриазоліну // Матеріали Всеукраїнської науково – практичної конференції “Актуальні питання клінічної тиреоїдології”. – Полтава, 2004. – С. 26 – 27. (Дисертантом особисто проведено пошук літератури за темою, набір матеріалу, статистичну обробку даних, їх аналіз, узагальнення результатів та оформлення матеріалів).

9. Бобирьова Л.Є., Муравльова О.В. Регіональні особливості йододефіційних захворювань на Полтавщині та їх профілактика // Матеріали Обласної науково–практичної конференції “Йододефіцитні захворювання на Полтавщині”. – Полтава, 2005. – С. 5 – 22. (Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, статистична обробка даних, їх аналіз, узагальнення результатів та оформлення матеріалів).

АНОТАЦІЯ

Муравльова О.В. Особливості клінічного перебігу та комплексного лікування аутоімунного тиреоїдиту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, Харків, 2006.

Дисертація присвячена вивченню особливості клінічного перебігу та комплексного лікування АІТ. За даними проведеного аналізу Полтавська область відноситься до зони слабого йодного дефіциту, підсилює недостатність йоду підвищений рівень фтору та рівень радіаційного фону. Встановлені особливості клінічного перебігу АІТ, який зумовлений стадійністю (хашитоксикоз, еутиреоз, гіпотиреоз). По характеру метаболічних змін визначені чотири типи перебігу: імунний, перекисний, змішаний, метаболічно-латентний. Урахування характеру метаболічних змін при АІТ визначило вибір

лікувальних заходів: при імунному – застосування імуномодулюючого комплексу, при перекисному - прямого АО тіотриазоліну, при змішаному - імуномодулюючого комплексу та АО тіотриазоліну, при метаболічно-латентному – мілдронату.

Встановлено, що застосування в комплексній терапії АІТ диференційованого лікування, в залежності від типу його перебігу, дозволяє зменшити процес руйнування тиреоцитів, як тиреоїдними антитілами, імунними комплексами, так і вільними радикалами, що гальмує розвиток гіпотиреозу.

Ключові слова: тиреоїдна патологія, аутоімунний тиреоїдит, хашитоксикоз, еутиреоз, гіпотиреоз, типи метаболічного перебігу.

АННОТАЦІЯ

Муравльова О.В. Особенности клинического течения и комплексного лечения аутоиммунного тиреоидита. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 - эндокринология. Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины, Харьков, 2006 г.

Диссертация посвящена изучению особенности клинического течения и комплексного лечения аутоиммунного тиреоидита. По данным проведенного анализа распространённости патологии ЩЖ в Украине и Полтавской области установлено, что постепенно не только вырос объем тиреоидной патологии в целом (в 1980 г. тиреоидная паталогия составляла 11,9%, у 2003 г. – 37,6% из всех эндокринопатий), но изменилась и ее структура (с 1989 г. стали фиксироваться в отчётах такие заболевания, как узловой зоб, тиреоидиты, рак ЩЖ). Показатели распространённости данной патологии были сопоставлены с показателями уровня йода, фтора, радиационного фона. Показано, что данная область относится к зоне слабого йодного дефицита. Усиливает недостаточность йода повышенный уровень фтора в 42,3 % районов области и радионуклидов. Выявлены особенности клинического течения АИТ, которые обусловлены стадийностью процесса и характером метаболіческих изменений. По характеру метаболіческих изменений выделено чотири типа метаболіческого течения заболевания: иммунный, перекисный, смешанный, метаболічески-латентный. Характер метаболіческих изменений при АИТ определил выбор лечебных мероприятий: при иммунном - применение иммуномодулирующего комплекса (натрия тиосульфата и человеческого иммуноглобулина), при перекисном - прямого АО тиотриазолина, при смешанном – иммуномодулирующего комплекса и АО тиотриазолина, при метаболічески-латентном - милдроната.

Установлено, что применение в комплексной терапии АИТ

дифференцированного лечения, в зависимости от типа течения АИТ, позволяет уменьшить процесс разрушения тиреоцитов, как тиреоидными антителами, иммунными комплексами, так и свободными радикалами, которые тормозят развитие гипотиреоза.

Ключевые слова: тиреоидная патология, аутоиммунный тиреоидит, хашитоксикоз, эутиреоз, гипотиреоз, типы метаболического течения.

SUMMARY

Muravljova O.V. Peculiarities of the clinical course and combined treatment of autoimmune thyroiditis. – Manuscript.

Thesis for a candidate degree in Medical Sciences in speciality 14.01.14 – Endocrinology. V. Ya. Danilevskiy Institute of Endocrine Pathology Problems at Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2006.

The thesis is devoted to the peculiarity of the clinical course and combined treatment of autoimmune thyroiditis. According to received data Poltava region belongs to the zone of moderate iodine deficiency, increased level of fluorine and radioactive nuclides strengthens the iodine inadequacy. The peculiarities of clinical course of autoimmune thyroiditis, which is determined by staging (hashitoxicosis, euthyroidism, hypothyroidism), were determined. In accordance with the character of metabolic changes four types of course were defined: immune, peroxide, mixed and metabolic latent. Taking into account the character of metabolic changes in autoimmune thyroiditis it has been determined the choice of medical procedures, immunomodelling complex is used for immune type, direct antioxidant of thiothiazoline is practiced for peroxide one, immunomodelling complex and antioxidant of thiothiazoline are used for mixed type and mildronate is useful for metabolic latent type.

It was found that using autoimmune thyroiditis of varied treatment subjecting to course type of autoimmune thyroiditis aids to decrease the process of destruction of thyrocytes by thyroid antibodies, immune complexes, free radicals which are held up the hypothyroidism development.

Key words: thyroid pathology, autoimmune thyroiditis, hashitoxicosis, euthyroidism, hypothyroidism, types of metabolic course.

Перелік умовних позначень

АІТ	– аутоімунний тиреоїдит	T ₃	– трийодтиронін
АО	– антиоксидант	T ₄	– тироксин
АтТТ	– антитіла до тиреоглобуліну	ТІ	– тиреоїдний індекс
АтТПО	– антитіла до тиреоїдної пероксидази	ТТГ	– тиреотропний гормон
ВРПО	– вільнорадикальне перекисне окислення	ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ДК	– дієнові кон'югати	ЩЗ	– щитоподібна залоза
ІРІ	– імунорегуляторний індекс	Ig	– імуноглобулін
МДА	– малоновий діальдегід	CD3 ⁺	– загальні Т – лімфоцити
ПІ	– перекисний індекс	CD4 ⁺	– Т - хелпери
САЗ	– система антиоксидантного захисту	CD8 ⁺	– супресорні/цитотоксичні Т – лімфоцити
		CD16 ⁺	– натуральні кілери
		CD20 ⁺	– В - лімфоцити