

**ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ім. В.П. КОМІСАРЕНКА АМН УКРАЇНИ**

**КОНАХ Валентина Миколаївна**

УДК : 616.441-002-036.12-08 : 615.36.013.395.

**КЛІНІЧНА ОЦІНКА  
ЕФЕКТИВНОСТІ ЕРБІСОЛУ У ХВОРИХ  
НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ**

14.01.14 – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2001**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник:**

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Боднар Петро Миколайович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, завідувач кафедри ендокринології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України **Епштейн Овсій Володимирович**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, завідувач лабораторії функціональної діагностики;

кандидат медичних наук **Савран Олена Валеріївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, керівник відділу клінічної ендокринології

**Провідна установа:**

Івано-Франківська Державна медична академія, кафедра ендокринології, МОЗ України, м. Івано-Франківськ

Захист відбудеться 25.12.2001 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України за адресою: 04114, Київ-144, вул. Вишгородська, 69

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка ( м. Київ, вул. Вишгородська, 69 )

Автореферат розісланий 24.11.2001 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор біологічних наук**

**Калинська Л.М.**

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) займає провідне місце в ендокринології. За даними популяційних досліджень ця патологія є однією із найчастіших у структурі ендокринних захворювань [Караченцев Ю.І., 1998; Мамич В.И. та співавт., 1995]. Явні форми АІТ складають в популяції 1%, а субклінічні виявляються у 10-15% практично здорових осіб [Weetman A.P., McGregor A.M., 1994; Петунина Н.А. и соавт., 1997]. Але найважливішим є те, що до теперішнього часу все ще не існує надійних, а головне, етіопатогенетичних методів лікування АІТ. Загальноприйнятим способом лікування цієї хвороби є терапія препаратами тиреоїдних гормонів, зокрема L-тироксином. Доцільність застосування останнього на етапах розвитку гіпотиреозу незаперечна, але не зовсім обґрунтована для еутиреоїдного стану, оскільки у цілому не перешкоджає прогресуванню АІТ [Петунина Н.А. и соавт., 1997]. При цьому L-тироксин має імуномодулюючу дію, пригнічує синтез специфічних аутоантитіл, гальмує експресію антигенів щитовидної залози та зменшує антигенні властивості тиреоглобуліну [Балаболкин М.И., 1998].

Оскільки АІТ є типовим представником органоспецифічного аутоімунного захворювання, неодноразово робилися спроби лікування цієї хвороби імуносупресивними або імуностимулюючими засобами [Miller J.F.A.P. et all., 1992; Volpe R., 1990; Матяшина Г.І. та співавт., 1992]. Проте їх терапевтична ефективність виявилась не суттєвою, що закономірно породило недовіру до методів імунотерапії аутоімунного тиреоїдиту. Більшість досліджень цього напрямку були проведені у 80-х та на початку 90-х років, і, як правило, вони носили емпіричний характер.

Останні роки ознаменувалися досягненнями в області тиреоїдології. Остаточо доведено, що АІТ за усіма ознаками є мультифакторним захворюванням, формування якого обумовлене взаємодією чинників довкілля із спадковою схильністю. При певних умовах ця взаємодія і індукує аутоагресію, яка приводить до поступового та повного знищення тиреоцитів [Weetman A.P., McGregor A.M., 1994]. Також встановлено, що при АІТ клітинні і молекулярні елементи щитовидної залози не ушкоджені, а формування аутоімунної реакції цілком завдячене появі аутореактивних лімфоцитів внаслідок пошкодження механізмів імунної толерантності. У той же

час показано, що тиреоцити самі відіграють важливу роль у перебігу аутоімунного запалення внаслідок синтезу прозапальних цитокінів, експресії антигенів другого класу генів сумісництва, адгезивних молекул та Fas і Fas-ліганд. Формується нове поняття про значення в патогенезі АІТ взаємодії між імунною системою та тиреоцитами [Weetman A.P., McGregor A.M., 1994]. І хоча даний напрямок досліджень лише розпочався, стає очевидним, що ця взаємодія може певним чином визначити характер гормональної активності щитовидної залози, особливо на початкових фазах розвитку тиреоїдиту.

Беручи до уваги, що розвиток АІТ є наслідком зриву імунної толерантності, основна увага при розробці терапевтичних заходів повинна бути спрямована на відновлення даної толерантності, але ця проблема є надто складною, але не безперспективною. Стверджується це відкриттям феномену оральної толерантності, суть якого полягає в тому, що при введенні антигенів через шлунково-кишковий тракт відбувається ціла низка процесів, які приводять до відновлення імунної толерантності до даного антигену. Цей феномен уже використовувався на практиці для лікування ревматоїдного артриту та розсіяного склерозу [Weiner H.L., Mackin G.A., Matsui M. et al., 1993; Trentham D.E. et al., 1993; Малышев В.А., 1998]. В експериментах на тваринах доведено, що пероральне використання тиреоглобуліну також спроможне пригнічувати та запобігати розвитку АІТ [Guimaraes V.C. et al., 1995].

Існує і інший напрямок терапевтичного підходу до специфічного лікування АІТ. Будь-яке аутоімунне захворювання характеризується перш за все переважним функціонуванням гуморальних або клітинних імунних реакцій, які індукуються Тх2 та Тх1 лімфоцитами відповідно. Останні знаходяться в антагоністичних взаєминах, і направлена стимуляція однієї із субпопуляцій закономірно викликає інгібіцію іншої [Rabinovitch A., 1994]. Означений принцип терапії при АІТ не застосовувався, можливо, через невизначеність остаточної ролі клітинних та гуморальних імунних реакцій за даної патології. Аналіз літератури дозволяє думати, що формування АІТ обумовлене, в основному, активацією клітинних ефекторних реакцій аутоагресії. Тому пошук засобів, які будуть спроможні активувати гуморальну ланку імунітету, може виявитися найбільш перспективним для вирішення проблеми лікування АІТ.

В останні роки увагу привертають дослідження терапевтичної дії вітчизняного препарату ербісол – комплексного продукту гідролізу компонентів клітинних мембран ембріональної тканини великої рогатої худоби [Пат. 2041717 РФ, МКИ А 61 К 35/55. Биологически активное средство, способ его получения и препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата / А.Н. Николаенко. – №5055549/14]. Він стимулює гуморальні реакції імунітету, причому за умови попередньої індукції антигеном [Бычкова Н.Г. и соавт., 1995; Николаенко А.Н., 1998; Дзедман М.И., 2000]. Саме це стало підґрунтям для вивчення терапевтичної спроможності ербісолу при АІТ. Випробування лікувальних властивостей ербісолу при аутоімунному тиреоїдиті започатковує принципово новий напрямок імунотерапії даної патології, що має важливе наукове і практичне значення. Це впливає із вищезазначеного і обумовлено розповсюдженістю та відсутністю ефективного лікування АІТ. Для України рішення цієї проблеми набуває і соціального значення, оскільки частота тиреоїдиту відчутно збільшилась у осіб, які зазнали дії наслідків аварії на ЧАЕС [Лютых В.П. и соавт., 1997; Олійник В.А., 1996; Романенко А.Е., Гридько А.Н., 1997].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи “Діагностичне значення визначення вмісту каротиноїдів плазми крові у хворих на діабет та гіпотиреоз” кафедри ендокринології Національного медичного університету (номер держреєстрації 0197V004065). Дисертант при виконанні даної НДР, як виконавець, займалася дослідженнями, результати яких лягли в основу при оформленні дисертації.

**Мета дослідження.** Дати оцінку дії ербісолу на процеси формування аутоімунного тиреоїдиту у людей та визначити можливість застосування цього препарату в клінічній практиці.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості перебігу аутоімунного тиреоїдиту під впливом лікування ербісолом.
2. Дослідити характер неспецифічних імунних порушень у хворих на АІТ при застосуванні ербісолу.

3. Вивчити вплив ербісолу на рівень в крові цитокінів макрофагального та Т-хелперного походження у хворих на АІТ.
4. З'ясувати особливості морфо-функціональних характеристик лімфоцитів крові у хворих на АІТ, які одержували ербісол.
5. Визначити можливість використання ербісолу як специфічного лікувального засобу при аутоімунному тиреоїдиті.

*Об'єкт дослідження:* гормональні та імунологічні показники, що характеризують аутоімунний тиреоїдит.

*Предмет дослідження:* перебіг аутоімунного тиреоїдиту при лікуванні хворих ербісолом.

*Методи дослідження.* Для оцінки терапевтичної дії ербісолу використовували аналіз клінічних показників, ультразвукове дослідження (УЗД), визначення тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл в крові пацієнтів. Про інтенсивність запального імунного процесу в щитовидній залозі судили по кількості в крові прозапальних цитокінів – інтерлейкіну 1 та тумор-некротичного фактору, а про характер імунної відповіді – по концентрації в крові інтерлейкіну 4 та інтерферону гама. Стан імунної системи вивчали за такими показниками, як кількість периферичних лімфоцитів та їх субпопуляцій, концентрація імуноглобулінів основних класів, вміст циркулюючих імунних комплексів та електронно-мікроскопічна характеристика лімфоцитів периферичної крові.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

1. Ініціація руйнування фолікулярних структур щитовидної залози при АІТ здійснюється ефекторами клітинних реакцій імунітету. Із антитіл тільки антипероксидазні здатні проявляти цитотоксичність, при умові порушення структури фолікулів. Дане положення витікає із сукупності прямих та опосередкованих результатів роботи і може розглядатися як нове підтвердження виняткової ролі клітинного імунітету у формуванні АІТ.
2. На ранніх етапах розвитку АІТ імунне запалення щитовидної залози супроводжується посиленням синтезом прозапальних цитокінів (IL-1, TNF $\alpha$ ) та IFN $\gamma$ , що демонструється суттєвим збільшенням їх концентрації в крові, величина якої може слугувати маркером інтенсивності аутоімунного процесу. Результати досліджень, на основі яких формулюється це положення, одержані вперше, отже, володіють повною новизною.
3. Вперше показано, що на стадії розвинутого тиреоїдиту є реальна можливість суттєво призупинити аутоімунне руйнування щитовидної залози шляхом активації специфічних реакцій гуморального імунітету. Остання може бути досягнута за допомогою ербісолу, який, як було вперше встановлено, є засобом, котрий володіє здатністю викликати реверсію імунної відповіді.
4. Загальні імунні зрушення, характерні для АІТ, є вторинні, і їх генез пов'язаний з нормальною відповіддю імунної системи на чинники стресової ситуації, яка виникає при запаленні щитовидної залози. Вони спонтанно нормалізуються при інгібіції аутоагресії і не потребують спеціальних заходів імунокорекції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати роботи можуть бути використані при подальшому вивченні питань патогенезу АІТ, зокрема, для остаточного вирішення проблеми ролі клітинних і гуморальних реакцій імунітету у руйнуванні щитовидної залози. Вони можуть бути використані як базові і для пошуку нових засобів та способів реверсії імунної відповіді при даній патології для розробки принципово нового напрямку її терапії. З наукової точки зору потребують подальшого та цілеспрямованого розвитку дослідження, спрямовані на вивчення механізмів та наслідків взаємодії за АІТ імунної системи з гіпофізарно-тиреоїдною віссю в плані функціонування щитовидної залози на різних етапах формування аутоагресії.

Враховуючи терапевтичні якості ербісолу, які були відкриті даними дослідженнями, його можна рекомендувати для широкого використання при лікуванні АІТ на перших етапах розвитку аутоімунного запалення щитовидної залози. Є вкрай доцільним вимірювання в крові концентрації IL-1, TNF $\alpha$  та IFN $\gamma$  для моніторингу хворих на АІТ з метою визначення інтенсивності аутоагресії та ефективності застосованої терапії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором дисертації розроблено програму досліджень, особисто виконані імунологічні та гормональні дослідження, УЗД щитовидної залози, статистична обробка матеріалу. Електронно-мікроскопічні дослідження лімфоцитів крові проведені в Науково-дослідному лабораторному центрі Національного медичного університету.

Визначення концентрації цитокінів проводились на базі Українського Науково-практичного центра ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися на Київських міських ендокринологічних конференціях (1999, 2000), IV науково-практичній конференції “Актуальні питання алергології, клінічної та лабораторної імунології” (Київ, 1999), V Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної імунології та алергології (Київ, 2000).

**Публікації.** По темі дисертації опубліковано 5 статей у наукових журналах, з яких 4 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, та 5 тез-доповідей на науково-практичних конференціях.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 121 сторінці комп'ютерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 137 літературних джерел, з них вітчизняних – 58, іноземних – 79. Дисертація ілюстрована 19 таблицями та 23 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження ефективності терапевтичної дії ербісолу у порівнянні з дією L-тироксину виконувалися з 1997 по 2000 рік. Вони цілком проведені в умовах амбулаторного лікування хворих за їх згодою та додержанням правил прийому ліків і терміну повторного обстеження. Усі хворі звернулися за допомогою вперше і раніше не лікувалися з приводу захворювань щитовидної залози. Діагноз АІТ встановлювався на основі характерних скарг пацієнтів, клінічних і лабораторних проявів АІТ. Усі 116 хворих на АІТ були поділені на 3 групи, які формувалися за принципами рандомізації, відповідно зверненню хворих до поліклініки. Перша група хворих з 30 осіб одержувала L-тироксин в дозі 1,6 мкг/кг маси тіла на добу, друга група з 50 осіб – ербісол за схемою – перші 10 днів по 4 мл, а потім 10 днів по 2,0 мл внутрішньом'язево 1 раз на добу, третя група з 36 хворих – знаходилася на комбінованому лікуванні L-тироксинам та ербісолом. Випадковий підбір хворих привів до компонування однотипних груп хворих за віком, статтю та станом функціональної активності щитовидної залози. У більшості хворих (102 особи) зареєстровано еутиреоз, 14 мали явні клінічні і лабораторні ознаки гіпотиреозу. Частіше АІТ розвивався у пацієнтів віком від 25 до 45 років (63 хворих), та віком від 45 до 65 років (28 хворих). Окрему групу склали практично здорові донори віком від 28 до 46 років – 30 осіб, які служили контролем, в основному при проведенні імунологічних досліджень.

Об'єктом дослідження були сироватка і формені елементи крові та сама щитовидна залоза. Клінічний та лабораторний аналіз проводили перед початком лікування і через 1 місяць спостереження.

Ультрасонографічне дослідження було виконано до та після лікування з використанням апарату НІТАСНІ EUB-310 (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) з лінійним електронним датчиком 7,5 Мгц. Оцінювали ехошільність паренхіми щитовидної залози та об'єм органу, який порівнювали з опублікованими віковими розмірами.

Рівень сироваткових концентрацій вільного Т4 та ТТГ визначали імуноферментним методом за допомогою наборів фірми Boehringer Mannheim (Німеччина). Аналіз отриманих зразків проводили на фотометрі ELISA ES-300 (Німеччина). Кількісний рівень антитиреоглобулінових та антитиропероксидазних аутоантитіл вимірювали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів фірми Boehringer Mannheim та фотометра ELISA ES-300.

Відносну кількість лімфоцитарних субпопуляцій крові визначали двома методами – методом розеток [Передерий В.Г. и соавт., 1995] та методом проточної цитофлуориметрії [Segall et al., 1987]. Абсолютна їх кількість підраховувалася з урахуванням індивідуальних показників лейкоцитарної формули. Лімфоцитарні субпопуляції цільної гепаринізованої периферичної крові за методом двокольорової проточної цитометрії визначали з використанням моноклональних антитіл (МКА) від Immune Monitoring Kit BDIS (Erembodegem, Belgium). Аналіз усіх лімфоцитарних субпопуляцій проводили з використанням проточного лазерного

цитометра FACScan (Bekton Dickinson, USA) та з застосуванням комп'ютерних програм SimulSET та FACScan.

В даній роботі визначали в сироватці периферичної крові вміст таких цитокінів, як інтерлейкін 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), туморнекротичний фактор (TNF), інтерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) та інтерлейкін 4 (IL-4). Їх концентрацію встановлювали за допомогою стандартних діагностичних наборів фірми "Medgenix" (Бельгія) згідно технології, рекомендованої виробником.

Для визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) 200 мкл сироватки крові змішували з 5 мл боратного буферу. 4 мл цієї суміші добавляли до 4 мл 4% розчину поліетиленгліколю. Пробірки ставили на 4 години в холодильник при 4°C. Після інкубації проби центрифугували при 2000 об/хв протягом 10 хвилин. Осад двічі промивали розчином поліетиленгліколю і розчиняли в 5 мл 0,1 N розчину їдкого натру. Рівень ЦІК замірювали на спектрофотометрі при 280 нм і виражали в одиницях оптичної щільності [Кайдашев І.П., 1996].

Концентрацію IgA, M і G в сироватці крові вимірювали за методом Манчіні [Кайдашев І.П., 1996]. Для цього використовували агарозу та стандартні моноспецифічні антисироватки проти імуноглобулінів. Реакцію проводили на агарозних пластинках. Величину дифузії враховували через 48 годин за допомогою номограми. Кількість імуноглобулінів вираховували, використовуючи відповідні графіки залежності їх концентрації від діаметру кілець дифузії.

Матеріалом для електронно-мікроскопічних досліджень була крапля крові та лімфоцитарна маса, одержана після центрифугування крові в градієнті щільності фікол-урографін. Досліди проводили до та після лікування хворих. Виділений матеріал фіксували в 1% розчині OsO<sub>4</sub> за Колфілдом протягом 2 годин при температурі +4°C. Об'єкти зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації, потім в ацетоні, після чого їх заливали в суміш епону з аралдитом за загальноприйнятою методикою [Карупу В.Я., 1984]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі LKB REICHERT. Зрізи контрастували 2% розчином ураніацетату протягом

15 хвилин та цитратом свинцю стільки ж часу. Фотографування здійснювали на електронних мікроскопах EMВ-100 Б та EM-125 К. Морфометричні дослідження проводилися на напівавтоматичному пристрої обробки графічних зображень. Визначали такі показники, як площа зрізу лімфоцитів, площа зрізу ядра і його фактор форми, ядерно-цитоплазматичні співвідношення. По кожному із перелічених показників визначали середнє значення величини, середнє квадратичне відхилення, похибку середньої, коефіцієнт варіації та коефіцієнт точності визначення середньої окремо для кожного дослідженого пацієнта.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерного пакету програм Statgrafics. Різниці показників вважали вірогідними при значенні  $P < 0,05$ , тобто у випадках, коли імовірність відмінностей була більш ніж 95 %.

**Результати власних досліджень.** Типовими скаргами пацієнтів були: млявість, швидка втомлюваність, зниження працездатності, сонливість, сухість шкіри, набряки обличчя, мерзлякуватість та неприємні почуття в ділянці шії. Деякі хворі відмічали погіршення пам'яті, болі у суглобах та м'язах, задишку.

Ультрасонографічне дослідження виявило збільшення розмірів щитовидної залози, неоднорідність ехоструктури, значну гіпоехогенність, гіперехогенні включення, деякі з них носять лінійний характер (фіброзні прошарки), що надає залозі вид дольчатості. У більшості хворих спостерігалася поява гіперехогенного контуру навколо залози, що може свідчити про потовщення капсули органу. Описана картина є характерною для еутиреоїдного стану хворих. При наявності гіпотиреозу щитовидна залоза зменшується в об'ємі, і на фоні гіпоехогенної тканини виявляються осередки фіброзу.

У більшості хворих на АІТ під впливом лікування уже через 1 місяць загальний стан покращувався – зникали неприємні почуття в ділянці шії, зменшувалися слабкість, сухість шкіри, покращувалася пам'ять, підвищувалася працездатність, зникали набряки обличчя, не відмічалась мерзлякуватість. Найбільш ефективним у цьому відношенні виявився L-тироксин, та L-тироксин з ербісолом.

Певну увагу привертають до себе дані, що були отримані за допомогою ультрасонографічних досліджень. L-тироксин приводив до відчутного зменшення об'єму щитовидної залози у хворих з еутиреоїдною фазою АІТ. Це зменшення залози статистично значуще, і для правої долі становить 41,2%, а для лівої – 27%. У ербісола такої дії не виявлено,

хоча об'єм органу і декілька знизився. Вражаючими є результати, які було одержано при дослідженні комбінованого ефекту обох препаратів. Виявилось, що їх одноразове застосування не приводить до зміни об'єму щитовидної залози, що можна розглядати як своєрідне інгібування ербісолом притаманної тироксину гормональної дії на тиреотропну функцію гіпофізу. Як виявилось, жоден з препаратів не спроможний нормалізувати ехоцильність органу, а при застосуванні L-тироксину кількість хворих з фіброзом залози збільшилась більш ніж удвічі.

При постійному прийомі L-тироксину у хворих закономірно знижується вміст ТТГ, та за рахунок екзогенного гормону збільшується концентрація в крові Т4. Несподівано таку ж дію виявив і ербісол. При цьому нормалізація в крові рівня Т4 може бути пов'язана лише з процесами активації гормоноутворення залишковими тиреоцитами, і не виключено, що саме цей ефект препарату є первинним, що виступає причиною пригнічення тиреотропної функції гіпофізу. Сумісне введення ербісолу і тироксину ще в більшій мірі сприяє підвищенню рівня в крові Т4 з одночасним поглибленням супресивної дії екзогенного та ендogenous гормонів на активність гіпофізу.

Аналогічні гормональні дослідження були проведені і у хворих з еутиреоїдною стадією АІТ. При еутиреоїдній стадії АІТ введення екзогенного тироксину суттєво пригнічує синтез ТТГ, хоча його було достатньо для певної стимуляції активності тиреоцитів. Ербісол дещо знижує вміст ТТГ в крові хворих і суттєво підвищує концентрацію Т4, тобто проявляється стимулюючий ефект препарату на продукцію тиреоїдних гормонів. Одночасне введення L-тироксину та ербісолу практично не позначилось на первинно еутиреоїдному стані хворих. Ербісол у цьому випадку виразно пригнічував супресивну дію тироксину щодо тиреотропної активності гіпофізу.

Сироваткові АТТГ були виявлені у середньому у 70,5% хворих на аутоімунний тиреоїдит, антитиропероксидазні антитіла виявлялись декілька частіше в сироватці хворих на АІТ – в середньому у 88% випадках, що значно вище ніж у групі донорів (n=30). Відсоток позитивних результатів коливався від 61% у групі, що одержувала тироксин до 80% у групі, що одержувала тироксин сумісно з ербісолом. Практично відносна кількість хворих з АТТГ не змінювалась протягом лікування, за винятком появи цих антитіл у двох хворих, які лікувались ербісолом, та зникнення їх в крові одного хворого після лікування ербісолом сумісно з L-тироксином. При застосуванні L-тироксину та ербісолу відмічено лише збільшення частоти виявлення АТПО у групі хворих, які лікувались ербісолом, проте всього на одного пацієнта.

Встановлено, що при застосуванні L-тироксину вміст в крові хворих АТТГ достовірно зменшувався, а АТПО, навпаки, збільшувався. Після лікування ербісолом вміст АТТГ практично не змінювався при одночасному суттєвому збільшенні концентрації антитіл до тиропероксидази. Вміст останніх статистично значимо зменшувався у разі застосування комбінованої терапії, яка не впливала на синтез аутоантитіл до тироглобуліну (табл. 1).

Таблиця 1

### Зміни концентрації специфічних аутоантитіл в сироватках хворих на АІТ під впливом лікування (МО/мл, M±m)

Застосова не лікування	Кількість хворих	Термін обстеження	АТТГ	АТПО
L-тироксин	18	До лікування	249,5 ± 12,7	112,0 ± 8,4
		Після лікування	84,0 ± 9,2*	235,1 ± 18,1*
Ербісол	30	До лікування	211,4 ± 18,1	152,4 ± 15,0
		Після лікування	256,0 ± 23,2	218,1 ± 13,2*
L-тироксин та	20	До лікування	198,3 ± 24,0	162,3 ± 8,3

Ербісол		Після лікування	220,0 ± 19,0	77,3 ± 6,1*
---------	--	-----------------	--------------	-------------

Примітка: \* P < 0,05 у порівнянні з даними до лікування.

Отже, проведені дослідження показали, що терапевтична дія L-тироксину пов'язана, можливо, з супресивною дією препарату на тиротропну функцію гіпофізу та, як наслідок, інгібіцією активності щитовидної залози. Перше стверджується падінням концентрації ТТГ в крові, а друге – суттєвим зменшенням об'єму щитовидної залози з розвитком фіброзного процесу. Одночасно наявне пригнічення синтезу антитиреоглобулінових антитіл та стимуляція утворення антипероксидазних антитіл.

На відміну від L-тироксину, ербісол, поряд з покращенням суб'єктивних показників, мало впливав на зміни об'єму залози. У той же час відсутня стимуляція утворення фіброзних осередків, а щитовидна залоза знаходиться в активному стані. Останнє маніфестується збільшенням в крові вмісту Т4 та деяким пригніченням утворення ТТГ. Водночас спостерігалось збільшення вмісту аутоантитіл до тиреоглобуліну та тиропероксидази. Було встановлено, що комбіноване застосування L-тироксину та ербісолу для лікування аутоімунного тиреоїдиту має свої особливості. Об'єм щитовидної залози після такої терапії зменшувався незначно, практично не відбувалось змін вмісту ТТГ та Т4 в крові при суттєвому зменшенні титрів АТПО. У той же час концентрація АТТГ на протязі лікування залишалася незмінною.

Хворі на тиреоїдит характеризуються відносним лімфоцитозом при суттєвому зменшенні в крові Т-лімфоцитів та вірогідному збільшенні на периферії абсолютної кількості В-лімфоцитів. Останні вимірювались за методикою визначення Е-РУК та ЕАС-РУК. Аналогічні результати було одержано і при вимірюванні субпопуляційного складу лімфоїдних клітин методом протокової лазерної цитофлуорометрії. За даним методом в крові визначається загалом більше Т-клітин, хоча їх кількість у хворих суттєво нижча від норми. Відсоток Т-хелперів і Т-цитотоксичних лімфоцитів за АІТ практично не відрізняється від контрольних величин. Співвідношення цих клітин вказує на те, що у хворих має місце переважання, і суттєве, Т-хелперних лімфоцитів. Аналіз головних лімфоцитарних субпопуляцій в залежності від лікування, яке отримували хворі на АІТ, наведено в табл. 2.

Таблиця 2

### Вплив лікування на субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих на АІТ (M ± m)

Застосована лікування	Строки обстеження	Лімфоцити %	Т-лімфоцити %	В-лімфоцити %
L-тироксин (n=18)	До	32,8±3,0	20,5±0,6	22,0±0,2
	Після	41,5±4,0	28,5±0,3*	19,5±1,3
Ербісол (n=30)	До	37,6±4,2	26,0±2,1	22,6±2,0
	Після	42,6±5,3	45,7±4,7*	27,0±3,1
L-тироксин та Ербісол (n=20)	До	43,0±2,9	19,3±0,3	24,4±2,3
	Після	44,8±5,1	44,2±3,8*	28,4±3,1
Застосована лікування	Строки обстеження	Лімфоцити 10 <sup>9</sup> / л	Т-лімфоцити 10 <sup>9</sup> / л	В-лімфоцити 10 <sup>9</sup> / л
L-тироксин (n=18)	До	2,13±0,4	0,46±0,01	0,49±0,06
	Після	1,96±0,2	0,70±0,1*	0,30±0,07



Ербісол (n=30)	До Після	2,71±0,4 3,07±0,4	0,66±0,03 1,24±0,1*	0,67±0,07 0,73±0,1
L-тироксин та Ербісол (n=20)	До Після	2,14±0,3 3,02±0,4	0,30±0,1 1,11±0,2*	0,49±0,1 0,73±0,1

Примітка:

1. Кількість Т- і В-лімфоцитів визначалась за методом розеткоутворюючих клітин;
2. \*P<0,05 у порівнянні з даними до лікування хворих.

Із неї виходить, що при терапії ербісолом в периферичній крові хворих достовірно збільшується як відносна, так і абсолютна кількість лімфоцитів, що відносяться до Т-популяції. Такий ефект препарату виявлявся незалежно від того, застосовували ербісол самостійно чи в комбінації з L-тироксином. Останній також сприяв суттєвому збільшенню вмісту Т-лімфоцитів в крові хворих на АІТ. Звертає на себе увагу і той факт, що під дією ербісолу визначається деяке збільшення вмісту в крові В-лімфоцитів. Визначається тенденція до підвищення абсолютного числа цих клітин і при сумісному введенні ербісолу з L-тироксином.

Встановлено, що ербісол поряд зі стимуляцією вмісту Т-лімфоцитів в крові приводить до достовірного збільшення кількості CD 4+ клітин, тобто Т-хелперів. У той же час вміст Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD 8+ декілька знижується. В результаті співвідношення

CD 4+/CD 8+ клітин під впливом ербісолу закономірно збільшується від 1,34±0,1 до лікування до 1,92±0,2 після лікування (P<0,01). L-тироксин такої дії не справляє. Даний гормональний препарат практично не впливав на показники відносної кількості Т-хелперів і Т-цитотоксичних клітин в крові хворих на АІТ.

Встановлено, що дане захворювання супроводжується гіперглобулінемією за рахунок суттєвого збільшення концентрації сироваткових імуноглобулінів класів Ig G та Ig M. При лікуванні хворих L-тироксином впродовж 1-го місяця мала місце нормалізація вмісту Ig M і зниження концентрації в сироватці Ig G. У той же час ербісол приводив до подальшого збільшення вмісту Ig M і Ig G в сироватці крові хворих.

Перебіг АІТ супроводжується збільшенням концентрації в крові циркулюючих імунних комплексів. У здорових донорів вміст імунних комплексів в сироватці крові становить 40,6±3,4 од. опт. щільності/мл, а у хворих з вперше діагностованим аутоімунним тиреоїдитом – 92,3±5,0 од. опт. щільності/мл (P<0,001). Під впливом L-тироксину відбувається суттєве зниження вмісту імунних комплексів в крові, хоча їх концентрація все ще залишається достовірно вищою від нормального рівня. Використання ербісолу протягом такого ж терміну приводило до ще більшого зниження концентрації цих сполук в крові, і вона практично мало чим відрізнялася від тієї, що має місце у здорових донорів. Останнє зареєстровано і у хворих, які одержували комбіновану терапію L-тироксином і ербісолом.

Як уже згадувалося, ефекторна фаза аутоагресії супроводжується розвитком імуноіндукованого запалення в органі-мішені, і його інтенсивність у значній мірі залежить від синтезу макрофагальних прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну 1β (IL-1β) і туморнекротичного фактору альфа (TNFα). Як показали наші дослідження, у хворих на аутоімунний тиреоїдит відбувається значне підвищення в крові рівня цих цитокінів. Концентрація IL-1β складає 5,08±0,41 пг/мл, що більше у 100 разів від контролю (P<0,001). Концентрація TNFα зростає ще вагомніше і перевищує таку у нормі в 360 разів.

Застосування L-тироксину в терапії хворих на АІТ визначило певний інгібуючий ефект гормону на вміст цих цитокінів в крові (табл. 3). Концентрація IL-1β знизилась майже на 50%, а туморнекротичного фактору – на 55%. Подібною дією володіє і ербісол. Вміст IL-1β упав через 1 місяць лікування на 33%, а концентрація TNFα знизилась на 42%. При сумісному застосуванні обох препаратів відбувається аналогічна депресія вмісту цих прозапальних цитокінів в крові хворих на АІТ. Проте у цьому разі рівень супресії не носить адитивного характеру і його величина зберігається такою ж, як і при лікуванні хворих окремо взятими препаратами.

**Вплив L-тироксину і ербісолу на вміст макрофагальних цитокінів в периферійній крові хворих на АІТ (M±m)**

Застосоване лікування	Термін дослідження	Концентрація цитокінів (пг/мл)	
		IL-1β	TNF-α
L-тироксин (n=12)	До лікування	5,20±0,3	19,2±2,1
	Після лікування	2,56±0,4*	10,6±2,4*
Ербісол (n=20)	До лікування	5,14±0,4	18,8±2,6
	Після лікування	3,30±0,3*	10,9±1,8*
L-тироксин та Ербісол (n=16)	До лікування	4,80±0,3	16,7±2,6
	Після лікування	2,01±0,4*	10,1±1,1*

Примітка: \*P<0,05 у порівнянні з даними до лікування.

Про характер імунної відповіді в процесі розвитку аутоагресії на афекторній фазі до певної міри можуть свідчити зміни, що відбуваються щодо синтезу цитокінів хелперного походження. У наших подальших дослідженнях вивчалась концентрація інтерферону гама (IFN γ), що продукується Тх1 лімфоцитами та інтерлейкіну 4 (IL-4), який синтезується Тх2 лімфоцитами. Встановлено, що у здорових донорів в сироватці крові знаходиться незначна кількість цитокінів (IFN γ – 0,09±0,001 пг/мл, IL-4 – 0,03±0,001 пг/мл). Співвідношення першого до другого становить 3:1. У хворих на АІТ кількість обох цитокінів значно збільшується: IFN γ – у 282 рази, а IL-4 – у 56 разів. Одночасно збільшується і показник їх співвідношення – з 3-х у контролі до 15-ти у хворих.

При лікуванні хворих L-тироксином протягом місяця концентрація цитокінів паралельно знижується, причому у більшій мірі це стосується інтерферону гама (табл. 4). У той же час зберігається відносно більша кількість останнього у порівнянні з IL-4. Співвідношення їх все ще залишається високим і становить 12,7: 1. При застосуванні ербісолу відмічається більш значне зниження в крові хворих інтерферону гамма. Наближається до норми їх концентраційне співвідношення, і воно реєструється на рівні 4,7: 1. Сумісне введення препаратів посилює ефект ербісолу. Вміст інтерферону гама зменшується у 4,2 рази. Коефіцієнт співвідношення цитокінів падає до 3,2 і практично досягає нормальних величин.

Таблиця 4

**Вплив L-тироксину і Ербісолу на вміст цитокінів Т-хелперного профілю в периферійній крові хворих на АІТ (M±m)**

Застосоване лікування	Термін дослідження	Концентрація цитокінів (пг/мл)	
		IFN-γ	IL-4
L-тироксин (n=12)	До лікування	24,6±3,8	1,76±0,2
	після лікування	11,7±3,2*	0,92±0,3*
Ербісол (n=20)	До лікування	25,9±4,8	1,63±0,4
	після лікування	8,11±0,6*	1,72±0,6
L-тироксин та Ербісол (n=16)	До лікування	26,1±4,2	1,65±0,2
	після лікування	6,2±0,7*	1,94±0,3

Примітка: \* $P < 0,05$  у порівнянні з даними до лікування.

Ультраструктурний аналіз лімфоцитів хворих на аутоімунний тиреоїдит свідчить про наявність в крові активованих лімфоцитів, кількість яких збільшується при контакті з антигеном. Для них характерно руйнування плазматичної мембрани, яка містить рецептори і відіграє велике значення в функціонуванні цих клітин. Пошкодження плазматичної мембрани лімфоцитів носять неспецифічний характер. Під впливом L-тироксину спостерігається суттєве зменшення середніх розмірів лімфоцитів. Аналіз характеру розподілу клітин за площею у порівнюваних групах свідчить, що після лікування у хворих в популяції лімфоцитів з'являються малі лімфоцити, які були відсутні у хворих до лікування, і суттєво зменшується кількість великих лімфоцитів. Ядерна оболонка не має структурних пошкоджень та розширень перинуклеарного простору. В каріоплазмі розташовуються ядрця і рівномірно розподілений хроматин, серед якого переважає еухроматин, тобто ядра мають ознаки функціональної активності. Цитоплазма заповнена рибосомами, полісомами, мітохондріями. Останні мають добре структуровану зовнішню мембрану, невелику кількість ламелярних крист і матрикс помірної електронної щільності. Слід відмітити, що в цитоплазмі лімфоцитів зустрічається підвищена кількість лізосомоподібних структур, які беруть участь в автолітичних процесах у клітині і активація їх свідчить про перетравлення пошкоджених мембранних компонентів клітини. Досить часто зустрічаються лімфоцити, які, окрім вищезгаданих органел містять каналці зернистої ендоплазматичної сітки, що дозволяє віднести їх до В-лімфоцитів. Іншою особливістю дії препарату є відсутність лімфоцитів з ділянками локального лізису плазматичної мембрани.

Після лікування ербісолом в популяції лімфоцитів переважають клітини, ультраструктурна організація яких дає підстави вважати їх за В-лімфоцити. Це клітини великих розмірів, в них переважає цитоплазма, в якій виявляються в великій кількості каналці зернистої та незернистої ендоплазматичної сітки, рибосоми та полісоми. Для цих клітин характерні мітохондрії овальної або округлої форми з матриксом помірної електронної щільності і добре вираженими зовнішніми та внутрішніми мембранами. Ядра містять транскрипційно активний еухроматин і функціонально активні ядрця. Слід відмітити, що подібно L-тироксину ербісол також попереджує розвиток деструктивних змін плазматичної мембрани лімфоцитів, але поверхня цих клітин набуває звивистий вигляд за рахунок утворення багаточисленних мікроростів. Наявність великої кількості каналців незернистої ендоплазматичної сітки та везикул, які є резервом мембранних структур, свідчить про активацію внутрішньоклітинних регенераційних процесів. У хворих після лікування ербісолом спостерігається збільшення розмірів лімфоцитів, причому це відбувається внаслідок збільшення об'єму їх цитоплазми.

Для хворих на аутоімунний тиреоїдит, як вже зазначалося, характерна наявність підвищеного числа великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ) на фоні незначної кількості В-лімфоцитів, тобто у них активізовані процеси клітинного імунітету поряд із зниженням гуморального. Застосування ербісолу, як і L-тироксину, призводить до появи значної кількості В-лімфоцитів і зниження кількості ВГЛ, але на відміну від останнього, ербісол викликає появу лімфоцитів з функціональною активністю.

Електронно-мікроскопічне та морфометричне дослідження показало, що лікування ербісолом і L-тироксином хворих на аутоімунний тиреоїдит, з одного боку, запобігає розвитку деструктивних змін в плазматичній мембрані лімфоцитів, а, з другого боку, сприяє підвищенню гуморального імунітету. Ербісол викликає більш виразні морфологічні і функціональні зміни в В-лімфоцитах.

## ВИСНОВКИ

У дисертації експериментально і теоретично обґрунтовано застосування стимуляторів специфічних гуморальних реакцій імунітету, спроможних пригнічувати клітинні ефектори аутоагресії, для лікування аутоімунного тиреоїдиту.

На перших етапах формування АІТ імунне запалення щитовидної залози супроводжується збільшенням органу, появою в крові антитиреоглобулінових і

антитиропероксидазних антитіл та суттєвим підвищенням в циркуляції вмісту цитокінів макрофагального і лімфоцитарного походження. Переважне збільшення в крові концентрації  $IFN\gamma$  по відношенню до  $IL-4$  є прямим свідком переважання при аутоімунному тиреоїдиті клітинних реакцій імунітету.

На фазі первинного аутоімунного запалення щитовидної залози без порушення функції останньої застосування L-тироксину призводить до покращення загального стану хворого та депресії антитілоутворення до тиреоглобуліну з одночасною активацією реакцій проти тиропероксидази, прискоренню руйнування фолікулів та розвитку фіброзного процесу. Виходячи з цього, використання L-тироксину, як лікувального засобу при аутоімунному запаленні щитовидної залози на тлі еутиреозу є недоцільним.

Застосування ербісолу на початкових фазах формування аутоімунного тиреоїдиту приводить до покращення загального стану хворих та нормалізації гормональної активності щитовидної залози. Цей ефект препарату пов'язаний з його спроможністю пригнічувати клітинні реакції аутоагресії за рахунок реверсії імунної відповіді та збереження нормального рівня в організмі ТТГ.

При комбінованій терапії хворих на АІТ L-тироксинам і ербісолом спостерігаються переважно ефекти, притаманні ербісолу. Практично не змінюється об'єм щитовидної залози, відсутня активація утворення осередків фіброзу, зберігаються усі ознаки реверсії імунної відповіді та проявляються симптоми пригнічення аутоагресії з відчутним зниженням вмісту в крові антитиропероксидазних антитіл. При цьому ербісол повністю знімає супресивну дію тироксину щодо синтезу ТТГ (до лікування концентрація ТТГ складала  $1,9\pm 0,1$ , після лікування –  $1,7\pm 0,2$  мкЕ/мл). Механізм цього явища не зрозумілий, але сам факт його прояву навіть при гіпотиреозі свідчить про доцільність використання L-тироксину з лікувальною метою сумісно з ербісолом.

В гостру фазу розвитку аутоімунного тиреоїдиту на фоні відносного лімфоцитозу у хворих спостерігається суттєве зменшення в крові кількості Т-лімфоцитів усіх субпопуляцій з відносним збільшенням Т клітин з фенотипом хелперів (CD 4+) і співвідношення CD 4+ лімфоцитів до CD 8+ клітин. Паралельно в циркуляції статистично достовірно зростає абсолютна та відносна кількість В-лімфоцитів. Означені зміни показників клітинного компартменту імунного апарату проявляють здатність до нормалізації у хворих через 1 місяць після лікування L-тироксинам чи ербісолом. Інтенсивність цієї нормалізації конкордантна ступеню супресії аутоагресії та величині зниження в крові концентрації прозапальних цитокінів. Є всі підстави вважати, що лімфоцитарний дисбаланс в периферійній крові хворих на АІТ є вторинною реакцією імунної системи на хронічний стрес, індукований  $IL-1$  та  $TNF$ , носить захисний характер і не потребує застосування спеціальних імуностимулюючих терапевтичних заходів.

Сукупність одержаних в роботі даних дозволяє стверджувати, що зміни гормональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи на початковій стадії розвитку аутоімунного процесу обумовлені, головним чином, дією прозапальних цитокінів на тиреоцити і тиреотрофи та встановленням нових взаємовідносин між активованою імунною системою і гіпофізом.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Виходячи із спроможності ербісолу викликати інверсію імунної відповіді, яка супроводжується інгібіцією аутоімунного запалення щитовидної залози, доцільно впровадити його в широку клінічну практику для лікування аутоімунного тиреоїдиту.

Рівень прозапальних цитокінів ( $IL-1$ ,  $TNF$ ,  $IFN\gamma$ ) в периферійній крові відображає ступінь аутоімунного процесу в щитовидній залозі, і визначення їх концентрації за АІТ можна вважати за кращий спосіб моніторингу перебігу захворювання та встановлення ефективності застосованого лікування хвороби.

Застосування L-тироксину на ранніх стадіях розвитку АІТ зі збереженням гормональної функції щитовидної залози є недоцільним.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Конах В.М. Клінічні проблеми аутоімунного тиреоїдиту // Лікарська справа. - 1999. - №7-8. - С. 38-46.
2. Боднар П.М., Комісаренко Ю.І., Михальчишин Г.П., Матюшенко В.В, Конах В.М., Ніфонтowa Л.В. Аутоімунний поліендокринний синдром // Журнал практичного лікаря. - 1999. - №5. - С. 7-10.
3. Конах В.М., Боднар П.М., Ніколаєнко О.М. Лікувальний ефект ербісолу при аутоімунному тиреоїдиті // Ліки. - 2000. - №1-2. - С.107-109.
4. Боднар П.М., Конах В.М, Ларін О.С. Вплив ербісолу на рівень цитокінів периферичної крові у хворих аутоімунним тиреоїдитом // Доповіді національної академії наук України. -2000. -№8.- С.190-192.
5. Конах В.М., Скибінська Т.Р., Куфтирева Т.П. Електронномікроскопічне дослідження лімфоцитів периферійної крові хворих на аутоімунний тиреоїдит при лікуванні ербісолом та L-тироксинам //Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2001. - №1. - С. 23-26.
6. Комісаренко Ю.І., Матюшенко В.В., Конах В.М. Особливості діагностики та лікування аутоімунного тиреоїдиту // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. - 1998. - С.146-147.
7. Конах В.Н. Влияние эрбисола на цитокиновый профиль при аутоимунном тиреоидите // Имунологія та алергологія. - 1999. - №3. - С.46.
8. Конах В.М. Стан імунної системи у хворих на аутоімунний тиреоїдит при лікуванні їх L-тироксинам та ербісолом // Имунологія та алергологія. - 2000. - №2-3. - С.64.
9. Боднар П.М., Конах В.М., Матюшенко В.В., Прапро О.В. Аутоімунний тиреоїдит: діагностика та лікування // Ендокринологія. - 2001, Т.6. - С. 23, додаток.
10. Боднар П.Н., Конах В.Н., Матюшенко В.В. Лечение Эрбисолом аутоиммунного тиреоидита // VIII Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. - Москва - 2001. - С. 192-193.

## АНОТАЦІЯ

**Конах В.М.** *Клінічна оцінка ефективності ербісолу у хворих на аутоімунний тиреоїдит.* – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ, 2001.

Дисертацію присвячено вивченню терапевтичної дії ербісолу на хворих аутоімунним тиреоїдитом. Обстежено 116 хворих на АІТ, у 102 хворих зареєстровано еутиреоз, 14 мали клінічні і лабораторні ознаки гіпотиреозу. Ербісол призначали за схемою – перші 10 днів по 4,0 мл, а потім 10 днів по 2,0 мл внутрішньом'язево 1 раз на добу. Для порівняння контрольна група аналогічних хворих одержувала L-тироксин (1,6 мкг на кг маси тіла). Внаслідок проведених клініко-лабораторних досліджень виявлено, що ербісол викликає реверсію імунної відповіді, яка проявляється супресією клітинних реакцій імунітету завдяки дії цитокінів, які активують елементи гуморальної ланки імунітету. Внаслідок цього суттєво пригнічуються специфічні для АІТ аутоімунні процеси. І з цієї точки зору ербісол може розглядатися як патогенетичний засіб лікування аутоімунного тиреоїдиту. При цьому завдяки депресії аутоагресії та збереження нормального рівня ТТГ в організмі пригнічуються різні механізми, які викликають руйнування тиреоцитів.

**Ключові слова:** ербісол, аутоімунний тиреоїдит, імунна система, цитокіни, щитовидна залоза, L-тироксин, антитіла.

## АННОТАЦИЯ

**Конах В.Н.** *Клиническая оценка эффективности эрбисола у больных аутоиммунным тиреоидитом.* – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14. – эндокринология. – Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, Киев, 2001.

Диссертация посвящена изучению механизмов действия и эффективности применения нового отечественного препарата эрбисол у больных аутоиммунным тиреоидитом. Эрбисол – это комплексный продукт гидролиза компонентов клеточных мембран гомогенизированной эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Обследовано 116 больных с впервые выявленным аутоиммунным тиреоидитом. Все больные были разделены на три группы. Первая группа больных получала L-тироксин в дозе 1,6 мкг на кг массы тела, вторая группа из 50 больных получала эрбисол по схеме: первые 10 дней – по 4,0 мл, а затем 10 дней – по 2,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки, третья группа из 36 больных находилась на комбинированном лечении L-тироксина и эрбисолом. У большинства больных (102 человека) зарегистрирован эутиреоз, 14 имели клинические и лабораторные признаки гипотиреоза. Чаще АИТ развивался в возрасте от 25 до 45 лет (63 больных) и в возрасте от 45 до 65 лет (28 больных). Для оценки терапевтического действия эрбисола использовали общепринятые методы исследования, которые включали анализ клинических показателей, УЗИ щитовидной железы, определение тиреоидных гормонов и антитиреоидных антител. Об интенсивности воспалительного аутоиммунного процесса в щитовидной железе судили по количеству в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 и тумор-некротического фактора, а о характере иммунного ответа – по концентрации в крови интерлейкина 4 и интерферона гамма. Состояние иммунной системы изучали по таким показателям, как количество периферических лимфоцитов и их субпопуляций, концентрации иммуноглобулинов основных классов, содержанию циркулирующих иммунных комплексов и электронно-микроскопической характеристике лимфоцитов периферической крови.

Применение эрбисола на начальных стадиях формирования аутоиммунного тиреоидита приводит к улучшению общего состояния больных при незначительном уменьшении объема щитовидной железы и сохранении ее первичной экзогенности. Одновременно активизируется гормонопродуцирующая функция органа, о чем свидетельствует почти двукратное повышение содержания в крови тироксина с адекватной реакцией на него гипофиза. В отличие от L-тироксина эрбисол вызывает активацию синтеза как антитиреоглобулиновых, так и антипероксидазных аутоантител с увеличением в циркуляции содержания иммуноглобулинов класса Ig M, при существенном падении концентрации циркулирующих иммунных комплексов (почти вдвое). Параллельно наблюдается статистически достоверное снижение в крови количества провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения и ИФН $\gamma$  (в 3 раза). Наоборот, концентрация ИЛ-4 в крови несколько, но не существенно повысилась. Как следствие, концентрационное соотношение ИФН $\gamma$ /ИЛ-4 приближается к норме и составляет 4,7:1. По данным электронно-микроскопических исследований в циркуляции под влиянием эрбисола накапливается повышенное количество активированных В-лимфоцитов. Обобщая эти результаты можно утверждать, что данный препарат вызывает реверсию иммунного ответа, которая проявляется супрессией клеточных реакций иммунитета. В результате этого существенно специфические для АИТ аутоиммунные реакции, и с этой точки зрения эрбисол может рассматриваться как патогенетический способ лечения аутоиммунного тиреоидита.

При комбинированном лечении больных АИТ L-тироксинами и эрбисолом наблюдаются эффекты, характерные для эрбисола. Практически не изменяется объем щитовидной железы, отсутствует активация образования фиброза, сохраняются все признаки реверсии иммунного ответа и проявляются симптомы угнетения аутоагрессии со значительным снижением содержания в крови антитиропероксидазных антител. При этом эрбисол полностью снимал супрессивное влияние тироксина на синтез ТТГ (до лечения концентрация ТТГ составляла  $1,9 \pm 0,1$ , после лечения –  $1,7 \pm 0,2$  мкМЕ/мл). В связи с этим рекомендовано применение L-тироксина совместно с эрбисолом.

**Ключевые слова:** эрбисол, аутоиммунный тиреоидит, иммунная система, цитокины, щитовидная железа, L-тироксин, антитела.

## SUMMARY

**Valentina KONAKH.** *The Clinical Evaluation of the Effectiveness of ERBISOL at the Patients Suffered on Autoimmunity Thyreoiditis.* – Manuscript.

Thesis for the Degree of Candidate of Medical Sciences, speciality 14.01.14 – endocrinology. – Institute of endocrinology and metabolism named after V.P. Komissarenko of AMS of the Ukraine, Kyiv, 2001.

This research work is devoted to research of a therapeutic effect of ERBISOL on the patients suffered on Autoimmunity Thyreoiditis. 116 patients suffered on Autoimmunity Thyreoiditis were studied, euthyroidism was registered on 102 patients, 14 patients had clinical and laboratory features of hypothyroidism. ERBISOL was used according following scheme – the first 10 days – 4.0 ml, then 10 days – 2.0 ml intramuscular one time per day. For comparison the control group of the same patients used L-thyroxin (1.6 mkg on 1 kg of the weight). As the result of the clinical-laboratory research it was disclosed that ERBISOL causes the reversion of immunal reaction, which manifests the suppression the cellular reaction of immunity through the cytokine, the activated elements of humoral chains of immunity. As the result the specific for AIT autoimmunial processes are suppressed, and ERBISOL could be considered as the pathogenic mean for treatment of Autoimmunity Thyreoiditis. At the same time maintaining the integrity of thyreocytis is not only because of reducing of the intensity of autoagression, but also – the normal level of TTG.

**Key words:** ERBISOL, Autoimmunity Thyreoiditis, immune system, cytokines, thyroid, L-thyroxin, antibodies.