

Вплив вітаміну D на імунopatологічні процеси в разі тиреоїдиту Хашимото: від теорії до практики

Жиророзчинний вітамін D відіграє вирішальну роль у здоров'ї кісток і регулюванні гомеостазу кальцію в організмі. Існує дві основні форми вітаміну D: вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол). Вітамін D₂ міститься в деяких рослинних продуктах, тоді як вітамін D₃ синтезується в шкірі під впливом сонячного світла [1]. Біологічно активна форма вітаміну D, кальцитріол, також відомий як 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)2D) зв'язується з рецепторами вітаміну D (РВД) у різних тканинах по всьому тілу, у тому числі в кістках, кишечнику, нирках, для регулювання метаболізму кальцію і фосфатів. У кишечнику кальцитріол підвищує всмоктування кальцію і фосфору, а в нирках – реабсорбцію кальцію і виведення фосфату [2]. Окрім ролі вітаміну D у здоров'ї кісток дослідження підтвердили його плейотропні ефекти на практично всі системи та процеси в організмі, зокрема на регулювання настрою, імунної функції, зниження ризику хронічних серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ін. [3-6].

Ключові слова: вітамін D, тиреоїдит Хашимото, автоімунні розлади, цитокіни, анти-тиреоїдні антитіла.

Адекватний рівень вітаміну D необхідний для профілактики скелетно-м'язових [7] і серцево-судинних захворювань ССЗ [8], деменції [9, 10], раку [11], автоімунних [4] і метаболічних [12] розладів, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [11, 13] і навіть захворювань нирок [14]. Приклади плейотропних ефектів вітаміну D та їхнє клінічне значення за різних патологій наведено в таблиці.

Результати нещодавнього об'єднаного аналізу, який узагальнив дані 7,9 млн учасників, проведеного Суї та співавт. [15], показали, що 15,7% світової популяції страждає на дефіцит вітаміну D. Водночас інші дослідження показують, що поширеність дефіциту вітаміну D в Європі може досягати 40%, а важкого дефіциту вітаміну D – 13% [16].

Досягнення належного рівня вітаміну D лише завдяки харчуванню або сонячному світлу може стати проблемою для численних груп високого ризику дефіциту вітаміну D, до яких належать, серед інших, люди віком понад 65 років, представники негроїдної раси, онкологічні хворі, пацієнти із синдромом мальабсорбції, ССЗ, діабетом, ожирінням та автоімунними патологіями, зокрема із тиреоїдитом Хашимото (ТХ) [17, 18].

Роль вітаміну D у разі тиреоїдиту Хашимото

Тиреоїдит Хашимото – автоімунне захворювання щитоподібної залози (АІЗЩЗ) зі складною етіопатологією, яка охоплює генетичні механізми (наприклад, гени головного комплексу гістосумисності, ГКГ) і чинники довкілля, зокрема перенесені інфекції, прийом ліків і куріння, а також рівень таких мікроелементів, як йод, залізо і селен [19, 20]. Із захворюваністю 0,3-1,5 випадку на 1 тис осіб ТХ є найпоширенішою причиною гіпотиреозу в районах із високим умістом йоду [21].

Виявлено, що ядром автоімунного процесу в разі ТХ є порушення толерантності до тиреоїдних автоантигенів, що призводить до руйнування ЩЗ шляхом інфільтрації CD4⁺-Т-клітинами, макрофагами і плазматичними клітинами, які виробляють автоантитіла проти тиреоїдної пероксидази (анти-ТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ) [22]. Саме тому виявлення

підвищених титрів цих антитіл зазвичай використовують для діагностики ТХ [23].

Незважаючи на численні дослідження імунopatології, ТХ залишається невиліковним захворюванням із непередбачуваним перебігом, яке часто призводить до лімфоцитарної деструкції ЩЗ та потреби в замісній терапії тиреоїдними гормонами протягом усього життя [24, 25].

Утім деякі дослідження показали, що корекція модифікованих чинників ризику може поліпшити імунологічні та клінічні наслідки в пацієнтів із ТХ. Ці втручання передбачають, зокрема, корекцію харчування, контроль стресу та прийом добавок вітаміну D [26-29].

Зв'язок між вітаміном D, захворюваністю на ТХ і рівнями антитіл

Широкомасштабні дослідження, у тому числі систематичні огляди та метааналізи, підтверджують зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і ТХ. Метааналіз обсерваційних досліджень Taheriniya та співавт. [30] виявив нижчий рівень вітаміну D у пацієнтів із ТХ проти загальної популяції, що перегукується з результатами, отриманими в метааналізах Wang та співавт. [31] і Stefanic і Tokic [32]. У дослідженнях Kim та співавт. [33, 34] дефіцит вітаміну D був достовірно пов'язаний із вищою поширеністю автоімунних захворювань ЩЗ. Інші дослідження показали, що низький рівень 25(OH)D корелює з поширеністю ТХ серед дітей і підлітків [35], а також пацієнтів з ожирінням [36]. Крім того, деякі дослідження продемонстрували зв'язок між рівнями 25(OH)D у сироватці крові та клінічними проявами ТХ, наприклад тяжкістю гіпотиреозу та поширеністю легких когнітивних порушень [37].

Крім кореляції між статусом вітаміну D і поширеністю ТХ у кількох дослідженнях оцінювали зв'язок між рівнями вітаміну D й анти-тиреоїдних антитіл. У порівняльному дослідженні Aktaş та співавт. [38] спостерігали негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D і рівнем анти-ТПО у 130 пацієнтів із ТХ. Результати, отримані Bozkurt та співавт. [39], також

продемонстрували, що тяжкість дефіциту вітаміну D корелює з тривалістю ТХ, об'ємом ЩЗ та рівнем антитіл.

Імунomodulatory потенціал вітаміну D у разі ТХ

Вплив вітаміну D на імунну систему не викликає сумніву, оскільки безліч мононуклеарних клітин периферичної крові, у тому числі Т- і В-клітини та антигенпрезентувальні клітини (АПК), мають рецептори до нього на своїй поверхні [40]. Через геномні шляхи кальцитріол впливає на транскрипційну активність генів, які беруть участь у функціонуванні імунних клітин, і регулює клітинну диференціацію, клітинний цикл, запрограмовану смерть клітин, відповідь на стрес і боротьбу з інфекціями.

Крім того, вітамін D відіграє значну роль у запобіганні автоімунним процесам [4, 41, 42]. Так, він знижує регуляцію ГКГ II класу та коstimulatory молекул, що експресуються на дендритних клітинах (ДК), які є основними АПК, таким чином запобігаючи надмірній активації Т-клітин [43]. Вітамін D також пригнічує продукування цитокінів ДК і сприяє експресії протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін 10 (ІЛ-10) [44]. У Т-клітинах вітамін D пригнічує проліферацію та диференціювання CD4⁺-Т-клітин (Т-хелперів, Th-клітин) і сприяє їх диференціації в Th2-клітини, що сприяє підтриманню балансу Th1/Th2 [45]. Вітамін D також пригнічує розвиток Th17-клітин і сприяє диференціації регуляторних Т-клітин (Tregs), які запобігають посиленню автоімунної відповіді шляхом секреції протизапальних цитокінів [46]. В-клітини, які виробляють антитіла, також експресують рецептори до вітаміну D. Було виявлено, що вітамін D впливає на В-клітини в різний спосіб, як-от інгібування наївної диференціації або дозрівання В-клітин до плазматичних клітин, що може зменшити вироблення автоантитіл [47].

Rui та співавт. [5] запропонували чотири потенційні механізми, за допомогою яких вітамін D може сприяти пригніченню імунного процесу в разі ТХ:

- Запобігання ДК-залежній активації Т-клітин.
- Зниження експресії гена ГКГ II класу в ЩЗ.
- Вплив на В-клітини.
- Відновлення співвідношення Th17/Tregs.

Зміни імунологічних параметрів і прогноз у разі ТХ після прийому вітаміну D

У кількох дослідженнях вивчали імунологічні та загальні зміни після прийому вітаміну D у пацієнтів із ТХ, у більшості з яких спостерігали значне поліпшення імунних маркерів після втручання. Так, Krusiak та співавт. [48-50] провели дослідження серед різних популяцій пацієнтів із ТХ у Польщі (наприклад, чоловіки з ТХ та алопецією [48], чоловіки з ТХ і дефіцитом тестостерону [49] та жінки з ТХ та еутиреозом [49,50]), в яких дослідники оцінювали рівні анти-ТПО та АТТГ після 6 міс щоденного прийому 2000-4000 МО вітаміну D. У цих дослідженнях концентрація 25(OH)D зросла (часто досягаючи рівнів >30 нг/мл, що є адекватним відповідно до польських, а також центрально-європейських рекомендацій [51, 52]), а рівень анти-тиреоїдних антитіл значно знизився. Зниження титру антитіл також спостерігали в осіб із нормальним вихідним рівнем вітаміну D. Крім того, дослідники виявили багато чинників, що впливають на ефекти вітаміну D на рівень анти-тиреоїдних антитіл. Так, безглютенна дієта пригнічує зниження рівня анти-тиреоїдних антитіл під впливом вітаміну D, імовірно, через меншу кількість в їжі ненасичених жирних кислот, заліза та кальцію, що порушує належне всмоктування вітаміну D у кишечнику [53]. Це є ще одним аргументом проти використання безглютенної дієти в разі автоімунних захворювань, не пов'язаних

із целиацією [54, 55]. Інші дослідження за участю різних популяцій також показали зниження рівнів анти-тиреоїдних антитіл після прийому вітаміну D. Наприклад, у дослідженні Mazokorakis та співавт. [56] спостерігали достовірне зниження рівнів анти-ТПО та АТТГ у разі використання добавок із вітаміном D у дозах від 1200 до 4000 МО щодня протягом 4 міс (з метою підтримання належного рівня 25(OH)D у сироватці крові, тобто 40 нг/мл). Заслужують на увагу також результати дослідження Sinsek та співавт. [57], яке продемонструвало значне зниження рівнів анти-ТПО та АТТГ у турецьких пацієнтів із ТХ і хворобою Грейвса вже через місяць після щоденного прийому вітаміну D. Метааналіз Zhang та співавт. [58] також показав, що добавки вітаміну D знижують титри анти-ТПО та АТТГ, особливо за умови тривалості прийому понад 3 місяці.

Дуже цікавими виявилися результати територіальної програми, проведеної в Канаді. У дослідженні взяли участь 11017 осіб, які отримували вітамін D для досягнення концентрації 25(OH)D >100 нмоль/л (>40 нг/мл). Після 12 міс спостереження дослідники виявили значне зниження рівнів анти-тиреоїдних антитіл [59]. Серед пацієнтів, які мали підвищений вихідний рівень анти-тиреоїдних антитіл, 77,5% досягли меж референтного діапазону АТТГ і 42,2% анти-ТПО. Крім того, сироватковий рівень 25(OH)D ≥ 125 нмоль/л були пов'язані зі зниженням ризику підвищення рівнів анти-тиреоїдних антитіл на 32%.

Варто зазначити, що досягнення належної концентрації вітаміну D було пов'язано зі значним поліпшенням функції ЩЗ, у тому числі зниженням рівня тиреотропного гормону і тяжкості симптомів. Цей ефект був особливо помітним в осіб із субклінічним гіпотиреозом, захворюваність на який знизилася на 72% під час подальшого спостереження.

Таким чином, вітамін D показаний пацієнтам із ТХ як для контролю імунологічних параметрів, так і для поліпшення прогнозу та якості життя. Щодо вибору дози, то найчастіше в описаних дослідженнях вітамін D застосовували в дозі 2000 МО, яка дає можливість достатньо ефективно впливати на імунологічні параметри ТХ, з мінімальним ризиком передозування та виникнення системних побічних ефектів.

Висновки

Зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і зростанням захворюваності на ТХ підтверджено багатьма масштабними дослідженнями, систематичними оглядами та метааналізами. Доведено також негативну кореляцію між рівнями вітаміну D і титрами анти-тиреоїдних антитіл, а також тяжкістю клінічних проявів та ускладнень у разі ТХ. Дослідження впливу добавок вітаміну D на пацієнтів із ТХ показали багатообіцяючі результати, при цьому в більшості випробувань спостерігали значне поліпшення імунологічних маркерів після втручання. Таким чином, додавання вітаміну D у дозі 2000 МО до комплексної схеми лікування ТХ обґрунтоване результатами епідеміологічних і контрольованих клінічних досліджень. Таке втручання потенційно корисне і щодо поліпшення імунологічних параметрів, і в аспекті тяжкості клінічного перебігу та прогнозу титрування із ТХ.

На українському фармацевтичному ринку вітамін D представлений під торговою назвою Відеїн виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Препарат виробляється з високоякісної сировини, доступний у таблетованій формі в дозуванні 1000, 2000, 4000 і 20 000 МО. Різноманітність дозувань покриває потреби пацієнтів із різними показаннями до призначення вітаміну D і є зручним інструментом для лікаря щодо індивідуального підходу в лікуванні. Новинкою від компанії АТ «КВЗ» є Відеїн 20 000, таке дозування містить тижневу дозу вітаміну D в одній капсулі, що дає пацієнту можливість застосовувати препарат 1 раз на тиждень, а не щодня. Це важливо і для лікаря, адже такий режим поліпшує прихильність до терапії і, відповідно, її ефективність.

Список літератури – у редакції.

За матеріалами Lebedzinski F. et al. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. *Nutrients*, 2023. 15. 3174.

Підготувала Ганна Кирпач



Таблиця. Приклади можливих плейотропних ефектів вітаміну D та їхнє потенційне клінічне значення

Група захворювань	Ефекти вітаміну D	Профілактика захворювань
Хвороби опорно-рухового апарату [7]	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулювання проліферації остеобластів. • Регулювання синтезу DMP1 і BSP. • Активізація синтезу м'язових протеїнів 	<ul style="list-style-type: none"> • Рахіт, остеопороз і переломи. • Саркопенія
ССЗ [8]	<ul style="list-style-type: none"> • Регулювання метаболізму кальцію, у тому числі його внутрішньоклітинної концентрації. • Регулювання РААС 	<ul style="list-style-type: none"> • Порушення роботи кардіоміоцитів. • Гіпертонія
Захворювання мозку [9, 10]	<ul style="list-style-type: none"> • Регулювання розвитку дофамінергічної системи. • Зниження індукованої амілоїдом цитотоксичності 	<ul style="list-style-type: none"> • Шизофренія. • Хвороба Альцгеймера, деменція
Рак [11]	<ul style="list-style-type: none"> • Інгібування VEGF. • Блокування клітинного циклу на стадії G0/G1 	<ul style="list-style-type: none"> • Рак простати. • Меланома. • Рак голови та ший
Імуноопосередковані захворювання [4]	<ul style="list-style-type: none"> • Запобігання надмірній активації Т-клітин. • Гальмування розвитку Т-хелперів 17. • Сприяння диференціюванню регуляторних Т-клітин 	<ul style="list-style-type: none"> • РА. • АІЗЩЗ. • СЧВ. • РС
Порушення обміну речовин [12]	<ul style="list-style-type: none"> • Зниження інсулінорезистентності. • Регулювання адипогенезу. 	<ul style="list-style-type: none"> • Цукровий діабет. • Ожиріння
Захворювання жіночої репродуктивної системи [11, 13]	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляція вироблення прогестерону. • Зниження інсулінорезистентності 	СПКЯ
Захворювання нирок [14]	Профілактика ниркового фіброзу, апоптозу та запалення	ХХН

Примітки. АІЗЩЗ – автоімунні захворювання ЩЗ; BSP – кістковий сіалопротеїн; ХХН – хронічна хвороба нирок; DMP – кислий фосфопроїєктин матриксу дентину; РС – розсіяний склероз; РА – ревматоїдний артрит; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СЧВ – системний червоний вовчак; VEGF – фактор росту ендотелію судин.

ТИЖНЕВИЙ курс D₃ в КАПСУЛІ



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/01, UA/18050/01/02, UA/18050/01/03, від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Відеїн-КВ - ТУ У 10.8-35251822-017:2020.



GMP STANDART



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!