

Н.В.Пашковська

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОДІАГНОСТИКИ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й.Сидорчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. При дослідженні циркадіанних ритмів щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб виявлено десинхроноз її функції. Відмічено зсув акрофаз вмісту в крові трийодтироніну та тироксину на денні та вечірні години, батифаз - ранкові години. Визначено найоптимальніший час забору крові для дослідження вмісту тиреоїдних гормонів у хворих на дифузний токсичний зоб.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, циркадіанні ритми, тиреоїдні гормони, хронодіагностика.

Вступ. Більшість патологічних процесів в організмі супроводжується порушенням часової організації фізіологічних функцій, десинхроноз яких необхідно враховувати за проведення діагностичних досліджень та призначенні відповідної терапії. Майже всі залози внутрішньої секреції мають циркадіанну залежність, на підставі чого розроблені тести, що покращують діагностику їх захворювань [2]. Визначення ритмів секреції гормонів і проведення функціональних тестів на їх основі є достатньо точним і надійним критерієм для встановлення діагнозу більшості ендокринопатій, оцінки ефективності призначеної терапії, прогнозування перебігу та наслідків захворювання [3]. Проте хроноритми функції щитовидної залози, хронодіагностика та хронокорекція її патології вивчені недостатньо, а існуючі дані відрізняються великою варіабельністю. Тому ми вирішили дослідити циркадіанні ритми щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб з метою розробки рекомендацій щодо його хронодіагностики.

Мета дослідження. Виявити особливості циркадіанних ритмів функції щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб і розробити рекомендації щодо його хронодіагностики.

Матеріали і методи. Обстежено 78 хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) (26 - з тиреотоксикозом легкого ступеня, 32 - з тиреотоксикозом середнього ступеня важкості, 20 - з важким тиреотоксикозом у стадії декомпенсації без супутніх захворювань та вираженої недостатності кровообігу, а також 20 практично здорових осіб, що склали контрольну групу. Циркадіанні ритми функції щитовидної залози вивчали за допомогою визначення вмісту трийодтироніну (T_3), тироксину (T_4), тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові тричі впродовж доби (08.00; 16.00; 24.00). Отримані дані оброблено за допомогою косінор-аналізу. Вивчали такі параметри ритму: мезор (середньодобовий рівень досліджуваного показника), амплітуду (різницю максимального відхилення від мезору), акрофазу (момент часу, в якому відмічалось максимальне значення показника) і батифазу (момент часу, в якому спостерігалось мінімальне значення показника).

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на тиреотоксикоз легкого ступеня рівень T_3 зростав з 16 год 00 хв до 24 год 00 хв, після чого знижувався до ранку. Мезор його вірогідно збільшувався і становив $2,61 \pm 0,029$ нмоль/л ($P < 0,001$), амплітуда - $2,12 \pm 0,032$ нмоль/л ($P < 0,001$). Акрофаза припадала на 17 год 35 хв, батифаза - на 8 год 22 хв. Середній рівень T_4 вірогідно зростав відносно контролю і дорівнював $152,54 \pm 1,621$ нмоль/л ($P < 0,001$), розмах коливань становив $31,22 \pm 0,598$ нмоль/л ($P < 0,001$), акрофаза - 14 год 38 хв, батифаза - 7 год 22 хв. Слід відмітити, що ритм цього показника повністю інверсується у порівнянні з контролем. Найбільший рівень спостерігався з 14 год 00 хв до 22 год 00 хв, тобто в години найменшої концентрації гормону в сироватці крові у здорових осіб. Мінімальні показники T_4 реєструвались з 24 год 00 хв до 8 год 00 хв (час максимальних значень контролю). Мезор ТТГ досягав $1,40 \pm 0,249$ мМЕ/л ($P < 0,01$) з амплітудою $1,74 \pm 0,434$ мМЕ/л ($P > 0,05$). Акрофаза і батифаза припадали на 1 год 09 хв та 12 год 30 хв відповідно.

Як бачимо, у хворих цієї групи вірогідно збільшені мезори й амплітуди T_3 та T_4 . Мезор ТТГ зменшився, амплітуда не зазнавала істотних змін відносно контролю. Відмічався зсув акрофаз T_3 (на 4 год 44 хв) та T_4 (на 8 год 40 хв) у бік денних та вечірніх годин та батифаз T_3 (на 8 год 34 хв) та T_4 (на 8 год 40 хв) в бік ранкових годин. Акрофаза та батифаза ТТГ суттєво не відрізнялись від контролю.

У пацієнтів із тиреотоксикозом середньої важкості мезор вмісту T_3 становив $2,84 \pm 0,033$ нмоль/л ($P < 0,001$), амплітуда - $1,52 \pm 0,018$ нмоль/л ($P < 0,001$), акрофаза - 18 год 02 хв, батифаза - 9 год 11 хв. Максимальні значення реєструвались у вечірні та нічні (з 20 год 00 хв до 4 год 00 хв), мінімальні - в ранкові години (з 4 год.00хв. до 12 год. 00хв.). Архітектоніка ритму T_4 відповідала такій у групі з легким перебігом захворювання, за виключенням збільшення мезору ($189,63 \pm 2,890$ нмоль/л, $P < 0,001$). Максимальне відхилення від мезору становило $18,29 \pm 0,262$ нмоль/л ($P < 0,01$). Акрофаза реєструвалась о 16 год 50 хв, батифаза - о 6 год 42 хв. Для мезору, амплітуди, акрофаз та батифаз ТТГ виявлені такі значення: $0,78 \pm 0,048$ мМЕ/л ($P < 0,001$); $1,45 \pm 0,101$ мМЕ/л ($P < 0,01$), 00 год 32 хв; 12 год 56 хв відповідно.

Мезори T_3 та T_4 зростали більш істотно ($P < 0,05$ і $P < 0,001$ відповідно), ніж за тиреотоксикозу легкого ступеня, амплітуда T_3 збільшена, але у меншій мірі, ніж за легкої форми захворювання, T_4 - дещо зменшена. Мезор ($P > 0,05$) і амплітуда ($P > 0,05$) ТТГ не зазнавали суттєвих змін щодо тиреотоксикозу легкого ступеня. Відмічався зсув акрофаз T_3 (на 5 год 11 хв) та T_4 (на 10 год 59 хв) у бік денних та вечірніх годин, причому для T_4 більш виражений (на 2 год 19 хв), ніж за тиреотоксикозу легкого ступеня, а також зміщення батифаз показників (T_3 - на 9 год 53 хв, T_4 - на 9 год 28 хв) у бік ранкових годин. Акрофаза ТТГ суттєво не змінилася.

У хворих із важким перебігом захворювання найбільші значення T_3 спостерігались з 12 год 00 хв до 20 год 00 хв, найменші - з 6 год 00 хв до 10 год 00 хв. Мезор T_3 становив $3,34 \pm 0,072$ нмоль/л ($P < 0,001$), амплітуда - $0,52 \pm 0,014$ нмоль/л ($P < 0,001$), акрофаза - 16 год 52 хв, батифаза - 8 год 05 хв. Середньодобовий рівень T_4 становив $209,17 \pm 3,931$ нмоль/л ($P < 0,001$), відхилення від середнього значення - $26,91 \pm 2,839$ нмоль/л ($P < 0,01$) із акрофазою о 18 год 16 хв і мінімальним значенням показника о 6 год 08 хв. Структура

ритму нагадувала хронограми за інших ступенях важкості захворювання, за виключенням величини мезору. Архітектоніка ритму ТТГ суттєво не відрізнялась і за тиреотоксикозу легкого та середнього ступеня. Відмічалось вірогідне зменшення мезорів та амплітуд показників щодо контролю: $0,63 \pm 0,071$ мМЕ/л ($P < 0,01$) та $1,23 \pm 0,134$ мМЕ/л ($P < 0,001$) відповідно. Акрофаза припадала на 00 год 38 хв, батифаза - на 12 год 49 хв.

Слід зауважити, що у хворих цієї групи відмічалось суттєве збільшення мезорів T_3 ($P < 0,05$ та $P < 0,01$), T_4 ($P < 0,001$ та $P < 0,05$) у порівнянні з величинами цих показників за тиреотоксикозу легкого та середнього ступеня. Амплітуда T_3 ($P < 0,001$ та $P < 0,01$) зростає, T_4 - вірогідно не відрізнялась від даних за тиреотоксикозу легкого та середнього ступенів. Мезор ТТГ, а також амплітуда суттєво не відрізнялися ($P > 0,05$) від інших ступенів важкості захворювання. Відмічався зсув акрофаз T_3 (на 4 год 01 хв) та T_4 (на 12 год 18 хв) щодо контролю в бік денних та вечірніх годин, який для T_4 більш виражений, ніж за інших форм захворювання (на 3 год 38 хв у порівнянні з легким та на 1 год 19 хв із середнім ступенем важкості захворювання). Відбувався зсув батифаз (T_3 - на 8 год 17 хв та T_4 - на 10 год 02 хв) у бік ранкових годин відносно контролю. Акрофаза ТТГ не відрізнялась від контролю.

Отже, у хворих на дифузний токсичний зоб відбувався зсув акрофаз T_3 (пропорційно із важкістю захворювання) та T_4 в бік денних та вечірніх годин і батифаз в бік ранкових годин.

Зростання мезорів T_3 та T_4 цілком закономірно, оскільки відбувається збільшення рівня тиреоїдних гормонів. Чому ж амплітуда T_4 зростає прямо, а T_3 - обернено пропорційно ступеню важкості захворювання? Така неузгодженість між ритмами може залежати від конверсії цих гормонів, що обумовлюється активністю $5'$ -дейодинази. Це припущення підтверджується роботами, в яких виявлені хроноритми активності йодтиронін - $5'$ -дейодинази з акрофазою опівночі [4,5]. Зменшення мезору ТТГ пояснюється зниженням рівня останнього в плазмі крові за первинного тиреотоксикозу за принципом зворотного зв'язку. При аналізі ритму функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи привертає увагу розбіжність за часових проміжках величини хвиль максимальної секреції ТТГ та тиреоїдних гормонів. Більше того, акрофаза ТТГ не передує акрофазам секреції T_3 і T_4 . Очевидно, циркадіанний ритм вмісту в плазмі крові T_3 і T_4 залежить не тільки від ТТГ-активності.

Зсув акрофаз показників, на нашу думку, пов'язаний із порушенням тиреоїдно-епіфізарних відносин за підвищення функції щитовидної залози. Відомо, що тиреотоксикоз викликає різке (в 8,5 раза) збільшення концентрації мелатоніну [1]. У свою чергу, виходячи з принципу зворотного зв'язку, зміни в шишкоподібному тілі, які відбулися за тиреотоксикозу, викликали виникнення десинхронозу функції щитовидної залози.

Враховуючи вищезазначене можна дійти висновку, що забір крові для дослідження вмісту тиреоїдних гормонів у пацієнтів із дифузним токсичним зобом більш інформативно проводити в другій половині дня. Клінічне дослідження вранці вважаємо малоінформативним, оскільки у хворих на дифузний токсичний зоб на ранкові години припадають батифази показників.

Висновки.

1. У хворих на дифузний токсичний зоб відбувається десинхроноз функції щитовидної залози.

2. За дифузного токсичного зобу спостерігається зсув акрофаз хроноритмів вмісту в сироватці крові трийодтироніну та тироксину вбік денних та вечірніх і батифаз вбік ранкових годин, збільшення мезорів трийодтироніну та тироксину й амплітуди тироксину пропорційно із важкістю захворювання, а також зменшення мезору й амплітуди тиреотропного гормону.

3. Забір крові для проведення дослідження вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові хворих на дифузний токсичний зоб більш інформативно проводити в другій половині дня (з 14.00 до 20.00).

Література. 1. *Бондаренко Л.А.* Влияние избытка или недостатка тиреоидных гормонов в организме на концентрацию мелатонина в крови у половозрелых крыс - самцов // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1991. - Т.35, №.6. - С.590-591. 2. *Дедов И.И., Дедов В.И.* Биоритмы гормонов. - М.: Медицина, 1992 - 256 с. 3. *Зидермане А.А.* Некоторые вопросы хронобиологии и хрономедицины. Обзор литературы.- Рига.Зинатне, 1988.- 214 с. 4. *Muracami M., Tanaka K., Greer M.A.* There is a nyctohemeral rhythm of type II iodothyronine 5'-deiodinase activity in rat anterior pituitary // Endocrinology.-1988.-V.123, №3.- P.1631-1635. 5. *Muracami M., Greer S.E., McAdams S.* Comparison isoproterenol and dibutyryl adenosine cyclic 3',5'-monophosphate stimulation of thyroxine 5'-deiodinase activity in cultured pineal glands from euthyroid and hypothyroid rats // Life Sci.-1989.-V.44, №6. -P.425-429.

PECULIARITIES OF THE CHRONODIAGNOSIS OF DIFFUSE TOXIC GOITER

N.V. Pashkovska

Abstract. In the process of an investigation of the circadian rhythm of the thyroid gland in patients with diffuse toxic goiter desynchronization of its function has been revealed. A displacement of the acrophases of the blood triiodothyronine and thyroxine levels towards the midday and evening hours and bathyphases towards the morning hours have been stated.

The most optimal time of taking blood samples for an estimation of thyroid hormones concentration in patients with the diffuse toxic goiter has been determined.

Key words: diffuse toxic goiter, circadian rhythms, thyroid hormones, chronodiagnosis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)