

УДК 616.441-008.61:617.7:612.017.11:615.35

Асоціація вітаміну D з аутоімунною офтальмопатією при хворобі Грейвса

Ю. В. Булдігіна, канд. мед. наук; Г. М. Терехова, канд. мед. наук;
Л. С. Страфун, мол. наук. співробітник; Т. В. Федько, лікар-ендокринолог;
В. М. Клочкова, наук. співробітник; І. І. Савосько, лікар-ендокринолог;
З. Г. Лисова, лікар-ендокринолог

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;
Київ (Україна)

E-mail: Yuliya.buldygina@icloud.com

Актуальність. В науковій літературі останніх років активно обговорюється роль вітаміну D у розвитку аутоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Багато досліджень демонструють асоціацію низького рівня вітаміну D і аутоімунного тиреоїдиту а також його кореляцію з рівнями антитиреоїдних антитіл, гормонів ЩЗ, тяжкістю захворювання і об'ємом ЩЗ у дорослих і дітей. Аналогічних досліджень при хворобі Грейвса (ХГ) небагато, а при аутоімунній офтальмопатії (АО), асоційованій з ХГ – лише одне. Враховуючи факт, що хвороба Грейвса, ускладнена АО, є класичним аутоімунним захворюванням, великий інтерес представляє вивчення ролі вітаміну D у його патогенезі.

Мета - вивчення вмісту вітаміну D у пацієнтів з ХГ, ускладненою аутоімунною офтальмопатією, та визначення кореляційних зв'язків цього показника з антитиреоїдними антитілами (АТ рТТГ).

Матеріал і методи. Проведено дослідження вмісту в крові 25-гідроксівітаміну D (25(ОН)D), тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ), а також паратиреоїдного гормону (ПТГ) у 131 пацієнта на ХГ.

В залежності від наявності АО, хворі були розподілені на дві групи: перша група – 81 пацієнт з ХГ та АО; друга група 50 пацієнтів з ХГ без АО. При аналізі стану АО по NOSPECS 2-б клас змін спостерігався у 32 хворих, 3-а та 3-б клас – у 30 хворих, та 4-а клас – у 19 хворих.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення представлені, як $M \pm t$. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою параметричного методу Пірсона.

Результати. В ході дослідження встановлено, що всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу: рівень ТТГ становив $1,33 \pm 0,35$ мОд/л в 1 групі хворих і $0,5 \pm 0,2$ мОд/л в 2 групі ($P > 0,05$).

Оцінюючи результати визначення АТ рТТГ, слід зазначити, що спостерігалось очікуване підвищення цього показника в обох групах у порівнянні з нормальними значеннями, оскільки такі зміни є патогенетичними для даного захворювання. Так, у 1 групі спостерігались індивідуальні коливання цього показника від 0,8 до 21 Од/л. Середній рівень становив $14,05 \pm 2,7$ Од/л, а в 2 групі рівень АТ рТТГ коливався від 1,8 до 14,3 Од/л, середній рівень – $31 \pm 2,22$ Од/л. Вірогідної різниці в значенні цього показника між групами не спостерігалось ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту 25(ОН)D продемонструвало зниження його рівня в обох групах ($42,98 \pm 2,82$ нмоль/л в 1 групі проти $58,12 \pm 4,2$ нмоль/л в 2 групі; $p < 0,02$). Виявлено, що у хворих з ХГ та АО рівень 25(ОН)D був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів з ХГ без офтальмопатії. Рівень 25(ОН)D у пацієнтів з АО відповідав стану дефіциту, а у пацієнтів без АО – субоптимальному статусу 25(ОН)D (недостатність).

Рівень ПТГ в обох групах не відрізнявся, не дивлячись на вірогідну різницю у забезпеченні 25(ОН)D між групами. Так, середній рівень ПТГ в першій групі становив $65,85 \pm 4,79$ пг/мл, в другій групі – $49,73 \pm 11,4$ пг/мл ($p > 0,05$).

Встановлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТ рТТГ з рівнем 25(ОН)D в основній групі хворих.

Висновки 1. У пацієнтів з хворобою Грейвса не спостерігається вірогідної різниці між рівнях АТ рТТГ в залежності від наявності АО ($14,05 \pm 2,7$ Од/л в 1-й групі проти $31 \pm 2,22$ Од/л в 2-й групі; $p > 0,05$).

2. Встановлено, що недостатність 25-гідроксівітаміна D має місце у всіх пацієнтів з хворобою Грейвса ($47,63 \pm 2,48$ нмоль/л), а у пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий ніж у пацієнтів без АО ($42,98 \pm 2,82$ проти $58,12 \pm 4,2$ нмоль/л; $p < 0,05$).

3. Встановлено вірогідний зворотній лінійний зв'язок показника АТ рТТГ з рівнем 25(OH)D в загальній групі хворих ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Ключові слова:

аутоімунна офтальмопатія,
хвороба Грейвса, вітамін D

Актуальність. Аутоімунна офтальмопатія – АО (офтальмопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злов'язний екзофтальм, тиреотоксична офтальмопатія) — аутоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти і супроводжується інфільтрацією, набряком, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів та сполучної тканини. Патогенез АО тісно пов'язаний з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (АЗЩЗ): у більшості випадків (біля 90%) аутоімунна офтальмопатія поєднується з ХГ, і лише приблизно в 10% – з тиреоїдитом Хашимото (ТХ), але може перебігати і як незалежне від патології ЩЗ захворювання. За різними даними, АО зустрічається у 5-20% пацієнтів з ХГ [1]. Жінки хворіють в 4 рази частіше ніж чоловіки, переважно у віці 40-60 років [2]. Відомо, що ХГ – це аутоімунне захворювання, яке характеризується інфільтрацією тиреоїдних антиген-специфічних Т клітин у тканини, що експресують рецептори тиреотропного гормону (рТТГ). Стимулюючи аутоантитіла (АТ) при ХГ активують рецептори ТТГ, що призводить до гіперплазії і гіперфункції ЩЗ [3]. При офтальмопатії Грейвса (ОГ) центральною мішенню імунної реактивності є орбітальні фібробласти, що експресують відносно високий рівень функціонального рецептора ТТГ. Стимулюючи АТ зв'язуються з рТТГ, який також взаємодіє з рецепторами інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF1) на поверхні тиреоцитів і на орбітальних фібробластах, в результаті чого відбувається активація сигнальних шляхів рецептора IGF1 та рТТГ з подальшим розвитком патологічного процесу [3, 4].

У літературі висвітлено багато потенційних факторів, що впливають на ініціацію і прогресування АЗЩЗ, таких як генетична схильність, вплив зовнішніх тригерів (йоду, селену, препаратів, що містять інтерферон та йод), випромінення, паління, вірусні інфекції, стрес та хімічні речовини [5, 6].

Протягом останніх десятиліть активно досліджуються некласичні ефекти вітаміну D, зокрема його роль у регулюванні проліферації клітин, диференціації і імунній модуляції, оскільки зниження рівня вітаміну D спостерігається при багатьох хронічних захворюваннях, пов'язаних з посиленням запалення і дерегуляцією імунної системи [7, 8, 9, 10]. Відомо, що вітамін D впливає на функцію імунних клітин як набутого так і вродженого імунітету, а також на антигенпрезентуючі

клітини (АПК) [11]. Він, ймовірно, супресує розвиток аутоімунних реакцій і чинить протизапальну дію, проваюючи диференціацію дендритних і регуляторних Т-клітин і знижуючи Т-хелперну відповідь Th 17 і секрецію запальних цитокинів [6, 12]. Є свідчення, що дефіцит вітаміну D може бути пов'язаним з більш високим ризиком розвитку АЗЩЗ, але досі незрозуміло, чи це відіграє особливу роль у патогенезі захворювання, чи є його наслідком.

Біологічна дія вітаміну D опосередкована його активною формою - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. У клітинах-мішенях активна форма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зв'язується з рецептором вітаміну D (VDR), який є членом суперсімейства ядерних рецепторів гормонів [13]. Прямо і опосередковано, за участю $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вітамін D контролює експресію (активація або супресія) від 200 до 500 генів (3-5 % геному людини), включаючи гени, відповідальні за регуляцію клітинної проліферації, диференціації, апоптозу і ангиогенезу [14]. Рецептори $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ широко представлені в організмі і виявлені у понад 35 органах і тканинах. Кишківник, кісткова тканина, нирки, тканини мозку, простати, грудей так само як і імунні клітини (включаючи В і Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги і дендритні клітини) експресують рецептори вітаміну D (VDR) і відповідають на дію $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [6, 13]. Також існує активний метаболізм вітаміну D з імунними клітинами, оскільки деякі з них здатні продукувати $1-\alpha$ -гідроксилазу – фермент, що дозволяє локально перетворювати $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, його активну форму, без зворотної регуляції. Здатність імунних клітин метаболізувати вітамін D забезпечує фізіологічно високу місцеву концентрацію активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, що сприяє його специфічній дії і обмежує небажані системні ефекти [6, 8, 11, 12]. Дефіцит вітаміну D може бути одним з багатьох факторів, задіяних у патологічному процесі при АЗЩЗ, разом з фактором некрозу пухлин альфа і інтерлейкіном-6, що сприяють запаленню у ЩЗ [15].

Рецептор вітаміну D виявлено в бар'єрних клітинах ока і, за деякими даними, вітамін D посилює епітеліальну бар'єрну функцію рогівки через регулювання щільних з'єднань і щільного контакту. При дослідженні на мишах було виявлено зменшення запалення поверхні ока під впливом вітаміну D, шляхом пригнічення міграції клітин Лангерганса в рогівку і зниження її неоваскуляризації [16].

Існують протилежні дані щодо зв'язку між дефіцитом вітаміну D і синдромом сухого ока (ССО), який є однією з найбільш поширених (14-15% серед населення у віці 50 років і старше) офтальмологічних скарг, що турбує мільйони людей у всьому світі і суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Відомо, що 65-85% пацієнтів з АО мають симптоми ССО. Корейські науковці (Sam Young Yoon et al., 2016), оцінивши дані 17,542 дорослих корейських громадян, виявили, що окрім інших факторів, захворювання ЩЗ, а також неадекватна експозиція сонячного світла та низький рівень 25 (ОН) D у сироватці крові є факторами ризику розвитку синдрому сухого ока, при чому симптоми ССО асоціювалися лише з дефіцитним рівнем 25 (ОН) D сироватки (<12 нг/мл) [16]. Подібні результати отримані кількома іншими дослідницькими групами роком пізніше [17, 18]. З іншого боку, існують роботи, в яких повідомляється про відсутність значної зворотної асоціації дефіциту вітаміну D і ССО [19, 20]. Відомо, що ССО у пацієнтів з АО при ХГ виникають через дисфункцію слізної плівки внаслідок підвищеного випаровування і запального процесу, безпосереднього ураження слізних залоз автоантитілами як результат експресії рецепторів ТТГ, що призводить до зниження слюзовиділення, та інших, в даний час ще невідомих, механізмів [21].

Кілька генетичних досліджень продемонстрували зв'язок між схильністю до автоімунних порушень ЩЗ та поліморфізмом генів рецептора вітаміну D, білка вітаміну D, 1-альфа-гідроксилази та 25-гідроксилази. Останнім часом опубліковано багато оглядів літератури, присвячених ролі вітаміну D у захворюваннях ЩЗ [6, 10, 13, 14, 22], які демонструють асоціацію низького рівня вітаміну D з тиреоїдитом Хашимото як без, так із його кореляцію з рівнями антитиреоїдних антитіл, гормонів ЩЗ, тяжкістю захворювання і об'ємом ЩЗ [23, 24, 25, 26, 27] як у дорослих, так і у дітей [23].

Зв'язки між рівнями вітаміну D і хворобою Грейвса вивчалися менше ніж зв'язок з тиреоїдитом Хашимото, але більшість авторів повідомляють про низький рівень вітаміну D у даних пацієнтів і його кореляцію з рівнем антитиреоїдних антитіл і тиреотропним гормоном [31, 32, 33, 34, 35, 36]. Однак деякі дослідження не виявили зв'язку між низьким статусом вітаміну D і АЗЩЗ – як у дорослих [6, 9, 23], так і у дітей [37] або виявили зв'язок лише в окремих групах [6, 38].

За результатами дослідження Planck T. et al., опублікованими у 2017 році, у 292 пацієнтів (згодом 100) з вперше діагностованою ХГ (з або без офтальмопатії) була більш висока поширеність дефіциту вітаміну D чи його недостатності в порівнянні з контрольною групою, але не спостерігалось жодної кореляції між рівнями вітаміну D та рівнями Т4, Т3, АТПО і АТрТТГ, і рецидивом хвороби протягом року. Пацієнти з офтальмопатією Грейвса мали такі ж рівні вітаміну D, як і пацієнти без офтальмопатії. Також не було різниці в концентрації вітаміну D у пацієнтів з

рецидивом ХГ і ремісією захворювання. Автори наголошують, що це перше дослідження взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і офтальмопатією Грейвса, яке продемонструвало відсутність асоціації між рівнями вітаміну D і наявністю офтальмопатії Грейвса на момент виникнення ХГ [33].

Суперечливість даних літератури та відсутність обґрунтованих висновків частково пояснюється обмеженнями в дизайні досліджень, неоднорідністю досліджуваної популяції, сезонними коливаннями рівня вітаміну D у крові, внутрішньометодовою аналітичною мінливістю аналізів, що впливає на одержані дані щодо рівня вітаміну D, а різні визначення дефіциту/недостатності вітаміну D сприяють суперечливим результатам.

Таким чином, тиреоїдит Хашимото і хвороба Грейвса з супутньою АО протікають на фоні значних порушень клітинного і гуморального імунітету. Хоча деякі ланки їх патогенезу ще не визначені остаточно, дослідження останніх років демонструють перспективність корекції імунного статусу при цих захворюваннях. Враховуючи суперечливість даних щодо впливу 25 (ОН) D на набуту імунну систему, необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження задля з'ясування ролі вітаміну D як імуномодулятора і його потенційної користі у лікуванні АЗЩЗ і АО.

Метою даного дослідження стало вивчення вмісту вітаміну D у пацієнтів з ХГ, ускладненою автоімунною офтальмопатією, та визначення кореляційних зв'язків цього показника з антитиреоїдними антитілами (АТ рТТГ).

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети визначали 25-гідроксिवітамін D, який вважається кращим індикатором вітаміну D в організмі, а також маркером D-дефіцитних станів та супутніх порушень кальцієвого обміну. Визначення 25-гідроксिवітаміну D (25(ОН)D) проводилось методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Siemens (одиниця виміру – нмоль/л). Згідно з рекомендаціями щодо лікування і профілактики дефіциту вітаміну D у населення Центральної Європи (2013 р.), рівень 25(ОН)D у сироватці крові < 50 нмоль/л вказує на дефіцит вітаміну D і вимагає медикаментозної терапії, рівень 50-75 нмоль/л свідчить про субоптимальний статус вітаміну D, рівень 75-125 нмоль/л віддзеркалює оптимальний статус вітаміну D [38].

Також оцінювався вміст у крові пацієнтів паратиреоїдного гормону (ПТГ) як маркера порушення функціональної активності прищитоподібних залоз з розвитком вторинного гіперпаратиреозу, як класичної фізіологічної реакції на дефіцит вітаміну D в організмі. Рівень ПТГ визначався методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Нормальні референтні значення – 15-65 пг/мл.

Для вивчення функціонального стану ЩЗ досліджено вміст ТТГ у сироватці венозної крові методом радіоімуннологічного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Immunotech» (Чехія). Нормальні референтні значення ТТГ - 0,17–4,05 мОд/л.

Дослідження рівня АТ рТТГ в крові як основного маркера аутоімунного процесу при хворобі Грейвса здійснювали методом імуноферментного аналізу (нормальними вважаються показники АТ рТТГ, що не перевищують 1,5 Од/л).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення представлені як $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою параметричного методу Пірсона.

Вивчалися дані 131 пацієнта з хворобою Грейвса, серед яких було 119 жінок і 12 чоловіків віком від 29 до 62 років. Середній вік хворих становив 46 ± 8 років. Всі пацієнти знаходились на обстеженні/лікуванні у відділенні загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України».

До початку дослідження проаналізовано дані лабораторних показників всіх пацієнтів з хворобою Грейвса. Виявлено, що рівень ТТГ становив $1,00 \pm 0,23$ мОд/л, 25(ОН)D – $47,63 \pm 2,48$ нмоль/л, АТ рТТГ – $12,97 \pm 1,95$ Од/л, ПТГ $63,17 \pm 4,52$ пг/мл.

В ході дослідження всі хворі були розподілені на дві групи в залежності від наявності офтальмопатії: група 1 – пацієнти з хворобою Грейвса і АО (81 особа), група 2 – пацієнти з хворобою Грейвса без АО (50 осіб).

При аналізі стану АО по NOSPECS 2-б клас змін спостерігався у 32 хворих, 3-а та 3-б класи – у 30 хворих, та 4-а клас – у 19 хворих.

В групі пацієнтів без АО 5 пацієнток мали 1-а та 1-б класи змін (по NOSPECS), однак через те, що такі зміни не розцінюються як прояв АО, а є результатом стимулюючої дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему, ці хворі не були включені до групи пацієнтів з АО.

Результати та їх обговорення

В ході дослідження було встановлено, що всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу, оскільки перебували на антитиреоїдній терапії (мерказоліл, тирозол) або були прооперовані (виконана тиреоїдектомія) та приймали замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів. Так, рівень ТТГ становив $1,33 \pm 0,35$ мОд/л в першій групі хворих і $0,5 \pm 0,2$ мОд/л в другій групі ($p > 0,05$).

Оцінюючи результати визначення АТ рТТГ в обох групах, слід зазначити, що спостерігалось очікуване підвищення цього показника в обох групах

в порівнянні з нормальними значеннями. Такі зміни є патогенетичними для даного захворювання, в основі якого лежить синтез антитіл (АТ рТТГ) та їх зв'язування з рецептором ТТГ на мембрані тироцита і подальший розвиток процесів активації, в результаті яких збільшується захоплення йоду, синтез тиреопероксидази та тиреоглобуліну з розвитком гіперфункції ЩЗ. Так, в першій групі спостерігались індивідуальні коливання АТ рТТГ від 0,8 до 21 Од/л. Середній рівень становив $14,05 \pm 2,7$ Од/л, а в другій групі рівень АТ рТТГ коливався від 1,8 до 14, 3 Од/л, середній рівень – $31 \pm 2,22$ Од/л. Різниця цього показника між групами не була вірогідною ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту 25(ОН)D продемонструвало зниження його рівня в обох групах ($42,98 \pm 2,82$ нмоль/л в 1 групі проти $58,12 \pm 4,2$ нмоль/л в 2 групі; $p < 0,02$). Виявлено, що у хворих з ХГ та АО рівень 25(ОН)D був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів з ХГ без офтальмопатії. Рівень 25(ОН)D у пацієнтів з АО відповідав стану дефіциту, а у пацієнтів без АО – субоптимальному статусу 25(ОН)D (недостатність).

Цікаво, що рівень ПТГ в обох групах не відрізнявся, не дивлячись на вірогідну різницю у забезпеченні 25(ОН)D. Так, середній рівень ПТГ в першій групі становив $65,85 \pm 4,79$ пг/мл, в другій групі – $49,73 \pm 11,4$ пг/мл ($p > 0,05$). Варто зазначити, що рівень ПТГ в першій групі знаходився на верхній межі норми, що вказує на тенденцію до компенсаторного зростання функції прищитоподібних залоз у відповідь на дефіцит 25(ОН)D у хворих з ХГ і АО.

Всі вищенаведені показники представлені в табл. 1.

Надалі проведено аналіз можливих кореляційних зв'язків між показниками за параметричним методом Пірсона (табл. 2).

Як видно з представленої таблиці, встановлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТ рТТГ з

Таблиця 1. Порівняння досліджуваних показників у пацієнтів з хворобою Грейвса та АО (1 група) та ХГ без АО (2 група)

Групи	ТТГ, мОд/л	АТ рТТГ, Од/л	25(ОН)D, нмоль/л	ПТГ, пг/мл
1 група	$1,33 \pm 0,35$	$14,05 \pm 2,7$	$42,98 \pm 2,82$	$65,85 \pm 4,79$
2 група	$0,5 \pm 0,2$	$31 \pm 2,22$	$58,12 \pm 4,2$	$49,73 \pm 11,4$
p	0,089	0,437	0,004	0,192

Таблиця 2. Кореляція досліджуваних показників за критерієм Пірсона (параметричним)

	АТ рТТГ	ТТГ	25(ОН)D
АТ рТТГ	1,00	-0,32	-0,53
ТТГ	-0,32	1,00	0,09
25(ОН)D	-0,53	0,09	1,00

Примітка: $r = -0,53$; $P < 0,05$.

рівнем 25(OH)D в основній групі хворих – з меншим рівнем 25(OH)D корелюють більш високі значення АТ рТТГ. Отримані нами дані збігаються з результатами інших дослідників стосовно кореляції високих рівнів антитиреоїдних антитіл з недостатністю/дефіцитом вітаміну D при АЗЩЗ. На противагу дослідженню Planck T. et al (2017), ми встановили не тільки недостатність 25(OH)D в групі пацієнтів з ХГ та АО в порівнянні з пацієнтами без АО, але і виявили вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між АТ рТТГ та 25(OH)D, що вказує на роль останнього у аутоімунних процесах при АО.

Висновки

1. У хворих з хворобою Грейвса не спостерігається вірогідної різниці між рівнями АТ рТТГ в залежності від наявності АО ($14,05 \pm 2,7$ Од/л в першій групі проти $31 \pm 2,22$ Од/л в другій групі; $p > 0,05$).

2. Встановлено, що недостатність 25-гідроксिवітаміну D має місце у всіх пацієнтів з хворобою Грейвса ($47,63 \pm 2,48$ нмоль/л), а у пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів без АО ($42,98 \pm 2,82$ проти $58,12 \pm 4,2$ нмоль/л; $p < 0,05$).

3. Встановлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТ рТТГ з рівнем 25(OH)D в загальній групі хворих з АО ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Література

1. Лікування глюкокортикоїдами аутоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб / В. А. Олійник, Г. М. Терехова, Ю. В. Булдигіна [та ін.] // *Ендокринологія*. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 108–114.
2. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy / L. Bartalena, L. Baldeschi, K. Boboridis [et al.] // *Eur. Thyroid. J.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 9–26.
3. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism / G. J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 167–186.
4. **Smith T. J.** Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy / T. J. Smith, J. Janssen // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 236–267.
5. **Kim D.** The role of vitamin D in thyroid diseases / D. Kim // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 1949.
6. Environmental issues in thyroid diseases / S. M. Ferrari, P. Fallahi, A. Antonelli, S. Benvenega // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8. – P. 50.
7. Sunshine vitamin and thyroid / I. C. Nettore, L. Albano, P. Ungaro [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 3.
8. **Sassi F.** Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator / F. Sassi, C. Tamone, P. D'Amelio // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. E1656.
9. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? / F. D'Aurizio, D. Villalta, P. Metus [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 363–369.
10. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? / G. Muscogiuri, G. Tirabassi, G. Bizzaro [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 69, № 3. – P. 291–296.
11. Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance / D. Wu, E. D. Lewis, M. Pae, S. N. Meydani // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 3160.
12. **Umar M.** Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies / M. Umar, K. S. Sastry, A. I. Chouchane // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. E1618.
13. Фармакологія вітаміну D / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. В. Бережний [та ін.] // *Современная педиатрия*. – 2017. – Т. 2, № 82. – С. 28–36.
14. **Vondra K.** Vitamin D and thyroid diseases / K. Vondra, L. Stárka, R. Hampl // *Physiol. Res.* – 2015. – Vol. 64, Suppl. 2. – P. 95–100.
15. Merrill S. J. Thyroid autoimmunity: an interplay of factors / S. J. Merrill, S. B. Minucci // *Vitam. Horm.* – 2018. – Vol. 106. – P. 129–145.
16. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with dry eye syndrome / S. Y. Yoon, S. H. Bae, Y. J. Shin [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147847.
17. Lower serum vitamin D level was associated with risk of dry eye syndrome / Y. F. Meng, J. Lu, Q. Xing [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 2211–2216.
18. Correlation of vitamin D levels with tear film stability and secretion in patients with dry eye syndrome / K. W. Jin, J. W. Ro, Y. J. Shin, J. Y. Hyon [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95, № 3. – P. 230–235.
19. Are serum vitamin D levels associated with dry eye disease? Results from the Study Group for Environmental Eye Disease / D. H. Jeon, H. Yeom, J. Yang [et al.] // *J. Prev. Med. Public Health*. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 369–376.
20. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and dry eye syndrome: differential effects of vitamin D on ocular diseases / D. Jee, S. Kang, Ch. Yuan [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0149294.
21. **Selter J. H.** The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome / J. H. Selter, A. I. Gire, S. Sikder // *Clin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9. – P. 57–62.
22. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease / J. Wang, S. Lv, G. Chen [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 2485–2498.
23. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept / B. Altieri, G. Muscogiuri, L. Barrea [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 335–346.
24. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial / S. Chaudhary, D. Dutta, M. Kumar [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 391–398.
25. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity / Y. Simsek, I. Cakir, M. Yetmis [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 85.
26. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial / R. Chahardoli, A. A. Saboor-Yaraghi, A. Amouzegar [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2019. – Vol. 51, № 5. – P. 296–301.

27. **Krysiak R.** Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopień // *Pharmacol. Rep.* – 2019. – Vol. 71, № 2. – P. 367–373.
28. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases / Sh. Kivity, N. Agmon-Levin, M. Zisappl [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 243–247.
29. **Zhang H.** Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease / H. Zhang, L. Liang, Z. Xie // *Endocr. Pract.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 258–263.
30. 25-hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly / G. Muscogiuri, D. Mari, S. Prolo [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2016. – Vol. 13, № 9. – P. E850.
31. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease / T. Yasuda, Y. Okamoto, N. Hamada [et al.] // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 42, № 3. – P. 739–741.
32. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update / M.-Y. Xu, B. Cao, J. Yin [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 3813–3827.
33. **Planck T.** Vitamin D in Graves Disease: Levels, Correlation with Laboratory and Clinical Parameters, and Genetics / Planck T., Shahida B., Malm J. // *Eu Thyroid J.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 27–33.
34. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease / T. Yasuda, Y. Okamoto, N. Hamada [et al.] // *Endocrine.* – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 230–232.
35. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases / J. Ma, D. Wu, C. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 39. – P. e1639.
36. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease – a cross-sectional observational study / S. Mangaraj, A. K. Choudhury, B. M. Swain [et al.] // *Indian J. Endocr. Metab.* – 2019. – Vol. 23. – P. 35–39.
37. 25-hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient / W. Ke, T. Sun, Y. Zhang [et al.] // *Endocr. J.* – 2017. – Vol. 64, № 6. – P. 581–587.
38. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Fludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64, №4. – P. 319–327.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 17.10.2019

Ассоциация витамина D с аутоиммунной офтальмопатией при болезни Грейвса

Булдыгина Ю. В., Терехова Г. М., Страфун Л. С., Федько Т. В., Клочкова В. М., Савосько И. И., Лысова З. Г.

КГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»; Киев (Украина)

Актуальность. В научной литературе последних лет активно обсуждается вопрос о роли витамина D в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Многие исследования демонстрируют ассоциации низкого уровня витамина D и аутоиммунного тиреоидита как без, так и с его корреляцией с уровнем антитиреоидных антител, гормонами щитовидной железы (ЩЖ), тяжестью заболевания и объемом ЩЖ у взрослых и детей. Аналогичных исследований при болезни Грейвса (ХГ) немного, а при аутоиммунной офтальмопатии (АО), ассоциированной с ХГ, – только одно. Учитывая факт, что болезнь Грейвса, осложненная АО, является классическим аутоиммунным заболеванием, большой интерес представляет изучение роли витамина D в его патогенезе.

Цель. Изучение содержания витамина D у пациентов с БГ, осложненной аутоиммунной офтальмопатией, и определение корреляционных связей этого показателя с антитиреоидными антителами (АТ рТТГ).

Материал и методы. Проведено исследование содержания в крови 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к

рецептору ТТГ (АТ рТТГ), паратиреоидного гормона (ПТГ) в 131 пациента ХГ.

В зависимости от наличия АО, больные были разделены на две группы: 1-я группа – 81 пациент с ХГ и АО; 2-я группа – 50 пациентов с ХГ без АО. При анализе состояния АО по NOSPECS 2-б класс изменений наблюдался у 32 больных, 3-а и 3-б класс – у 30 больных, и 4-а класс – у 19 больных. Статистический анализ полученных результатов проводили по методу вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента. Средние значения представлены как $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционные связи между показателями оценивали с помощью параметрического метода Пирсона.

Результаты. В ходе исследования установлено, что все пациенты находились в состоянии эутиреоза: уровень ТТГ составил $1,33 \pm 0,35$ мЕд/л в 1-й группе больных и $0,5 \pm 0,2$ мЕд/л во 2-й группе ($P > 0,05$).

Оценивая результаты определения АТ рТТГ следует отметить, что наблюдалось ожидаемое повышение этого показателя в обеих группах по сравнению с нормальными значениями, поскольку такие изменения яв-

ляются патогенетическими для данного заболевания. Так, в 1-й группе наблюдались индивидуальные колебания этого показателя от 0,8 до 21 Ед/л. Средний уровень составлял $14,05 \pm 2,7$ Ед/л, а во 2-й группе уровень АД рТТГ колебался от 1,8 до 14,3 Ед/л, средний уровень - $31 \pm 2,22$ Ед/л. Достоверной разницы этого показателя между группами не наблюдалось ($p > 0,05$). Исследование содержания 25 (ОН) D продемонстрировало снижение его уровня в обеих группах ($42,98 \pm 2,82$ нмоль/л в 1-й группе против $58,12 \pm 4,2$ нмоль/л во 2-й группе $p < 0,02$). Выявлено, что у больных с ХГ и АО уровень 25 (ОН) D был достоверно ниже, чем у пациентов с ХБ без офтальмопатии. Уровень 25 (ОН) D у пациентов с АО соответствовал дефициту, а у пациентов без АО – субоптимальному статусу 25 (ОН) D (недостаточности).

Уровень ПТГ в обеих группах не отличался, несмотря на разницу в обеспечении 25 (ОН) D между группа-

ми. Так, средний уровень ПТГ в 1-й группе составил $65,85 \pm 4,79$ пг/мл, во второй группе - $49,73 \pm 11,4$ пг/мл ($p > 0,05$).

Выявлена достоверная обратная линейная связь между показателем АД рТТГ и уровнем 25 (ОН) D среди общего количества больных.

Выводы. 1. У пациентов с болезнью Грейвса не наблюдается достоверной разницы между уровнями АД рТТГ в зависимости от наличия АО ($14,05 \pm 2,7$ Ед/л в 1-й группе против $31 \pm 2,22$ Ед/л во 2-й группе; $p > 0,05$).

2. Установлено, что недостаточность 25-гидроксивитамина D имеет место у всех пациентов с болезнью Грейвса ($47,63 \pm 2,48$ нмоль/л), а у пациентов с АО его уровень достоверно ниже, чем у пациентов без АО ($42,98 \pm 2,82$ против $58,12 \pm 4,2$ нмоль/л; $p < 0,05$).

3. Установлена достоверная обратная линейная связь показателя АД рТТГ и уровнем 25 (ОН) D в общей группе больных ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: аутоиммунная офтальмопатия, болезнь Грейвса, витамин D