

Sheremet M. I., Shidlovsky V. O., Sidorchuk L. P. Prevention of complications in remote period after operational treatment of patients with nodular goiter on background autoimmune thyroiditis. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):1270-1284. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1182684>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5300>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.07.2017. Revised: 02.07.2017. Accepted: 31.07.2017.

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN REMOTE PERIOD AFTER OPERATIONAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NODULAR GOITER ON BACKGROUND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

M. I. Sheremet, *V. O. Shidlovsky, L. P. Sidorchuk

Department of Higher Education of Ukraine "Bukovina State Medical University", Chernivtsi

*** Department of Higher Education of Ukraine "Ternopil State Medical University", Ternopil**

Abstract

This article presents results of apoptosis detection among blood lymphocytes from the patients with autoimmune thyroiditis (AIT) at euthyroid and hypothyroid conditions. Contents of CD95+, annexin V-presenting (apoptotic) cells and TNF- α in blood were analyzed. It was shown, that altered regulation of programmed lymphocyte death in autoimmune thyroid disorders is demonstrated by increased content of TNF- α , INF- γ and CD95+ lymphocytes, being accompanied by decreased numbers of apoptotic cells in blood. After the complex treatment, positive dynamics of the disturbed parameters of the immune status was noted, first of all, the normalization of the disturbed balance of the subpopulation of apoptotic T-lymphocytes and antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase, decrease in the content of cytokines, and returning to the limit of normal values of thyroid hormones levels. The application of the proposed therapeutic tactics and the diagnostic and treatment complex allowed to reduce the probability of progression of autoimmune and oxidative processes in the thyroid residue (by 79.3%), to exclude the probability of the development of relapses of the nodal goiter on the background of autoimmune thyroiditis.

Keywords: autoimmune thyroiditis, apoptosis, aneksin V+ test, CD95, TNF- α , INF- γ , complex treatment.

ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ НА ФОНІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

М. І. Шеремет, * В. О. Шідловський, Л. П. Сидорчук

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет, Чернівці

***ВДНЗ України «Тернопільський державний медичний університет, Тернопіль**

Резюме

У статті наведено результати комплексного лікування хворих на вузлові форми зоба на фоні автоімунного тиреоїдиту шляхом цілеспрямованого впливу на активність процесів пероксидного окиснення та рівень апоптотичних процесів. Показано, що порушення програмованої загибелі лімфоцитів при автоімунному тиреоїдиті проявляється збільшенням вмісту фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), гама-інтерферону- γ (INF- γ) і CD95 + лімфоцитів на фоні зниження числа апоптотичних клітин. Після проведеного комплексного лікування відзначена позитивна динаміка порушених показників імунного статусу, насамперед нормалізація порушеного балансу субпопуляції апоптотичних Т-лімфоцитів та антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, зниженням вмісту цитокінів та поверненням в межі нормальних значень рівнів гормонів щитоподібної залози. Застосування запропонованої лікувальної тактики та діагностично-лікувального комплексу дозволило знизити імовірність прогресування автоімунних та оксидантних процесів в тиреоїдному залишку (на 79,3%), виключити імовірність розвитку рецидивів вузлового зоба на фоні автоімунного тиреоїдиту.

Ключові слова: вузловий зоб на фоні автоімунного тиреоїдиту, апоптоз, CD95, анексін V+, ФНП- α , INF- γ , IL - 1 β , комплексне лікування.

Вступ

Поширеність аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) в Україні за останні 10 років зростає на 68 %. АІТ є найчастішою причиною гіпотиреозу (70– 80 % випадків) [1].

Основне місце в структурі захворювань ендокринної системи належить патології щитоподібної залози (ЩЗ). В Україні цей показник досяг 46,67% станом на 01.01.2016 р [1]. Це зумовлено з одного боку погіршенням екологічної ситуації в країні, зростанням стресових

ситуацій соціогенної природи, а з іншого поліпшенням діагностики даного захворювання [3, 6, 16]. Незважаючи на те, що вивченню тиреопатій постійно приділяється належна увага провідними тироїдологами світу, ця проблема залишається досить актуальною і потребує подальшого дослідження.

Однією з причин цього є те, що до цього часу багато аспектів патогенезу вузлоутворення і, особливо, розвитку післяопераційних ускладнень вивчені недостатньо повно.

За даними літератури, найбільш раннім етапом в патогенезі АІТ є окиснення ліпідів та білків клітинних мембран, що відбувається під впливом надлишкової продукції активних форм кисню. В результаті відбувається посилення деструктивних процесів, що можуть бути патогенетичним фактором захворювання [4, 11, 12, 15]. Активація процесів пероксидного окиснення (ПО) залежно від місця генерації, розповсюдження, типу вільних радикалів, тривалості й сили їхньої дії, а також від редокс-статусу клітини можуть мати різні ефекти на сигнальні каскади клітини, транскрипційні фактори, окремі білки-ферменти. Це призводить до виживання клітин, їхньої проліферації чи загибелі шляхом апоптозу [16, 17].

Насамперед це стосується вузлових форм зоба та пухлин, вузлового зобу на фоні автоімунного тиреоїдиту (ВЗАІТ) [1-3]. З збільшенням кількості пролікованих хірургічним методом хворих зростає і кількість випадків післяопераційного гіпотиреозу [4]. Застосування синтетичних тиреоїдних гормонів хоча й вирішує проблему компенсації функції щитоподібної залози, але досягає цього не завжди [5]. Головним недоліком замісної терапії гіпотиреозу штучними гормонами є відсутність зворотного зв'язку в системі гормональної регуляції, що може бути досягнуте лише функціонуючою тиреоїдною паренхімою [6-8].

Розвиток післяопераційного гіпотиреозу давно є в центрі уваги дослідників. Більшість з них акцентують увагу на автоімунних процесах в паренхімі залози та об'ємі залишеної паренхіми [9-11]. Інші патогенетичні чинники гіпофункції щитоподібної залози при резекційних операціях залишаються маловідомими, так само, як і механізми вузлоутворення [12-14].

У зв'язку з цим актуальність вивчення патогенетичних процесів при ВЗАІТ шляхом дослідження активності процесів пероксидного окиснення та апоптотичних процесів при даній патології не викликає сумнівів. Це допоможе розкрити особливості патогенезу автоімунного тиреоїдиту і розробити патогенетично обґрунтовані підходи до оптимізації терапії цього захворювання.

Мета дослідження

Дослідити деякі ланки патогенезу розвитку вузлового зобу на тлі автоімунного

тиреоїдиту шляхом вивчення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків, апоптозу лімфоцитів периферійної крові та рівня про- та протизапальних цитокінів до- та у віддаленому періоді після оперативного втручання таких пацієнтів та розробити ефективні методи профілактики післяопераційних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Упродовж 2013 по 2017 рр., на базі Чернівецької обласної клінічної лікарні, обстежили 80 жінок з вузловим зобом на фоні автоімунного тиреоїдиту (ВЗАІТ). Контрольна і основна групи були порівнянні за віком (відповідно $34,2 \pm 10,33$ і $38,0 \pm 10,62$ року, $p = 0,12$), антропометричними даними (індекс маси тіла - ІМТ відповідно $23,5 \pm 2,71$ і $24,3 \pm 4,88$ кг / м², $p = 0,43$) та рівню вільного Т3 ($4,4 \pm 0,91$ і $4,4 \pm 0,93$ нг / л, $p = 0,93$), але розрізнялися за рівнем вільного Т4 ($16,6 \pm 2,02$ і $12,9 \pm 3,42$ мкмоль / л, $p < 0,0001$), ТТГ ($1,9 \pm 0,76$ і $4,9 \pm 3,51$ мед / л, $p < 0,0001$) і АТ-ТПО ($11,9 \pm 13,92$ і $255,7 \pm 340,58$ МОд / л, $p = 0,0009$). В цілому відмінності між групами були закономірні і підтверджували автоімунне ураження і тенденцію до зниження функції на фоні АІТ. Діагноз підтверджений морфологічно після хірургічного лікування.

Контрольна (І) група хворих в післяопераційному періоді отримували лише знеболюючі препарати. Дослідна (ІІ) група хворих, крім цього лікування, за добу до операції та щоденно після неї (на протязі 4-5 діб) внутрішньовенно отримувала по 300 Од берлітіону, а після виписки - Берлітійон® ОРАЛЬ по 1 таб. (300ОД) на добу протягом 1 місяця. Це препарат з цілеспрямованою антиоксидантною дією.

При проведенні комплексної терапії до стандартною схемою додавалися ін'єкції препарату «Лімфоміозот» внутрішньом'язево по 1 ампулі - 1,1 мл до операції та з першого дня терапії через день до № 5, далі 1 раз в 3-4 дня до № 5. Надалі рекомендовано проведення повторних курсів по 1 ампулі внутрішньом'язево 1 раз в 3-4 дня № 5 -10 1 раз в 2-3 місяць. Це препарат, який, за даними літератури покращує процеси дренажу міжклітинної простору, лімфовідток і мікроциркуляції, нормалізує імунологічний захист організму, відновлює роботу імуно-ендокринної системи організму [10].

Хворі обох груп не відрізнялись за об'ємом оперативного втручання та методом інтраопераційного знеболення. Слід відмітити, що хворі обох груп до операції отримували замісну терапію L-тироксином (з розрахунку 1,6 мкг/кг/добу). 7 пацієнток дослідної групи були фертильного віку.

Матеріалом для дослідження слугувала периферійна кров, забрана з ліктьової вени вранці натщесерце в кількості 5 мл.

До операції та на 1, 3 та 5 добу після неї у всіх хворих оцінювали активність

пероксидного окиснення та стан антиоксидантних систем шляхом визначення в сироватці крові ступеня окислювальної модифікації білків (ОМБ), активність церулоплазміну (ЦП); в еритроцитах – вміст малонового альдегіду (МА), активність глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ) за загальноприйнятими методиками.

Виділення лімфоцитів здійснювали методом центрифугування на градієнті щільності фікол-урографіну 1,077г / см³. Визначення вмісту лімфоцитів, що несуть маркер апоптозу - CD95 + рецептор, проводилося в екстракорпоральних умовах з використанням моноклональних антитіл CD95 (Caltag, Австрія) в лімфоцитотоксичному тесті. Рівень апоптозу в популяції лімфоцитів периферійної крові визначали шляхом встановлення експресії на зовнішньому шарі плазматичної мембрани молекул фосфатидилсерину методом флуоресцентної мікроскопії з використанням FITC-міченого аннексину V⁺ за допомогою набору Аннексін V⁺ FITC («Beckman Coulter», Франція).

Визначення вмісту в плазмі крові ФНП- α , INF- γ та ІЛ-1 β встановлювали за допомогою стандартних діагностичних наборів фірми “Medgenix” (Бельгія) згідно технології, рекомендованої виробником.

Вивчали ці ж показники у крові та плазмі 30 практично здорових донорів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою Statgraphics (2010) з вираховуванням критерію Стюдента. Відмінності вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження

В проведеної нами роботи показано, що допустимо поєднання традиційних схем терапії із застосуванням комплексних препаратів, що мають антиоксидантну та лімфодренажну активність.

Встановлено, що у хворих на ВЗАІТ має місце значна активація процесів пероксидного окиснення – рівень МА в еритроцитах у хворих І групи був вірогідно вищий (на 23,3%) ніж у донорів. Відмічено також зростання (на 21,8%) у них активності ОМБ.

У хворих дослідної групи, після одноразового введення берлітіону та лімфоміозоту, рівень МА був вище лише на 11,4%, а ОМБ – на 14,3% (рис.1).

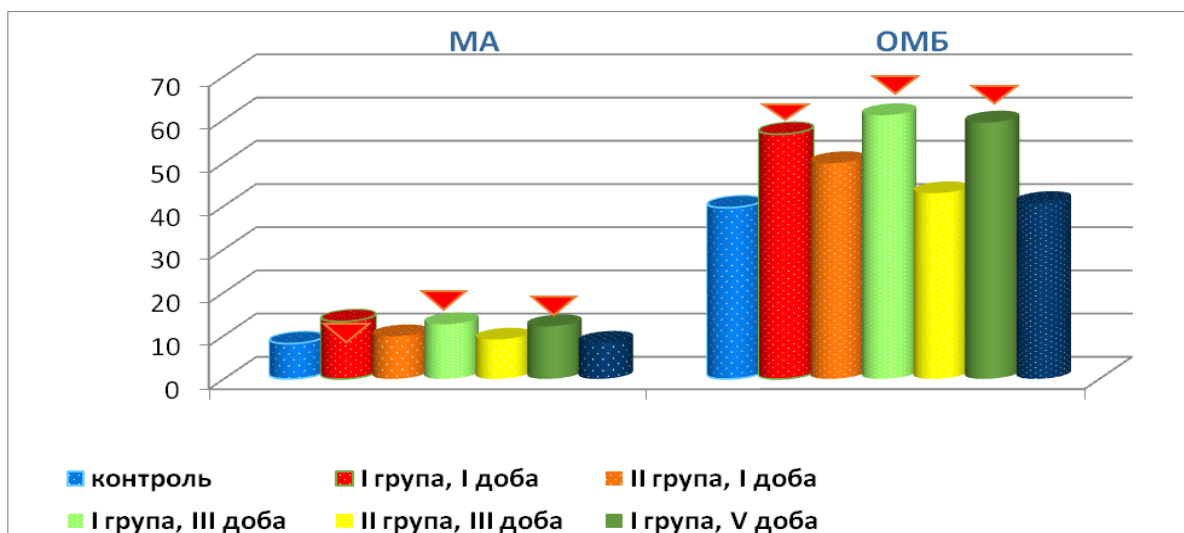


Рисунок 1

Виявлено, що у хворих на ВЗАІТ активність ферментів антиоксидантного захисту вірогідно знижувалася: активність ЦП – на 11,2%, ГП - на 3,6% та КТ – на 8,2%. Одноразове введення берлітіону та лімфоміозоту призводило до високовірогідного (на 11,5%) зростання активності ЦП. Активність КТ при цьому зменшувалась на 8,9%, а ГП – майже не змінювалась (рис.2).

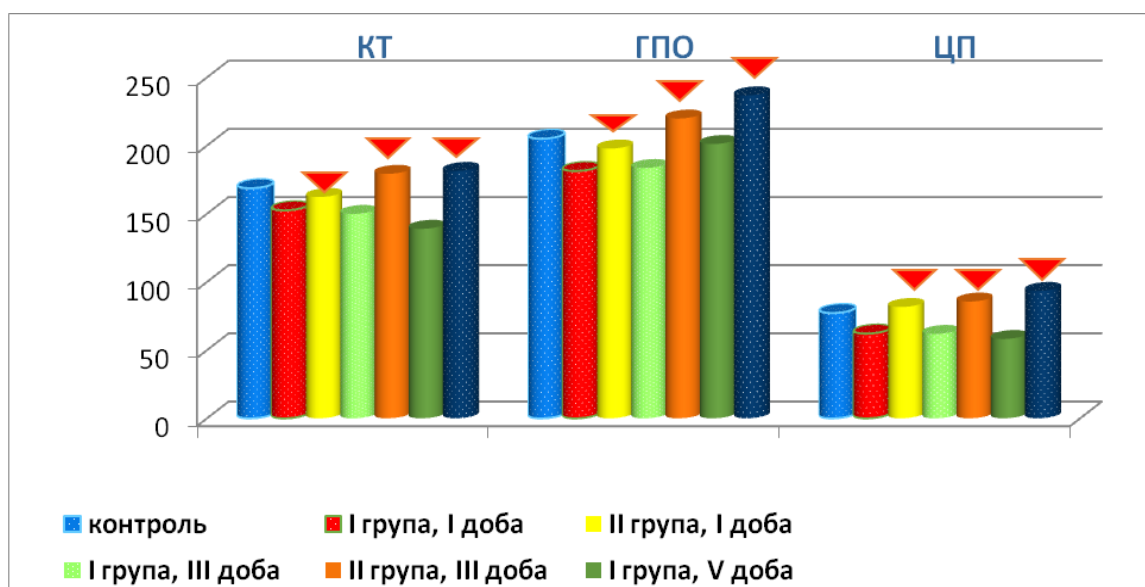


Рисунок 2

На I-у добу після операції у хворих контрольної групи спостерігалось зростання рівня МА на 37,3% і ОМБ - на 29,7%, а у хворих дослідної групи мало місце зниження рівня цього показника на 35,2%, а ОМБ майже не змінювалась. На 3 добу після операції у хворих контрольної групи спостерігалось вірогідне зростання рівня МА і ОМБ (відповідно на 31,1%)

та на 42,3%), а у хворих дослідної групи ці показники майже не змінювались у порівнянні з 1-ю добою. На 5-у добу після операції у крові хворих контрольної групи активність процесів пероксидного окиснення залишалась вищою від таких до операції, а у хворих дослідної групи ці показники були значно нижчими (рис.1).

Встановлено, що активність ЦП у плазмі крові хворих контрольної групи прогресивно знижувалась з I до V добу післяопераційного періоду – з $77,2 \pm 5,61$ до $59,32 \pm 4,42$ о.о.г./г. білку, а у хворих дослідної групи вірогідно зростала – з $77,2 \pm 5,61$ до $97,31 \pm 4,42$ о.о.г./г. білку ($p < 0,001$). Така ж закономірність характерна для активності КТ. Активність ГП у хворих обох груп суттєво знижувалась до 3-ї доби після операції і зростала на 5-у добу, причому більш виражено – у хворих дослідної групи (рис.2).

В ході проведеного дослідження у хворих на ВЗАІТ виявлено достовірне збільшення середнього вмісту CD95 + лімфоцитів у периферійній крові відносно аналогічного параметра у здорових донорів (рис. 3).

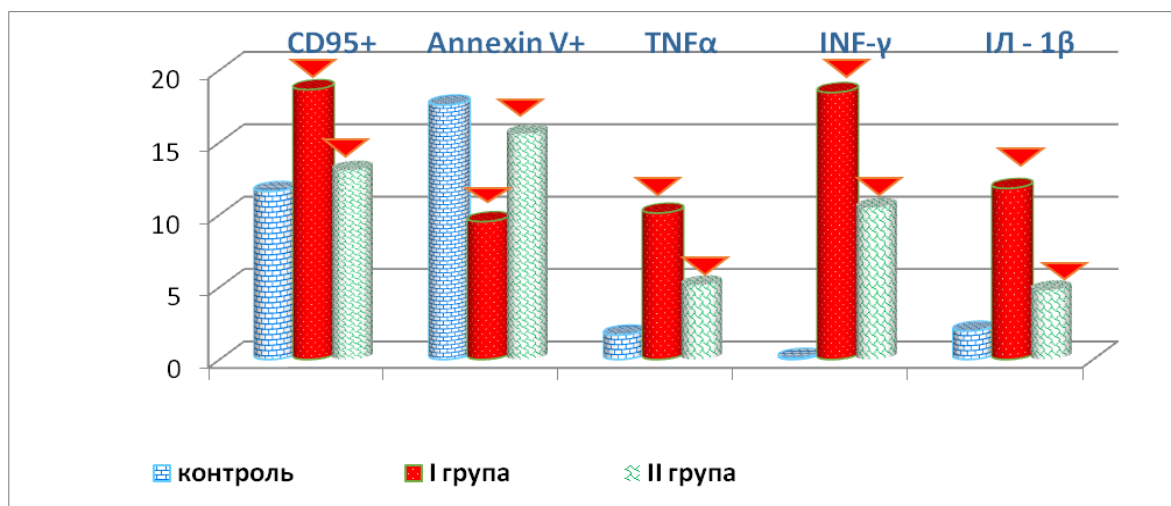


Рисунок 3

Середнє значення апоптотичної активності лімфоцитів (кількість аннексін V-презентуючих клітин) у хворих I-ої групи, навпаки, було істотно нижче норми (рис. 3). Поряд з цим, у цих пацієнтів виявляли підвищення рівня TNF-α та ІЛ - 1β в сироватці крові порівняно з контролем.

Після проведення комплексної терапії у пацієнтів на ВЗАІТ мала місце вірогідне зниження рівня цитокінів - концентрація TNF-α, INF-γ та ІЛ - 1β в сироватці крові пацієнтів II-ої групи зменшилась майже у 2 рази. Поряд з цим, кількість аннексін V-презентуючих клітин лімфоцитів та середній вміст CD95 + лімфоцитів наближались до контрольних показників.

При ультразвуковому дослідженні вже через 1 міс. у пацієнтів обох груп відзначається достовірне зниження загального об'єму ЩЗ. Проте стандартна терапія привела до зниження загального обсягу ЩЗ на 17% при ВЗАІТ у пацієнтів І-ої групи, зберігаючи ці показники вище верхньої межі вікової норми (на 55% і на 81% відповідно), що відповідає зобу ІІ ступеня з яскравими скаргами на дискомфортні відчуття в ділянці шиї, то комплексна терапія достовірно знизилася показники об'єму ЩЗ на 34,4%, що, звичайно ж перевищує показники в І-й групі, при цьому супроводжується значним клінічним поліпшенням і зниженням інтенсивності скарг на почуття дискомфорту в ділянці шиї. Продовження стандартної терапії протягом 3-х місяців достовірно знизило обсяги ЩЗ на 28 7% у пацієнтів на ВЗАІТ, що відповідає загальноприйнятим даним. Комплексна терапія в ті ж терміни достовірно знизилася об'єм ЩЗ на 42% і наблизила середні показники до верхньої межі вікової норми (перевищуючи їх лише на 16%).

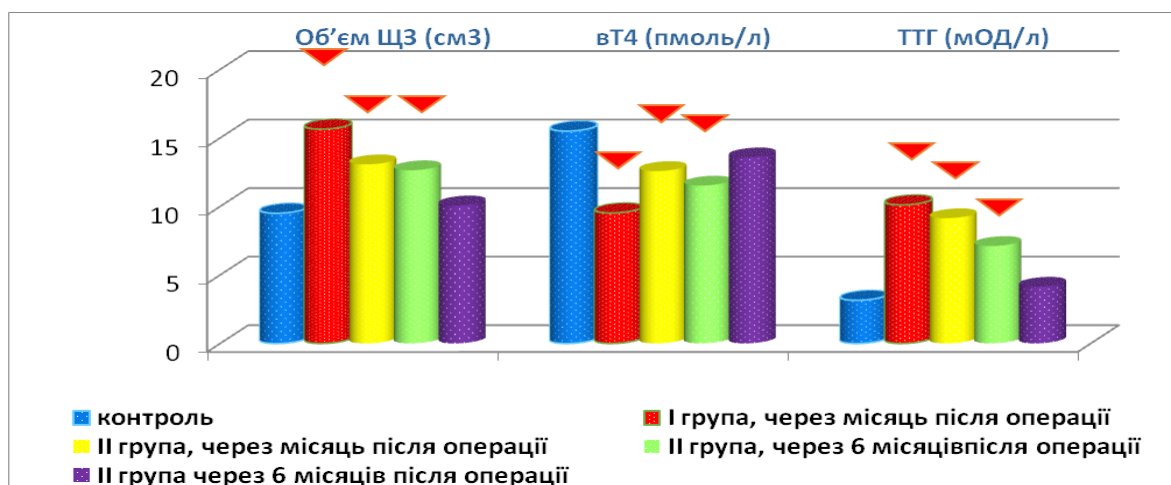


Рисунок 4

Стандартна терапія протягом 6 місяців призвела до достовірного зниження об'єму ЩЗ на 34% у пацієнтів ІІ-ої групи, що перевищує дані в І-й групі на 22% і розцінюється як зоб ІІ-А ступеня. Через 6 місяців комплексної терапії середні показники об'єму ЩЗ достовірно зменшилися на 46% в порівнянні з вихідними у пацієнтів ІІ-ої групи, що знаходиться в межах значень вікової норми і практично відповідав даним у групі контролю (рис. 4).

Стандартна терапія у пацієнтів на ВЗАІТ протягом 6 міс. привела до достовірного підвищення рівня вТ4 (вільний Т4) на 20%, що відповідає нижній межі вікової норми і нижче даних в ІІ-й групі на 31 5%. В ці ж самі терміни відзначено достовірне підвищення рівня вТ4 на 66,7%, перевищення цих показників даних в ІІ-й групі на 42% і, практично, відповідність еутиреоїдному стану.

На тлі стандартної терапії у пацієнтів І-ої групи через 3 міс відзначено достовірне

зниження рівня ТТГ на 51,2%, але абсолютні значення перевищує середню популяційної норми в 3,3 рази відповідно, що вище верхньої межі вікової норми і, з огляду на кореляцію з даними вТ4 у цих пацієнтів, в клінічних проявах зберігає скарги, характерні для перебігу клінічного гіпотиреозу.

На фоні комплексної терапії через 3 міс спостерігається достовірне зниження рівня ТТГ на 65,8% у пацієнтів II-ої, що знаходиться в межах вікових норм і, хоча і, перевищує дані в контрольній групі на 0,85 одиниці, все ж відповідає еутиреоїдним значенням.

Через 6 міс після лікування, рівень ТТГ знизився у пацієнтів обох груп і клінічно відповідав еутиреоїдному стану, але якщо на тлі стандартної терапії вони все ж перевищували дані в II-й групі на 0,94 одиниці, то на фоні комплексної терапії дані ТТГ і у пацієнтів II-ої практично абсолютно відповідали показникам в групі контролю.

Така ж динаміка характерна й для показників АТПО та АТТГ (рис. 5).

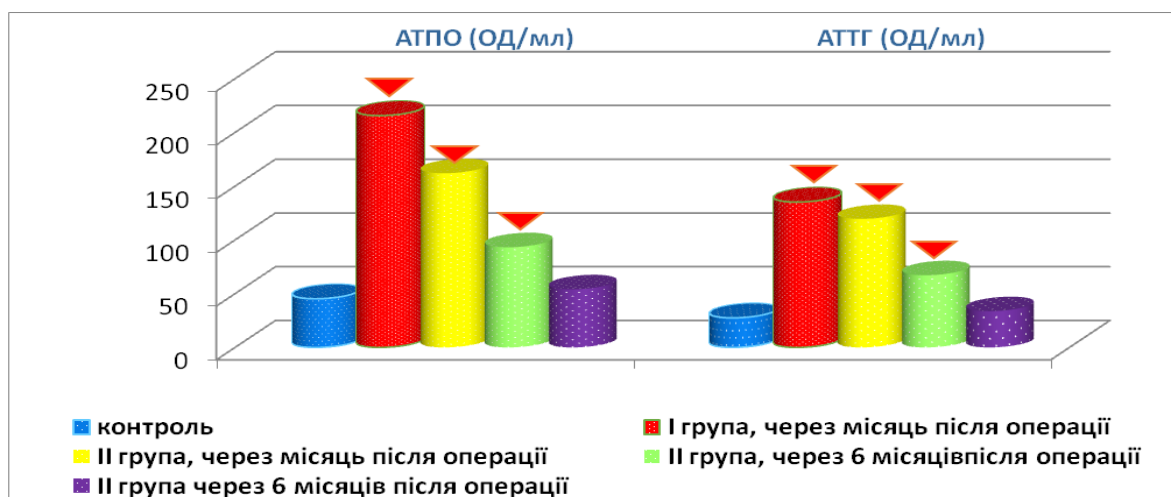


Рисунок 5

Через 2-3 роки після оперативного втручання рівень ТТГ практично не відрізнявся від такого у донорів, а у п'яти жінок фертильного віку вагітність та пологи пройшли без ускладнень.

Обговорення результатів дослідження

CD95 (Fas/ APO-1 або FasR) експресується в найрізноманітніших тканинах і клітинах, включаючи лімфоцити. Підвищення числа лімфоцитів, презентуючих CD95 є закономірним проявом активації імунної системи, що характерно для імуно-запального процесу. FasR, який, безумовно, є основним апоптогенним рецептором, необхідний як для реалізації програми рецепторного апоптозу, так і для мітозу клітин [1, 2, 11]. Крім того, підвищена експресія FasR клітинами робить їх доступними для цитотоксичних CD8 + лімфоцитів, що експресуються в

умовах активації FasL. Встановлено, що саме Fas опосередкований шлях індукції апоптозу відіграє ключову роль у запобіганні розвитку автоімунної агресії за допомогою знешкодження налаштованих «проти свого» (автореактивних) Т-лімфоцитів і запобіганню надмірного їх накопичення в організмі [10,11].

За результатами проведеного дослідження, збільшення рівня експресії CD95 на лімфоцитах, виявлене у хворих на АІТ із еутиреозом, було менш вираженим, ніж при гіпотиреозі. Ймовірно, це обумовлено тим, що при еутиреоїдному стані щитоподібної залози активація імунної системи відбувається в меншій мірі та компенсується захисними механізмами.

Однак, наявність на поверхні Fas-рецептора зовсім не означає обов'язкової реалізації клітиною закладеної програми загибелі. Для цього необхідно зв'язування рецептора зі специфічним лігандом, в якості якого можуть виступати FasL лімфоцитів з кілерною активністю, а також деякі цитокіни та антигени. Зв'язуючись зі своїм рецептором, CD95L (або інший подібний цитокін, антиген) запускає ланцюг передачі сигналу, що призводить до апоптозу [2, 9, 10, 11].

Ймовірно, саме через зрив зазначеного механізму, незважаючи на кількісне збільшення вмісту CD95 + лімфоцитів, при АІТ нами не було виявлено посилення апоптоза лімфоцитів. Навпаки, у хворих на АІТ при проведенні аннексінового тесту було зареєстровано достовірне зниження вмісту аннексін V-презентуючих (апоптотичних) лімфоцитів, що свідчить про порушення реалізації їх рецептор-залежного апоптоза. Допустимою причиною цьому могла бути посилена продукція розчинної форми Fas-рецептора (sFas), здатної накопичуватися в мікрооточенні лімфоцитів і конкурувати з мембрано - локалізованим рецептором у зв'язуванні ліганди. Існує точка зору, що sFas пригнічує рецептор-опосередкований апоптоз і елімінацію активованих лімфоцитів, сприяє формуванню автоагресивних клонів клітин та прогресуванню автоімунного процесу [14].

Необхідно зазначити, що важлива роль у здійсненні апоптозу належить тироксину (Т4). Він регулює функціонування протеїнової тирозинкінази, важливого елемента реалізації сигналу смерті [2, 11]. При нестачі цього гормону ЩЗ відбувається пригнічення апоптозу. Можливо, це є ще однією причиною зниження числа апоптотичних клітин у пацієнтів з ВЗАІТ.

Отримані результати дозволяють допустити кілька можливих пояснень CD95-резистентності при автоімунному тиреоїдиті. По-перше, наявність рецепторного дефекту, що (як вже обговорювалося вище) відображається в порушенні трансмембранної передачі апоптозного сигналу [6]. По-друге, наявність або відсутність клітинних і гуморальних

факторів, контролюючих процес апоптозу, що виникає після активації CD95. Дане припущення може стосуватися, наприклад, експресії білків сімейства Bcl-2, яке знаходиться в зворотній кореляційній залежності із чутливістю клітин до Fas-індукованого апоптозу. При різних станах, у тому числі автоімунних, експресія даного білка може змінюватись, що послаблює процеси запрограмованої клітинної загибелі [13]. По-третє, специфічний вплив “набору” цитокінів, яким відводиться значна роль у патогенезі та розвитку автоімунної патології ЩЗ. При цьому TNF- α (важливий прозапальний цитокін), гомолог FasL, є найбільш апоптогенним із цитокінів. Сімейство TNF- α займає друге місце за значимістю в регуляції рецепторного шляху запрограмованої клітинної загибелі [4, 7, 15].

У хворих на АІТ встановлено значне збільшення концентрації TNF- α в сироватці крові, при чому більш виражене при АІТ у стані еутиреоза.

Ймовірно, це пояснюється тим, що продукція даного цитокіну пов'язана як з активністю імунних процесів, так і з рівнем тиреоїдних гормонів. Відомо, що TNF- α продукується макрофагами, а також Т-клітинами, які знаходяться в стані “спокою”, але стає одним з головних чинників, що секретуються активованими Т-лімфоцитами [16]. При АІТ відбувається активація імунної системи, і підвищення рівня TNF- α є її типовим наслідком. Поряд з цим, під дією даного цитокіна відбувається пригнічення $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ АТФ-ази}$, яка здійснює транспорт йодидів в тиреоцитах для синтезу тиреоїдних гормонів, що в результаті призводить до роз'єднання ефективної клітинної працездатності і пригнічення синтезу гормонів [12].

У свою чергу, трийодтиронин (Т3) сприяє збільшенню в сироватці крові рівня TNF- α [10]. Цей факт пояснює більш високий вміст цитокіна у пацієнтів в еутиреоїдним станом щитоподібної залози (при нормальному вмісті тиреоїдних гормонів в крові), ніж у пацієнтів з гіпотиреозом, при якому відмічається зниження вмісту Т3. До того ж даний прозапальний цитокін підвищує цитотоксичну активність лімфоцитів, які інфільтрують ЩЗ, а також приймає участь в процесах їх апоптотично-опосередкованої загибелі, тобто являє собою певний компонент захисної реакції макроорганізму, що контролює «силу» автоімунного процесу [3].

Вивільнення TNF- α з тиреоїдстимульованих лімфоцитів при автоімунному тиреоїдиті відіграє важливу роль у прогресуванні захворювання та розвитку кінцевої його стадії - гіпотиреозу [10, 16].

Це наводить на думку про те, що при автоімунному тиреоїдиті виробляються фактори, що роз'єднують апоптичні сигнали, які генеруються TNF- α .

Передбачається, що одним із механізмів зниження чутливості клітини до індукції

апоптозу, здійснюваної під дією TNF- α , може бути секреція розчинної форми рецептора TNF- α (sTNFR), яка перешкоджає зв'язуванню цитокіна зі специфічним мембранним рецептором. Потенційним патогенетичним чинником підвищення концентрації sTNFR є індукована гіперпродукція прозапальних цитокінів (у тому числі і самим TNF- α) і, що особливо важливо, тиреоїдних гормонів інтенсифікація окисної модифікації білків і ліпідів [15].

Важливим компонентом лімфоміозоту є Levothyroxinum D12. Він сприяє відновленню чутливості рецепторів до тироксину (усунення регуляторної блокади), зниження доз препаратів замісної гормональної терапії [10]. При субклінічному гіпотиреозі лімфоміозот підвищує рівень обміну речовин і активує окислювально-відновні процеси, дренаж міжклітинної простору.

В зв'язку з цим, можна допустити, що одним з механізмів виникнення гіпотиреозу є автоімунна агресія проти тиреоїдних гормонів, структура яких змінюється під впливом активації процесів пероксидного окиснення. Включення в процес лікування берлітіону призводить до нормалізації гормонального гомеостазу, а лімфоміозот сприяє відновленню повноцінної роботи лімфатичної тканини [9].

Висновки

Застосування запропонованої лікувальної тактики та діагностично-лікувального комплексу дозволило:

1. Зберегти функціональну активність тиреоїдної тканини і уникнути постійного застосування замісної терапії.
2. Знизити імовірність прогресування автоімунних та оксидантних процесів в тиреоїдному залишку (на 79,3%).
3. Виключити імовірність розвитку рецидивів вузлового зоба на фоні автоімунного тиреоїдиту.
4. Зменшити питому вагу хворих з виходом на інвалідність після хірургічного лікування пацієнтів на вузловий зоб на фоні автоімунного тиреоїдиту.

Література

1. Чекаліна Н. І. Діагностика ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит за наявності атеросклеротичного ураження судин / Н. І. Чекаліна, Ю. М. Казаков, Т. В. Мамонтова, Ю. Г. Бурмак, З. О. Борисова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2016. - № 2. - С. 144. (Chekalina N. I. Diahnostyka endotelial'noyi dysfunktsiyi u khvorykh na autoimun-nyy tyreoyidyt za nayavnosti aterosklerotychnoho urazhennya sudyn [Diagnosis of endothelial dysfunction in patients with autoimmune thyroiditis in the presence of

atherosclerotic vascular damage] / N. I. Chekalina, YU. M. Kazakov, T. V. Mamontova, YU. H. Burmak, Z. O. Borysova // *Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny*. - 2016. - № 2. - S. 144. [in Ukrainian].)

2. Sheremet M.I. New approaches to postoperative treatment of patients with nodular goiter and autoimmune thyroiditis// *International Endocrinology Journal*. – 2017. – Т. 13, № 8. – С. 551-556.

3. Sheremet M.I., Sydoruk L.P., Shidlovskiy V.O., Bedenyuk A.D., Pashkovska N.V. et al. New prognostic markers of nodular forms of goiter combined with autoimmune thyroiditis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(3):475-482.

4. Tkachuk N.P., Bilokiy V.V., Gyrla Ya.V., Sheremet M.I. Evaluating the efficiency of the scale for prediction of post-operational relapse in patients with nodular goiters. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2017; 4:20 -23.

5. Рязанцева Н.В., Роль активных форм кислорода и белков семейства Bcl-2 в реализации ФНО- α -опосредованного апоптоза лимфоцитов / Н.В.Рязанцева, В.В. Новицкий, О.Б. Жукова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2010. – Т. 149 (2). – С. 139-142. (Ryazantseva N.V., Rol' aktivnykh form kisloroda i belkov semeystva Vs1-2 v realizatsii FNO-a-oposredovannogo apoptoza limfotsitov [Role of active forms of oxygen and proteins of the family Vs1-2 in the realization of TNF- α -mediated apoptosis of lymphocytes]/ N.V.Ryazantseva, V.V. Novitskiy, O.B. Zhukova [i dr.] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny*. – 2010. – Т. 149 (2). – S. 139-142. [in Russian].)

6. Уразова О.И. Апоптоз лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями / О.И.Уразова, Е.Б.Кравец, В.В. Новицкий // *Медицинская Иммунология*. – 2008. – Т.10(2–3). – С. 187–192. (Urazova O.I. Apoptoz limfotsitov krovi u bol'nykh autoimmunnymi tire-opatiyami [Apoptosis of blood lymphocytes in patients with autoimmune typhoid fever] / O.I.Urazova, Ye.B.Kravets, V.V. Novitskiy // *Meditinskaya Immunologiya*. – 2008. – Т.10(2–3). – S. 187–192. [in Russian].)

7. Чекаліна Н. І. Сучасні уявлення про автоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез / Н. І.Чекаліна, Ю.М.Казаків, Є. Є. Петров // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії* : Науково-практичний ж-л. – 2012. – Т. 12(4). – С. 229–232. (Chekalina N. I. Suchasni uyavlennya pro avtoimmunnyy tyreoyidyt: etiolojiya ta patohenez [Contemporary notions about autoimmune thyroiditis: etiology and pathogenesis]/ N. I.Chekalina, YU.M.Kazakov, YE. YE. Petrov // *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi* : Naukovo-praktychnyy zhurnal. – 2012. – Т. 12(4). – S. 229–232. [in Ukrainian].)

8. Шеремет М.І. Оптимізація комплексного лікування хворих на вузлові форми зоба вузлові форми зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту та профілактика післяопераційних ускладнень // Медичний форум. - 2017, - Т.12 (12) – С. 125-129. (Sheremet M.I. Optymizatsiya kompleksnoho likuvannya khvorykh na vuzlovi formy zoba vuzlovi formy zoba na foni avtoimunnogo tyreoyidytu ta profilaktyka pislyaoperatsiynykh uskladnen' [Optimization of complex treatment of patients with nodal forms of goiter on the background of autoimmune thyroiditis and prophylaxis of postoperative complications]// Medychnyy forum. - 2017, - T.12 (12) – S. 125-129. [in Ukrainian].)
9. Andrikoula M. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease / M. Andrikoula, A. Tsatsoulis // European J. of Endocrinology. – 2001. – V. 144 (6). – P.561-568.
10. Геворкян А Г, Цогоев А С Применение комплексных гомеопатических препаратов в терапии хронического аутоиммунного тиреоидита // Вестник новых медицинских технологий -2007 - С 102-104. (Gevorkyan A G, Tsogoyev A S Primeneniye kompleksnykh gomeopaticheskikh preparatov v terapii khronicheskogo autoimunnogo tireoidita [Application of complex homeopathic preparations in the therapy of chronic autoimmune thyroiditis]// Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy -2007 - S 102-104. [in Russian].)
11. Barash J. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and its soluble receptor (sTNFR) p75 during acute human parvovirus B19 infection in children / J. Barash, D. Dushnitzki, Y. Barak [et al.] // Immunol. Lett. – 2003. –V. 88(2). – P. 109–112.
12. Giordano C. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease / C.Giordano, P. Richiusa, M. Bagnasco, G. Pizzolanti [et al.] // Thyroid. — 2001. — V.11(3). — P. 233–244.
13. Katagiri K. Regulation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in redox signaling/ K. Katagiri, A. Matsuzawa, H. Ichijo // Methods Enzymol. –2010. –V.474 (10). – P.277–288.
14. Kataoka T. The caspase-8 modulator c-FLIP / T. Kataoka // Crit Rev Immunol. 2005. – V.25 (1). – P. 31–58.
15. Papoff G. An N-terminal domain shared by Fas/Apo-1 (CD95) soluble variants prevents cell death in vitro / G. Papoff, I. Cascino, A. Eramo [et al.] // J. Immunol. – 1996. – V. 156 (12). – P. 4622-4630.
16. Pekary A.E. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) inhibit the expression and activity of Na/K-ATPase in FRTL-5 rat thyroid cells / A.E. Pekary, S.R. Levin, D.G. Johnson [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 1997. – V.17 (4). – P. 185-195.

17. Fernandez V. Thyroid hormone - induced oxidative stress in rodents and humans: a comparative view and relation to redox regulation of gene expression /, G.Tapia, P.Varela, P.Romanque [et al.] // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. – 2006. – V.142(3,4). – P. 231-239.
18. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease / MPJ.Vanderpump // British Medicine Bulletin. – 2011. – V. 99(1). – P. 39–51.