

ВТОРИЧНЫЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЕ НАРУШЕНИЯ В ИСХОДЕ ГИПОВИТАМИНОЗА D У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

И.В. Король, канд. мед. наук, доцент

Л.А. Иванова, д-р мед. наук, профессор

Ю.С. Коваленко, канд. мед. наук, доцент

Л.В. Ружицкая, ассистент

И.Ю. Танин, ассистент

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России
(Россия, г. Краснодар)

DOI:10.24412/2500-1000-2022-8-3-34-39

Аннотация. Известно, что гиповитаминоз D имеет высокую частоту встречаемости у больных с аутоиммунным тиреоидитом, а применение холекальциферола положительно влияет на титр антител к тиреопероксидазе в сторону их уменьшения. Целью работы явилось изучение частоты вторичных фосфорно-кальциевых нарушений в исходе гиповитаминоза D у больных с аутоиммунным тиреоидитом и без него. Выявлено, что вторичные фосфорно-кальциевые нарушения существенно чаще диагностируются у больных с гиповитаминозом D и АИТ, чем у больных с гиповитаминозом D без тиреоидной патологии: гипокальциемия – на 28,3% случаев, гипомагниемия – на 30,8%, вторичный гиперпаратиреоз – на 24,1% случаев. Таким образом, АИТ является фактором риска развития вторичных фосфорно-кальциевых нарушений в исходе гиповитаминоза D. Данные дефицитные состояния требуют коррекции для улучшения как качества жизни пациентов, так и течения аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гиповитаминоз D, гипокальциемия, гипомагниемия.

В настоящее время большое внимание уделяется статусу витамина D при различных заболеваниях, что обусловлено его важнейшей ролью в организме. Основная функция витамина D заключается в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (ФКО). Биологически активный кальцитриол (1,25(OH)₂D) связывается со специфическим ядерным рецептором клеток-мишеней и индуцирует транскрипцию структурных генов, ответственных за синтез специфических белков. При этом только 10% генов кодируют белки, регулирующие ФКО. Действие кальцитриола направлено на повышение содержания кальция и фосфора в крови за счет увеличения их абсорбции в кишечнике и реабсорбции в почках. Основное влияние витамина D на костную ткань заключается в обеспечении процессов костного ремоделирования, созревания остеоида и роста костей.

Хорошо изучены и плеiotропные эффекты витамина D, обусловленные экс-

прессией «некальциемических» генов. Кальцитриол и ионы кальция обеспечивают сокращение мышц и влияют на пролиферацию и дифференцировку миоцитов и клеток эпидермиса, а также регулируют синтез фактора роста фибробластов-23 и его рецепторов, что улучшает свойства соединительной ткани. Витамин D за счет протеинкиназы-C повышает содержание белков Е-кадгерина и β-катенина, которые играют важную роль в профилактике канцерогенеза. Доказаны нейропротективная роль витамина D в замедлении развития болезней Альцгеймера и Паркинсона. Кальцитриол подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и оказывает положительное влияние на массу тела и инсулинорезистентность. Дефицит витамина D связан с риском развития синдрома поликистозных яичников, а у беременных повышает риск акушерских осложнений. У мужчин гиповитаминоз D нарушает фертильность за счет снижения

уровня тестостерона и ухудшения сперматогенеза [1, с. 188-356].

Важным свойством витамина D является иммуномодулирующий эффект за счет регуляции деления Т-хелперов и дифференцировки В-лимфоцитов, что повышает защиту от бактериальных и вирусных инфекций, снижает процессы аутоагрессии [2, с. 519, 522]. Доказано усиление активности аутоиммунных процессов при низком уровне витамина D и снижение аутореактивности при назначении холекальциферола. Так, в одном из исследований, у 52 пациентов с первичным гипотиреозом в исходе АИТ дефицит витамина D был установлен в 94,2% случаев, при этом имела место достоверная отрицательная корреляция между уровнем 25(ОН)D и титром антител к ТПО ($r=-0,172$; $p=0,046$). Эти пациенты были рандомизированы на две группы, где в первой группе получали холекальциферол (2000 МЕ/сут) и препараты кальция (1000 мг/сут), во второй группе – только препараты кальция (1000 мг/сут). Лечение продолжалось в течение 12 недель. У пациентов, получавших холекальциферол, в конце периода лечения было зафиксировано достоверное снижение уровня антител к ТПО на 48,1% в отличие от пациентов второй группы [3, с. 28-29].

В другом исследовании у 218 пациентов греческой популяции с АИТ в 85,3% случаев был выявлен гиповитаминоз D, при этом у всех пациентов наблюдалась значимая отрицательная корреляция между уровнями 25(ОН)D в сыворотке и уровнями АТ ТПО. Для коррекции уровня 25(ОН)D был назначен холекальциферол в дозе 1200-4000 МЕ/сутки в течение 4 месяцев, что вызвало значительное снижение (на 20,3%) уровня АТ ТПО в сыворотке. Авторы предположили, что дефицит/недостаточность витамина D могут быть связаны с патогенезом АИТ и назначение холекальциферола может способствовать его лечению [4, с. 222].

Таким образом, в мировой литературе известны данные о частоте гиповитаминоза D при АИТ и о влиянии приема холекальциферола на титр АТ ТПО, но исследованию вторичных фосфорно-

кальциевых нарушений в исходе гиповитаминоза D и их коррекции у больных с АИТ уделялось немного внимания. Мы полагаем, что изучение не только статуса витамина D, но и его влияния на фосфорно-кальциевый обмен у больных с АИТ является оправданным и актуальным, так как длительный хронический дефицит витамина D часто сопровождается гипокальциемией, гипомагниемией, гипо / гиперфосфатемией и вторичным гиперпаратиреозом, что может ухудшать качество жизни пациента и компенсацию тиреоидной патологии.

Цель: изучить частоту вторичных фосфорно-кальциевых нарушений в исходе гиповитаминоза D у взрослых больных с аутоиммунным тиреоидитом и без него.

Материалы и методы исследования. В клиническое поперечное выборочное контролируемое исследование был включен 41 пациент (7 мужчин, 34 женщины) с АИТ, которые составили основную группу (средний возраст $38,2 \pm 4,76$ лет) и 39 пациентов (6 мужчин и 33 женщины) с отсутствием патологии щитовидной железы (ЩЖ), которые вошли в группу контроля (средний возраст $40,29 \pm 3,88$ лет). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по гендерному и возрастному составу. В основной группе 16 пациентов имели первичный манифестный гипотиреоз в исходе АИТ, 12 больных – субклинический гипотиреоз, 13 пациентов – АИТ без нарушения тиреоидной функции (зоб Хашимото). Диапазон суточной дозы левотироксина при лечении манифестного гипотиреоза составил 75-150 мкг/сутки, субклинического – 12,5-50 мкг/сутки. Все больные с гипотиреозом были компенсированы.

Критериями включения в основную группу явились: подписанное информированное согласие, подтвержденный АИТ. Критерии включения в контрольную группу составили: подписанное информированное согласие, отсутствие патологии ЩЖ. Критерии исключения из исследования: возраст <18 лет, патология ФКО в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания.

Всем больным исследовали общий кальций (референсный интервал (РИ) 2,2-2,5 ммоль/л), магний (РИ 0,73-1,03 ммоль/л), фосфор (РИ 0,89-1,45 ммоль/л) сыворотки на анализаторе «Konelab» («Thermo Fisher Scientific», Финляндия); паратиреоидный гормон (ПТГ) (РИ 1,6-6,9 пмоль/л), тиреотропный гормон (РИ 0,27-4,2 мМЕ/л), свободный тироксин (РИ 12,0-22,0 пмоль/л), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО) (РИ < 35 МЕ/мл) сыворотки электрохемилюминесцентным методом на аппаратах «Elecsys 1010, 2010» («Roche», Швейцария); общий витамин D – иммуноферментным методом на аппарате «AbbottArchitect 8000» (США). Проводили ультразвуковое (УЗ) исследование ЩЖ с помощью УЗ аппарата «Sonoscare» (Китай). Полученные

результаты обрабатывали с помощью пакета программы Statistica 6.0. Для сравнения результатов использовали критерии t-Стьюдента и χ^2 -Пирсона. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования выявлено, что частота дефицита/недостаточности витамина D в основной группе (n=34, 82,93%) была существенно выше на 34,2%, чем в контрольной (n=19, 48,7%). При этом у пациентов с АИТ чаще выявлялся дефицит витамина D, чем недостаточность – соответственно 21 (51,2%) и 13 (31,7%) случаев. Также получено, что у пациентов с АИТ частота дефицита витамина D значимо выше на 23%, чем у пациентов с отсутствием патологии щитовидной железы (табл. 1).

Таблица 1. Статус общего витамина D (25(OH)D) у больных с аутоиммунным тиреоидитом и у больных без тиреоидной патологии

Статус общего витамина D (25(OH)D)	Основная группа, % (n), (n=41)	Контроль, % (n), (n=39)
Гиповитаминоз (<30 нг/мл)	82,9 (n=34) ¹	48,7 (n=19)
Недостаточность (20-29 нг/мл)	31,7 (n=13)	20,5 (n=8)
Дефицит (<20 нг/мл)	51,2 (n=21) ²	28,2 (n=11)
Норма (30-100 нг/мл)	17,1 (n=7)	51,3 (n=20)

Примечание. В сравнении с показателями контрольной группы:

¹ - χ^2 Пирсона=10,461, $p < 0,002$; ² - χ^2 Пирсона=4,411, $p < 0,036$

Пациентам основной и контрольной групп, у которых был диагностирован гиповитаминоз D, исследовались показатели уровней альбумин-скорректированного кальция, фосфора, магния, паратиреоидного гормона крови. В результате исследования выявлено, что у 15 пациентов с АИТ и гиповитаминозом D имела место гипокальциемия, у 23 пациентов – гипомагниемия, у 10 пациентов развился компенсаторный вторичный гиперпаратиреоз, а у 7 пациентов обнаружено сочетание низко-

нормального неадекватного уровня ПТГ с гипокальциемией. У всех обследуемых основной и контрольной групп снижения уровня ПТГ ниже референса выявлено не было. У пациентов без тиреоидной патологии в исходе гиповитаминоза D гипокальциемия, гипомагниемия, вторичный гиперпаратиреоз и случаи сочетания неадекватного низконормального уровня ПТГ с гипокальциемией развивались существенно реже. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Вторичные фосфорно-кальциевые нарушения в исходе гиповитаминоза D у больных с аутоиммунным тиреоидитом и без него

Показатель	Основная группа с гиповитаминозом D, % (n) (n=34)	Контрольная группа с гиповитаминозом D, % (n) (n=19)
Гипокальциемия	44,1 (n=15) ¹	15,8 (n=3)
Гипомагниемия	67,6 (n=23) ²	36,8 (n=7)
Гипофосфатемия	5,9 (n=2)	5,3 (n=1)
Гиперфосфатемия	8,8 (n=3)	5,3 (n=1)
Вторичный гиперпаратиреоз	29,4 (n=10) ³	5,3 (n=1)
Низконормальный уровень ПТГ	20,6 (n=7) ⁴	0 (n=0)

Примечание. В сравнении с показателями контрольной группы:

¹ - χ^2 Пирсона=4,361, $p < 0,037$; ² - χ^2 Пирсона=4,709, $p < 0,031$;

³ - χ^2 Пирсона=4,322, $p < 0,038$; ⁴ - χ^2 Пирсона=4,507, $p < 0,034$;

В основной и контрольной группах у больных с гиповитаминозом D также рассчитывались средние показатели уровней витамина D, альбумин-скорректированного кальция, фосфора, магния, паратиреоидного гормона крови. Средний уровень витамина D у пациентов с АИТ составил $17,4 \pm 2,16$ нг/мл, что существенно ниже аналогичного показателя группы контроля – $25,97 \pm 2,6$ нг/мл. Между больными основной и контрольной групп

с диагностированным гиповитаминозом D получены значимые отличия по средним показателям общего кальция сыворотки с поправкой на альбумин – $2,1 \pm 0,18$ и $2,5 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно, магния сыворотки – $0,72 \pm 0,04$ и $0,81 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно и ПТГ – $7,85 \pm 1,12$ и $4,7 \pm 0,98$ пмоль/л соответственно. При этом не получено значимых отличий по среднему уровню фосфора крови. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Средние уровни витамина D и показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных с гиповитаминозом D и аутоиммунным тиреоидитом и гиповитаминозом D без тиреоидной патологии

Показатель	Основная группа с гиповитаминозом D, (n=34)	Контрольная группа с гиповитаминозом D, (n=19)
25(OH)D, нг/мл	$17,4 \pm 2,16^1$	$25,97 \pm 2,6$
Кальций общий, ммоль/л	$2,1 \pm 0,18^2$	$2,5 \pm 0,08$
Магний, ммоль/л	$0,72 \pm 0,04^3$	$0,81 \pm 0,02$
Фосфор, ммоль/л	$1,12 \pm 0,24$	$1,41 \pm 0,3$
ПТГ, пмоль/л	$7,85 \pm 1,12^4$	$4,7 \pm 0,98$

Примечание. В сравнении с контрольной группой:

¹ - t-критерий Стьюдента=2,54, p=0,0144; ² - t-критерий Стьюдента=2,03, p=0,047621; ³ - t-критерий Стьюдента=2,01, p=0,049573; ⁴ - t-критерий Стьюдента=2,12, p=0,039291

Обсуждение. По данным нашего плотного исследования выявлено, что вторичные фосфорно-кальциевые нарушения существенно чаще диагностируются у больных с гиповитаминозом D и АИТ, чем у больных с гиповитаминозом D без тиреоидной патологии: гипокальциемия – на 28,3% случаев, гипوماгнемия – на 30,8%, вторичный гиперпаратиреоз – на 24,1% случаев, сочетание неадекватного низконормального уровня ПТГ с гипокальциемией на 20,6% случаев. Также нами получено, что частота выявления гиповитаминоза D у больных с АИТ выше на 34,2% (82,9%, n=34), в сравнении с контрольной группой без АИТ (48,7%, n=19). При этом наличие АИТ значимо увеличивает частоту обнаружения дефицита витамина D на 23% в сравнении с контролем.

Нужно отметить, что у 7 пациентов с АИТ и гиповитаминозом D имело место сочетание низконормального неадекватного уровня ПТГ с гипокальциемией, что у больных с АИТ может быть следствием аутоиммунного гипопаратиреоза (ГПТ), который часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в рамках

аутоиммунного полигландулярного синдрома. Подтвердить или опровергнуть аутоиммунный ГПТ в таких случаях можно путем исследования специфических аутоантител к клеткам околотитовидных желез (антитела к CaSR, NALP5Abs, IFN α Abs, TRNAbs, AADC, THAbs, ACA, 21-OHAbs) [5, с. 55-56], но в ходе нашего исследования их уровень не определялся. Необходимо помнить, что снижение признаков гипотиреоза в ходе лечения тироксинном может выявлять скрытый гипопаратиреоз, а потому внимательно следить за появляющимися симптомами гипокальциемии и исследовать показатели ФКО.

Возможными причинами высокой частоты гиповитаминоза D и фосфорно-кальциевых нарушений при АИТ могут быть недостаточное употребление больными молочных продуктов и продуктов животного происхождения, веганство или вегетарианство, дефицит инсоляции, заболевание печени и (или) почек, синдром мальабсорбции, целиакия, стеаторея, холестаза, генетическая предрасположенность к гиповитаминозу D, обусловленная полиморфизмом гена рецептора витамина D,

частота которого может увеличиваться у людей с АИТ [6, с. 8-10].

Диагностированные дефициты минералов восполняют для улучшения качества жизни и прогноза пациента, в том числе, для улучшения исхода аутоиммунного тиреоидита. Так, доказано влияние цитозольного кальция на функционирование сигнальных путей ТТГ. Хорошо изучена роль саркоплазматических ретикулярных Ca^{2+} -АТФаз, обеспечивающих высокую концентрацию кальция в эндоплазматическом ретикулуме, в контроле дифференцировки и количества тиреоцитов, синтезе тиреоглобулина, экспрессии генов белков тиреопероксидазы и натрий-йодного симпортера [7, с. 855-856].

Для профилактики вторичных фосфорно-кальциевых нарушений у больных с АИТ необходимо регулярно контролировать уровень 25(OH)D, особенно в сезонные периоды потенциального гиповитаминоза. Если у больного с АИТ гиповитаминоз D приводит к развитию дефицита кальция и (или) магния, то препараты холекальциферола назначают с препаратами кальция и магния соответственно. Также важным условием компенсации ФКО является ежедневное употребление молочных продуктов (1000 мг пищевого кальция в сутки), продуктов с высоким содержи-

ем магния (гречневая и овсяная крупы, зелень, орехи, семечки) и витамина D (жирные молочные продукты, яйцо, рыба). В случае подтвержденного вторичного гиперпаратиреоза, который является компенсаторной реакцией на гипокальциемию и (или) гиперфосфатемию, необходима коррекция данных состояний, что приведет к нормализации уровня ПТГ.

Выводы. У пациентов с АИТ и гиповитаминозом D вторичные фосфорно-кальциевые нарушения диагностируются чаще, чем при гиповитаминозе D и отсутствии патологии щитовидной железы. Таким образом, АИТ является фактором риска развития вторичных фосфорно-кальциевых нарушений в исходе гиповитаминоза D. Целесообразным является исследование уровня общего витамина D у больных с АИТ и своевременная коррекция его дефицита/недостаточности для предупреждения развития патологии минерального обмена. При доказанном гиповитаминозе D необходимо исследовать уровни альбумин-скорректированного кальция, фосфора, магния и ПТГ крови для обнаружения вторичных фосфорно-кальциевых нарушений, которые требуют медикаментозной коррекции для улучшения качества жизни, прогноза пациента и компенсации тиреоидной патологии.

Библиографический список

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 576 с.
2. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza // *Adv. Nutr.* 2012; 3(4): 517-525.
3. Поворознюк В.В., Панькив И.В. Содержание витамина D у больных аутоиммунным тиреоидитом со сниженной функцией щитовидной железы // *Международный эндокринологический журнал.* – 2014. – №5 (61). – С. 27-30.
4. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015 Sep-Dec; 18(3): 222-7.
5. Гипопаратиреоз у взрослых: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринных хирургов, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи. Составители: И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева [и др.]. – Москва, 2021. – 94 с.
6. Дефицит витамина D: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. Составители: И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая [и др.] – Москва, 2021. – 61 с.
7. Ulianich L., Secondo A., De Micheli S. et al. TSH/cAMP up-regulate sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases expression and activity in PC C13 thyroid cells // *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 150: 851-861.

SECONDARY PHOSPHORUS-CALCIUM DISORDERS IN THE OUTCOME OF HYPOVITAMINOSIS D IN PATIENTS WITH AND WITHOUT AUTOIMMUNE THYROIDITIS

I.V. Korol', *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

L.A. Ivanova, *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Yu.S. Kovalenko, *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

I.Yu. Tanin, *Assistant*

L.V. Ruzhitskaya, *Assistant*

Kuban State Medical University

(Russia, Krasnodar)

***Abstract.** It is known that hypovitaminosis D has a high incidence in patients with autoimmune thyroiditis, and the use of cholecalciferol has a positive effect on the titer of antibodies to thyroperoxidase in the direction of their decrease. The aim of the work was to study the frequency of secondary phosphorus-calcium disorders in the outcome of hypovitaminosis D in patients with and without autoimmune thyroiditis. It was revealed that secondary phosphorus-calcium disorders are significantly more often diagnosed in patients with hypovitaminosis D and AIT than in patients with hypovitaminosis D without thyroid pathology: hypocalcemia – by 28.3% of cases, hypomagnesemia – by 30.8%, secondary hyperparathyroidism – by 24.1% of cases. Thus, AIT is a risk factor for the development of secondary phosphorus-calcium disorders in the outcome of hypovitaminosis D. These deficient conditions require correction to improve both the quality of life of patients and the course of autoimmune thyroiditis.*

***Keywords:** autoimmune thyroiditis, hypovitaminosis D, hypocalcemia, hypomagnesemia.*