

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
მედიცინის ფაკულტეტი  
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

ნინო ტურაშვილი

„ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი და ვიტამინი D”

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაციის ავტორეფერატი

სამეცნიერო ხელმძღვანელი- პროფესორი ელენე გიორგაძე  
თანახელმძღვანელი- პროფესორი ლალი ჯავაშვილი

თბილისი

2022 წ

## საკვლევი პრობლემის აქტუალურობა

წარსულში D ვიტამინი განიხილებოდა მხოლოდ როგორც ცხიმში ხსნადი ვიტამინი, თუმცა უკანასკნელი წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ მას გააჩნია ჰორმონის მსგავსი აქტივობა და მიეკუთვნება პროჰორმონს. D ვიტამინი წარმოიქმნება კანში მზის ულტრაიისფერი სხივების ზეგავლენით. მცირე რაოდენობით მისი მიღება შესაძლებელია საკვებითაც.

D ვიტამინის დეფიციტი მსოფლიოში ფართოდ გავრცელებული პრობლემაა ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუნდაც საკმარისი ულტრაიისფერი გამოსხივების მქონე დაბალი განედის ქვეყნებში. კვლევებმა აჩვენა, რომ მსოფლიოში დაახლოებით ერთ მილიარდ ადამიანს აღენიშნება D ვიტამინის დეფიციტი.

ვიტამინი D-ს ეფექტები ხორციელდება ვიტამინი D-ს რეცეპტორთან (VDR) მისი დაკავშირებით. ეს რეცეპტორი აღმოჩენილ იქნა არა მარტო ძვალში, არამედ თირკმელში, ნაწლავში, იმუნურ სისტემაში (T და B უჯრედებში, მაკროფაგებში, მონოციტებში), კუნთებში, ენდოკრინულ სისტემაში, ტვინში, კანში, რეპროდუქციულ ორგანოებში, ღვიძლში და ა.შ. ეს ყოველივე მიუთითებს, რომ D ვიტამინის ეფექტები არ შემოიფარგლება მხოლოდ ძვალ-კუნთოვან სისტემაზე ზეგავლენით და კალციუმ-ფოსფორის ცვლის რეგულირებით.

უკანასკნელი წლების განმავლობაში დაგროვილი მონაცემების გაანალიზებით, დიდი ყურადღება მიექცა იმუნურ სისტემაზე D ვიტამინის მნიშვნელოვან გავლენას: D ვიტამინს აქვს პოტენციური იმუნომოდულატორული ეფექტი როგორც თანდაყოლილ, ასევე შეძენილ იმუნურ სისტემაზე.

D ვიტამინის გააქტიურება მოიცავს ორ ფერმენტულ ჰიდროქსილირების რეაქციას: პირველი ხორციელდება 25-ჰიდროქსილაზით (CYP2R1), რომელიც ვიტამინ D-ს ღვიძლში გარდაქმნის 25-ჰიდროქსივიტამინ D-ს ფორმად (25(OH)D). მეორე რეაქციის დროს 25(OH)D გარდაქმნება 1,25-დიჰიდროქსივიტამინ D -დ (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ანუ კალციტრიოლად - აქტიურ ფორმად, რაც ხორციელდება თირკმელში ან სხვა ორგანოებში 1α-ჰიდროქსილაზით (CYP27B1).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> არის მნიშვნელოვანი ჰორმონი ძვალ-კუნთოვანი ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისთვის. თუმცა ბოლო წლების განმავლობაში, VDR-ის სხვადასხვა ქსოვილში აღმოჩენის შემდეგ, ყურადღება მიიქცია D ვიტამინის სხვა ეფექტებმაც.

თანდათან იზრდება მონაცემები D ვიტამინის იმუნურ სისტემაზე გავლენის შესახებ. იმუნურ უჯრედებს გააჩნიათ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -ის წარმოქმნის უნარი.

აქტივირებული D ვიტამინი არეგულირებს T ლიმფოციტებს: აინჰიბირებს Th1 უჯრედებს, თრგუნავს მათ მიერ ციტოკინების პროდუქციას და ზრდის Th2-ის მიერ სინთეზირებული ციტოკინების რაოდენობას. კერძოდ, აქტივირებული ვიტამინი D არეგულირებს T უჯრედების პასუხს Th1-ის პროლიფერაციის და ციტოკინების (როგორცაა ინტერლეიკინ-2 (IL-2), ინტერფერონ  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი(TNF)) წარმოქმნის დათრგუნვით და გადართავს T უჯრედების პოლარიზებას Th1- დან Th2 -ად, რაც წარმოქმნის ციტოკინებს: IL-4-ს და IL-5-ს. გარდა ამისა, D ვიტამინი არეგულირებს Th1/Th2 უჯრედების შეფარდებას და თრგუნავს Th1-ით გამოწვეული იმუნური პასუხით ქსოვილების დაზიანებას. Th17-ს აქვს პროანთებითი ეფექტი, ვინაიდან წარმოქმნის ისეთ ციტოკინებს, როგორცაა IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, და IL-6. IL-17 ციტოკინები (IL-17A - IL-17F), ასრულებს მნიშვნელოვან როლს თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური სისტემისთვის. IL-17A არის Th17 უჯრედების მიერ წარმოქმნილი მთავარი ციტოკინი. იგი მატულობს სხვადასხვა აუტოიმუნური დაავადების დროს.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  აინჰიბირებს T უჯრედებში IL-17A -ს წარმოქმნას. D ვიტამინს შეუძლია  $\text{CD}4^+$  T უჯრედების Th17 უჯრედებად გარდაქმნის დათრგუნვა. D ვიტამინს ასევე შეუძლია გავლენა ჰქონდეს მარეგულირებელ T უჯრედებზე (Tregs). D ვიტამინს Th17/Treg დისბალანსის დარეგულირება შეუძლია T მარეგულირებელი უჯრედების გაზრდით და Th17 უჯრედების დიფერენცირების შემცირებით. D ვიტამინი ხელს უწყობს დენდრიტული უჯრედების აპოპტოზს, რითაც ხელს უშლის აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებას.

ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი (ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი) ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ენდოკრინული პათოლოგიაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია სისხლში თირეოპეროქსიდაზას და/ან თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების მატება და ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის ლიმფოციტური ინფილტრაცია. ყოველივე აღნიშნული ხშირად ხელს უწყობს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის თანდათანობით დაქვეითებას და მის სტრუქტურულ ცვლილებებს. ქრონიკული აუტოიმუნური

თირეოიდიტის დროს შესაძლებელია შენარჩუნებული იყოს ეუთირეოიდული მდგომარეობა ან განვითარდეს ჰიპოთირეოზი, ზოგ შემთხვევაში ვითარდება ასევე გარდამავალი თირეოტოქსიკოზი. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურული ცვლილებები შეიძლება გამოვლინდეს დიფუზური ან კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვის სახით. ასევე, შესაძლებელია ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის პროგრესირებადი შემცირება და მისი ატროფია. აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარება დამოკიდებულია გარემო პირობებსა და გენეტიკურ ფაქტორებზე. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის გავრცელება დამოკიდებულია ასაკზე (უფრო ხშირად გვხვდება 45-55წწ ასაკში), სქესზე (4-10-ჯერ ხშირია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში), რასაზე (უფრო ხშირია თეთრკანიანებში). ალკოჰოლი, სტრესი, ტოქსინები, ზოგიერთი მედიკამენტი ხელს უწყობს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის განვითარებას.

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადება გამოწვეულია Th1 და Th2 უჯრედებს შორის დისბალანსით. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ Th1 უჯრედების მაღალი დონე, რომელიც გამოყოფს ციტოკინ IFN- $\gamma$ -ს. მართლაც, IFN- $\gamma$  -ს მაღალი და IL-4 -ის დაბალი პროდუქცია ხშირად გვხვდება ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტების ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში ჭარბი Th1 უჯრედები ააქტიურებენ ციტოტოქსიურ ლიმფოციტებსა და მაკროფაგებს, რაც პირდაპირ გავლენას ახდენს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილზე და განაპირობებს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულების დაშლას. Th17 უჯრედები IL-17-ის გარდა გამოყოფენ ციტოკინ IL-22-ს. ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში IL-22 -ის დონე კორელირებს TPO ანტისხეულების დონესთან, რაც ადასტურებს ამ ციტოკინის როლს ანტისხეულების სინთეზში.

ზოგიერთი კვლევა მიუთითებს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დეფიციტის ან მისი უკმარისობის მაღალ სიხშირეზე ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა სხვადასხვა კვლევის შედეგი ურთიერთსაწინააღმდეგოა.

ამრიგად, მთელ მსოფლიოში, მათ შორის საქართველოშიც, აუტოიმუნური თირეოიდიტისა და D ვიტამინის უკმარისობის/დეფიციტის ფართოდ გავრცელების

გამო მიზანშეწონილად ჩაითვალა კვლევის ჩატარება ქრონიკულ აუტოიმუნური თირეოიდიტსა და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის შესაძლო კავშირის დადგენის მიზნით.

**კვლევის ჰიპოთეზა** მდგომარეობდა იმაში, რომ თირეოიდული ანტისხეულების მაღალი დონის და ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის მქონე პაციენტებს შესაძლოა ჰქონოდათ D ვიტამინის დაბალი დონე ჯანმრთელ პირებთან შედარებით.

**კვლევის მიზანი და ამოცანები:** კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის დონესა (TSH) და D ვიტამინს, თავისუფალი თიროქსინის დონესა (FT4) და D ვიტამინს, თირეოპეროქსიდაზას საწინააღმდეგო ანტისხეულებსა (anti-TPO) და D ვიტამინს, თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონესა (anti-TG) და D ვიტამინს, ასევე ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებებსა და D ვიტამინის დონეს შორის შესაძლო კავშირის დადგენა.

### **კვლევის მეთოდოლოგია**

ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევისთვის რეტროსპექტულად გაანალიზდა 18-70 წლის ასაკის პაციენტების მონაცემები, რომლებმაც 2018 ან 2019 წლის შუა გაზაფხულიდან შუა ზაფხულამდე პერიოდში მომართეს კლინიკა „კორტექსს“ და „ენდოკრინოლოგიის ეროვნულ ინსტიტუტს“. რეტროსპექტულად, პაციენტების სამედიცინო ისტორიების საფუძველზე შეგროვდა მონაცემები.

შერჩევის კრიტერიუმები: ასაკი- 18-70 წლის პაციენტები, რომლებიც კლინიკაში ვიზიტამდე მინიმუმ ბოლო 1 წლის განმავლობაში ცხოვრობდნენ საქართველოში.

გამორიცხვის კრიტერიუმები: ანამნეზში პირველადი ჰიპერპარათირეოზი, ჰიპოპარათირეოზი, ძვლის მეტაბოლური დაავადებები, ცენტრალური

ჰიპოთირეოზი, ანამნეზში თირეოიდექტომია ან ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის რეზექცია, თირეოტოქსიკოზი, თირკმლის ან ღვიძლის უკმარისობა, მაღაბსორბციის სინდრომი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი1, სიმსუქნე, გრანულომატოზური დაავადებები, ანტიკონვულსანტებით მკურნალობა ეპილექსიის გამო, ავთვისებიანი სიმსივნეები, იმუნოდეფიციტი, იმ მედიკამენტების ქრონიკული გამოყენება, რომელთაც შეეძლოთ თირეოიდულ ჰორმონებზე ან D ვიტამინის მეტაბოლიზმზე გავლენის მოხდენა, ორსულობა, ლაქტაცია, ბოლო 6 თვის განმავლობაში ლევოთიროქსინის, D ვიტამინის ან კალციუმის პრეპარატების მიღება.

შერჩეულ იქნა სულ 1295 პაციენტი. ყველა პაციენტს ჰქონდა ჩატარებული TSH-ის და D ვიტამინის ანალიზი. 1295 მონაწილედან, 866-ს ჰქონდა FT4-ის ანალიზი, 1263 შემთხვევაში განსაზღვრული იყო anti-TPO, 295 პაციენტში -anti- TG-ს ანალიზი. 262 პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა. მათგან 85 პაციენტს დადგენილი ჰქონდა კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვი. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური, იმუნოლოგიური ანალიზები, ვიტამინი D-ს განსაზღვრა და ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა თითოეული პაციენტის შემთხვევაში ჩატარებული იყო 1 კვირის განმავლობაში.

სისხლში 25(OH)D -ს დონე  $\geq 30$  ნგ/მლ მიჩნეულ იქნა ნორმად, 20-29 ნგ/მლ- ვიტამინი D-ს დონე- უკმარისობად, ხოლო  $< 20$  ნგ/მლ- განისაზღვრა როგორც D ვიტამინის დეფიციტი. შრატში anti-TPO  $> 34$  IU/mL და /ან anti-TG  $> 115$  IU/mL მიუთითებდა თირეოიდული ანტისხეულების მომატებულ ტიტრზე. TSH- ის ნორმად მიჩნეული იყო 0.27–4.2  $\mu$ IU/ml. ხოლო- FT4- 0.93–1.7 ნგ/დლ (ადგილობრივი ლაბორატორიული ნორმის მიხედვით). ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა ქალებში  $> 18$  სმ<sup>3</sup>, ხოლო მამაკაცებში  $> 25$  სმ<sup>3</sup>- მიუთითებდა ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიაზე.

TSH-ის მომატებული მნიშვნელობა გამოყენებულ იქნა პირველადი ჰიპოთირეოზის დიაგნოზის ვერიფიცირებისთვის, ხოლო მომატებული anti-TPO და/ან anti-TG- აუტოიმუნური თირეოიდიტის დასადასტურებლად. სტატისტიკური ანალიზისთვის საკვლევი პოპულაციის მონაცემები გაანალიზდა როგორც მთლიანად საკვლევ ჯგუფში, ასევე სქესის მიხედვით, ხოლო მდებარეობითი სქესის პაციენტების შემთხვევაში, ასაკობრივი ქვეჯგუფების მიხედვითაც (45 წლის ჩათვლით და მის

ზემოთ). მონაცემთა დამუშავება მოხდა სტატისტიკური პროგრამა SPSS 20-ის საშუალებით. თავდაპირველად მოხდა მონაცემების დაჯგუფება: TSH და D ვიტამინი (1295 პაციენტის ანალიზი), FT4 და D ვიტამინი (866 პაციენტი), anti-TPO და D ვიტამინი (1263 პაციენტი), anti-TG და D ვიტამინი (295 პაციენტი), anti-TPO, anti-TG და D ვიტამინი (262 პაციენტი). მონაცემების შედარებისას ცალკე მოხდა დაჯგუფება სქესის მიხედვით, აგრეთვე ცალკე ქვეჯგუფად დაიყო ქალები 18-45 წლის ჩათვლით და 45 წლის ზემოთ.

მონაცემების დაჯგუფების შემდეგ მოხდა მათი პროცენტული მაჩვენებლების შედარება D ვიტამინის ჯგუფებს შორის (20 ნგ/მლ- მდე- დეფიციტი, 20-30 ნგ/მლ- მდე უკმარისობა, 30 ნგ/მლ და მეტი- ნორმა), რომლის სარწმუნოება შეფასდა  $\chi^2$  ტესტით (Chi-Square Tests). ჩატარდა აღწერითი ანალიზი D ვიტამინის იმავე ჯგუფებისთვის, რომლის სარწმუნოება შეფასდა ANOVA ტესტით.  $P < 0.05$  მიჩნეულ იქნა როგორც სტატისტიკურად სარწმუნო.

### **წარმოდგენილი კვლევის მნიშვნელობა და სიახლე**

კვლევის შედეგები გვაწვდის ინფორმაციას ქრონიკულ აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის შესაძლო კავშირის შესახებ. აღნიშნული კვლევა პირველად ჩატარდა საქართველოში და გამოკვლეულ იქნა სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინის, თირეოპეროქსიდაზასა და თირეოგლობულინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დონეს და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის კავშირი ორივე სქესის ზრდასრულ პირებში, ასევე მდედრობითი სქესის ასაკობრივ ქვეჯგუფებში. აღნიშნული კვლევის ფარგლებში ასევე გაანალიზდა ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ მონაცემებსა (ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობა, პარენქიმის არაერთგვაროვნება, კვანძების რაოდენობა, დომინანტური კვანძის ზომა) და D ვიტამინის უკმარისობას/დეფიციტს შორის კავშირი ორივე სქესის ზრდასრულ პირებში, ასევე მდედრობითი სქესის ასაკობრივ ქვეჯგუფებში.

## დასაცავად გამოტანილი დებულება (დებულებები)

- 1) TSH-სა და D ვიტამინის დონეს შორის არსებობს უარყოფითი ასოციაცია მთელ საკვლევ ჯგუფში, ქალების მთლიან ჯგუფსა და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში.
- 2) Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია ვლინდება მთელ საკვლევ ჯგუფში, მდედრობითი სქესის პირებსა და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში.
- 3) Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია ვლინდება მდედრობით სქესის მთლიან ჯგუფში.
- 4) ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნება ქალების მთლიან ჯგუფში.

## დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა:

დისერტაცია წარმოდგენილია ქართულ ენაზე, 94 გვერდზე. ძირითადი ნაწილი შედგება 5 თავისგან, შეიცავს დასკვნებს და პრაქტიკულ რეკომენდაციებს. გამოყენებულია 133 ლიტერატურული წყარო; წარმოდგენილია 21 დიაგრამა, 13 ცხრილი და 3 სურათი.

## კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

გამოვლინდა TSH-სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია ( $p=0.008$ ). სქესის მიხედვით განხილვისას ასევე გამოვლინდა TSH- ის სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია D ვიტამინთან ქალებში ( $p=0.01$ ). გამოვლინდა TSH- სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია 45 წლამდე ქალებში ( $P=0.036$ ), თუმცა არ გამოვლინდა სარწმუნო მაჩვენებელი TSH- სა და D ვიტამინს შორის 45 წლის ზემოთ ქალების ასაკობრივ ჯგუფში ( $p=0.232$ ). არ გამოვლინდა TSH- სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი კაცებში ( $p=0.465$ ) (ცხრილი 1)



	რაოდენობა	TSH	პაციენტების რაოდენობა	საშუალო Dვიტ.	P
პაციენტების რაოდენობა	1295	ნორმალური TSH	1154	17.2698	P=0.008
		მაღალი TSH	141	15.4889	
ქალები	1097	ნორმალური TSH	976	17.0603	P= 0.01
		მაღალი TSH	121	15.2198	
ქალები <=45 წ	849	ნორმალური TSH	768	17.2679	P=0.036
		მაღალი TSH	81	15.4319	
ქალები >45 წ	248	ნორმალური TSH	208	16.2936	P=0.232
		მაღალი TSH	40	14.7905	
კაცები	198	ნორმალური TSH	178	18.4185	P=0.465
		მაღალი TSH	20	17.1165	

ცხრილი 1: TSH და D ვიტამინი

FT4- სა და D ვიტამინის დონის შედარებისას სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი არ გამოვლინდა მთლიან ჯგუფში ( $p=0.325$ ), ან სქესის მიხედვით შედარებისას ქალებსა ( $p=0.346$ ) და მამაკაცებში ( $p=0.695$ ). აგრეთვე არ გამოვლინდა

FT4- სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფებში ( $p=0.616 \leq 45$  წ;  $p=0.448 > 45$  წ)(ცხრილი2).

	რაოდენობა	FT4	პაციენტების რაოდენობა	საშუალო Dვიტ.	P
პაციენტების რაოდენობა	866	ნორმალური FT4	822	17.1770	P=0.325
		დაბალი FT4	44	16.0825	
ქალები	749	ნორმალური FT4	712	16.9731	P= 0.346
		დაბალი FT4	37	15.8351	
ქალები $\leq 45$ წ	546	ნორმალური FT4	524	17.1505	P=0.616
		დაბალი FT4	22	16,3577	
ქალები $> 45$ წ	203	ნორმალური FT4	188	16.4785	P=0.448
		დაბალი FT4	15	15.0687	
კაცები	117	ნორმალური FT4	110	18.4971	P=0.695
		დაბალი FT4	7	17.39	

ცხრილი 2: FT4 და D ვიტამინი

გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის მთლიან საკვლევ ჯგუფში ( $p=0.011$ ) , აგრეთვე - ქალების

მთლიან ჯგუფში ( $p=0.021$ ) და 45 წ-მდე ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფში ( $p=0.044$ ), თუმცა არ გამოვლინდა კავშირი anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის 45 წლის ზემოთ ქალებსა ( $p=0.374$ ) და კაცებში ( $p=0.882$ ) (ცხრილი 3).

	რაოდენობა	Anti-TPO	პაციენტების რაოდენობა	საშუალო Dვიტ	P
პაციენტების რაოდენობა	1263	ნორმალური anti-TPO	908	17.3127	P=0.011
		მაღალი anti-TPO	355	16.1355	
ქალები	1073	ნორმალური anti-TPO	743	17.1429	P= 0.021
		მაღალი anti-TPO	330	16.0063	
ქალები <=45 წ	831	ნორმალური anti-TPO	592	17.3224	P=0.044
		მაღალი anti-TPO	239	16.1721	
ქალები >45 წ	242	ნორმალური anti-TPO	151	16.4389	P=0.374
		მაღალი anti-TPO	91	15.5710	
კაცები	190	ნორმალური anti-TPO	165	18.0773	P=0.882
		მაღალი anti-TPO	25	17.8412	

ცხრილი 3: anti-TPO და D ვიტამინი

სარწმუნო ასოციაცია არ გამოვლინდა anti-TG –D ვიტამინს შორის მთლიან საკვლევ ჯგუფში ( $p=0.082$ ), ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფში 45 წლამდე და მის ზემოთ

( $p=0.086$ )( $p=0.220$ ) და კაცებში ( $p=0.338$ ). თუმცა გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია anti-TG –D ვიტამინს შორის ქალების მთლიან ჯგუფში ( $p=0.022$ ) (ცხრილი 4).

	რაოდენობა	Anti-TG	პაციენტების რაოდენობა	საშუალო Dვიტ	P
პაციენტების რაოდენობა	295	ნორმალური anti-TG	194	19.8225	P=0.082
		მაღალი anti-TG	101	18.1015	
ქალები	243	ნორმალური anti-TG	152	20.1571	P= 0.022
		მაღალი anti-TG	91	17.7321	
ქალები <=45 წ	183	ნორმალური anti-TG	121	20.4066	P=0.086
		მაღალი anti-TG	62	18.3065	
ქალები >45 წ	60	ნორმალური anti-TG	31	19.1832	P=0.22
		მაღალი anti-TG	29	16.5041	
კაცები	52	ნორმალური anti-TG	42	18.6114	P=0.338
		მაღალი anti-TG	10	21.4630	

ცხრილი 4: anti-TG და D ვიტამინი

ორივე ანტისხეულის (Anti-TPO, anti-TG) და D ვიტამინის შედარებისას არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი მთლიან ჯგუფში ( $p=0.16$ ), ისევე

როგორც მხოლოდ ქალთა ჯგუფში ( $p=0.093$ ) ან კაცების ჯგუფში ამ მონაცემების შედარებისას ( $p=0.681$ ). ასოციაცია არ გამოვლინდა ასევე ასაკობრივი დაყოფისას 45 წლამდე და მის ზემოთ ქალებში ( $p=0.095$ )( $p=0.717$ )

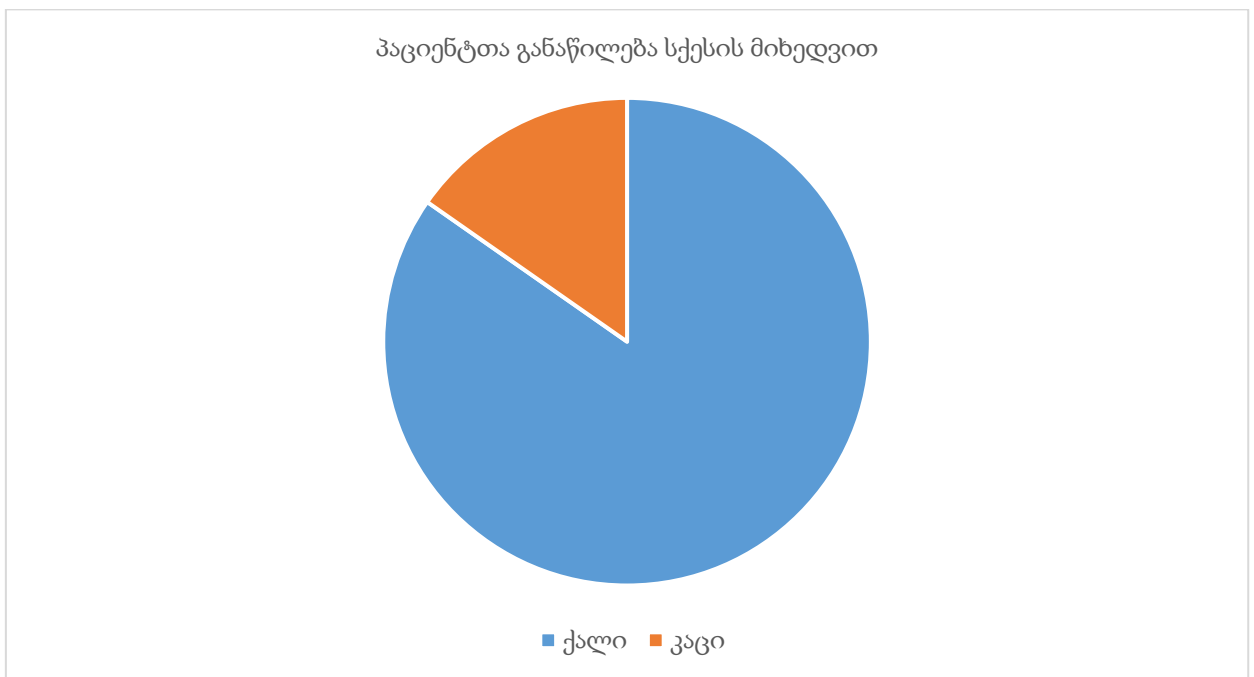
სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა ულტრასონოგრაფიულად ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენულ პარენქიმასა და D ვიტამინს შორის ქალებში ( $P=0.048$ ) (ცხრილი 5). ხოლო ფარისებრი ჯირკვლის საერთო მოცულობასა და D ვიტამინის დონეს, ისევე როგორც ფარისებრი ჯირკვლის კვანძების რაოდენობას და D ვიტამინს შორის ან დომინანტური კვანძის ზომასა და D ვიტამინის დონეს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი.

	რაოდენობა	ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმა	პაციენტების რაოდენობა	საშუალო Dვიტ	P
პაციენტების რაოდენობა	262	ნორმალური	53	19.1728	P=0.123
		ჰეტეროგენული	209	17.3641	
ქალები	210	ნორმალური	36	19.3253	P=0.048
		ჰეტეროგენული	174	16.7316	
ქალები <=45 წ	171	ნორმალური	33	19.5245	P=0.055
		ჰეტეროგენული	138	16.8886	
ქალები >45 წ	39	ნორმალური	3	17.1333	P=0.829
		ჰეტეროგენული	36	16.1294	
კაცები	52	ნორმალური	17	18.8500	P=0.536

		ჰეტეროგენული	35	20.5086	

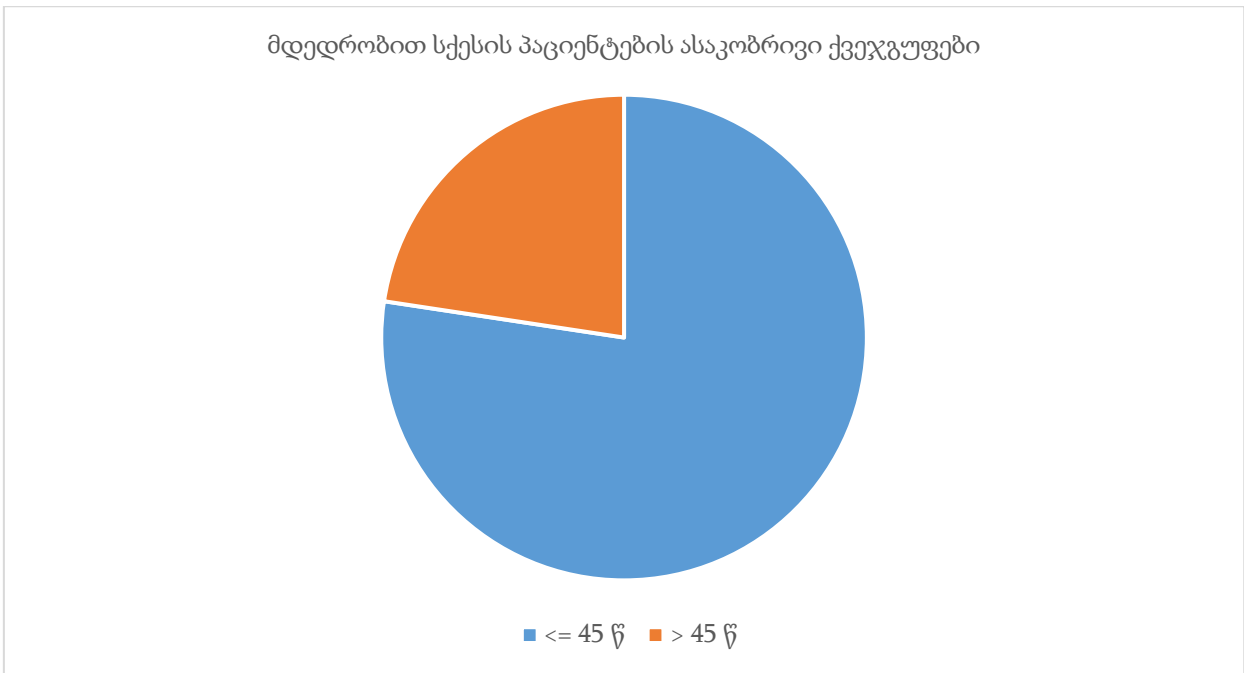
ცხრილი 5: ფარისებრი ჯირკვლის ჰეტეროგენული პარენქიმა და D ვიტამინი

1295 პაციენტიდან 1097 იყო ქალი (84.71 %), ხოლო 198- მამაკაცი (15.29%) (დიაგრამა 1).



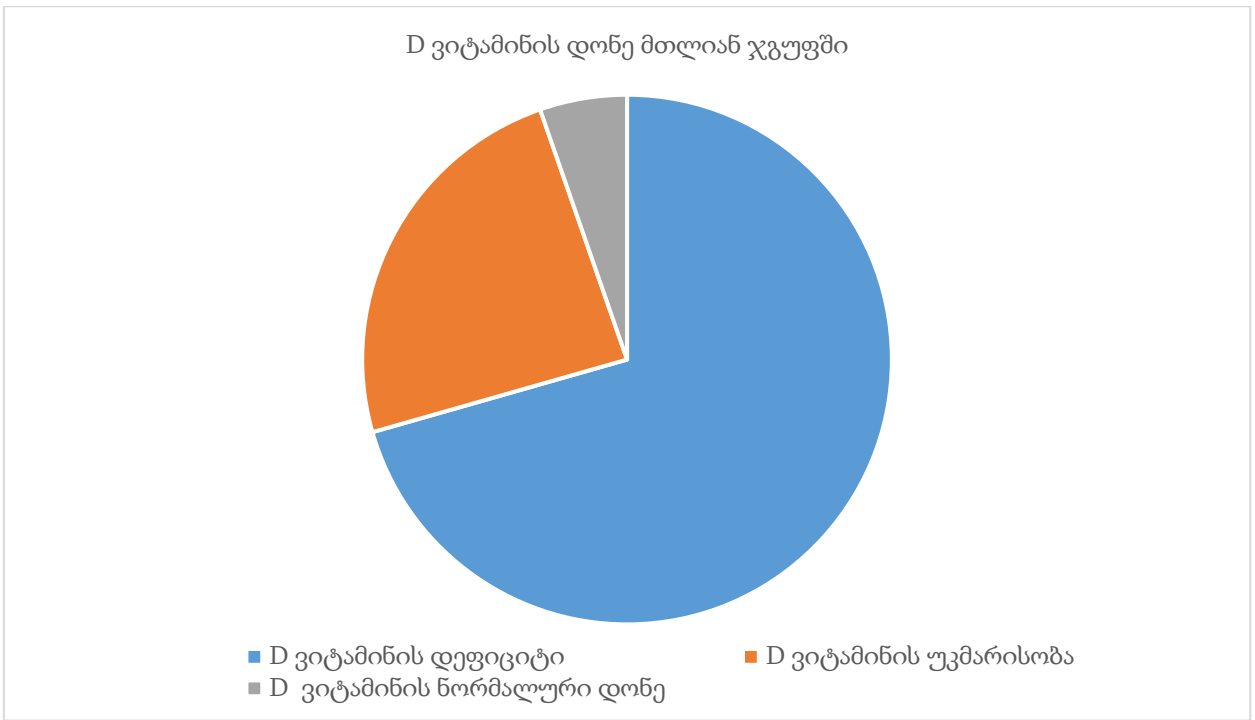
დიაგრამა 1: პაციენტთა განაწილება სქესის მიხედვით

მდედრობითი სქესის პაციენტებიდან 849 (77.39%) იყო 45 წლამდე, ხოლო 248 (22.61%) - >45 წ (დიაგრამა 2).



დიაგრამა 2: მდედრობითი სქესის პაციენტების ასაკობრივი ქვეჯგუფები

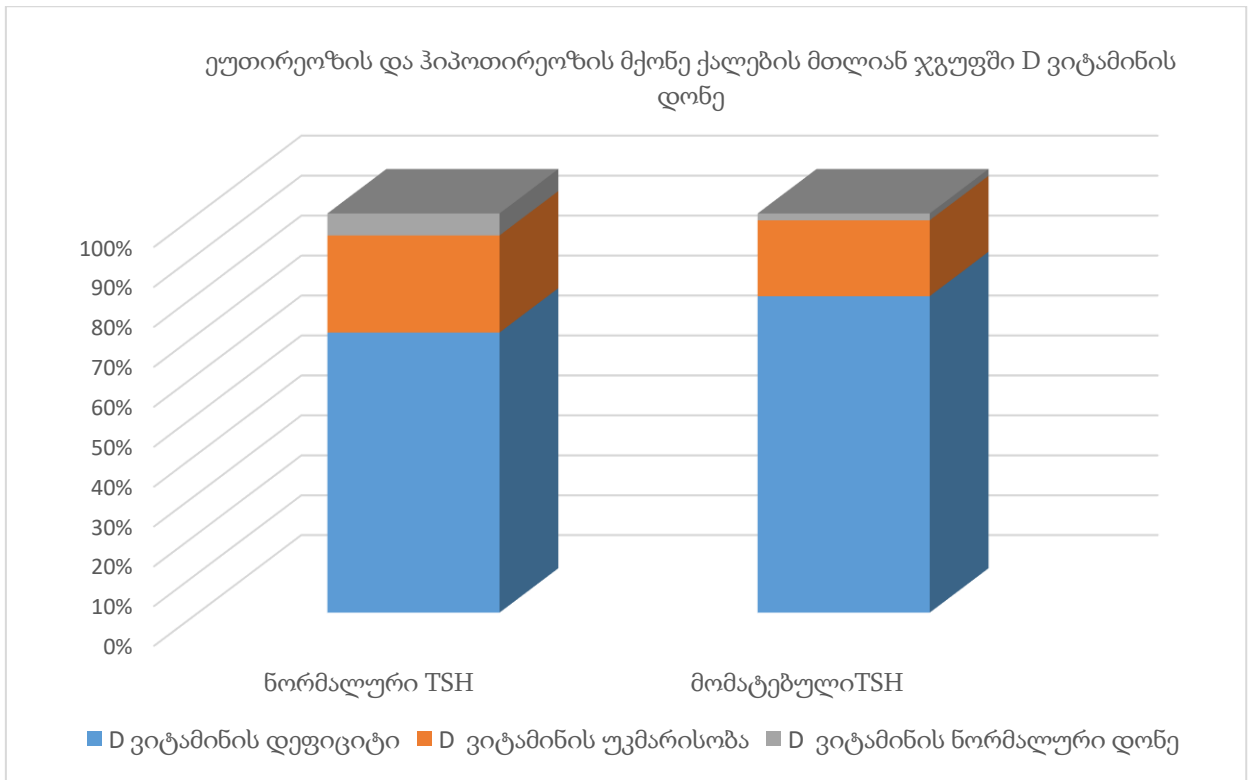
კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ 1295 პაციენტიდან 70.6 %-ს აღნიშნებოდა D ვიტამინის დეფიციტი, 24.1 %-ს- D ვიტამინის უკმარისობა და მხოლოდ 5.3 % -ს ჰქონდა ნორმალური D ვიტამინის დონე. მიღებული მონაცემები ძალზედ საყურადღებოა და ნათლად ასახავს D ვიტამინის დეფიციტის ფართოდ გავრცელებას საქართველოში, მიუხედავად მისი გეოგრაფიული მდებარეობისა (დიაგრამა 3).



დიაგრამა 3: D ვიტამინის დონე მთლიან ჯგუფში

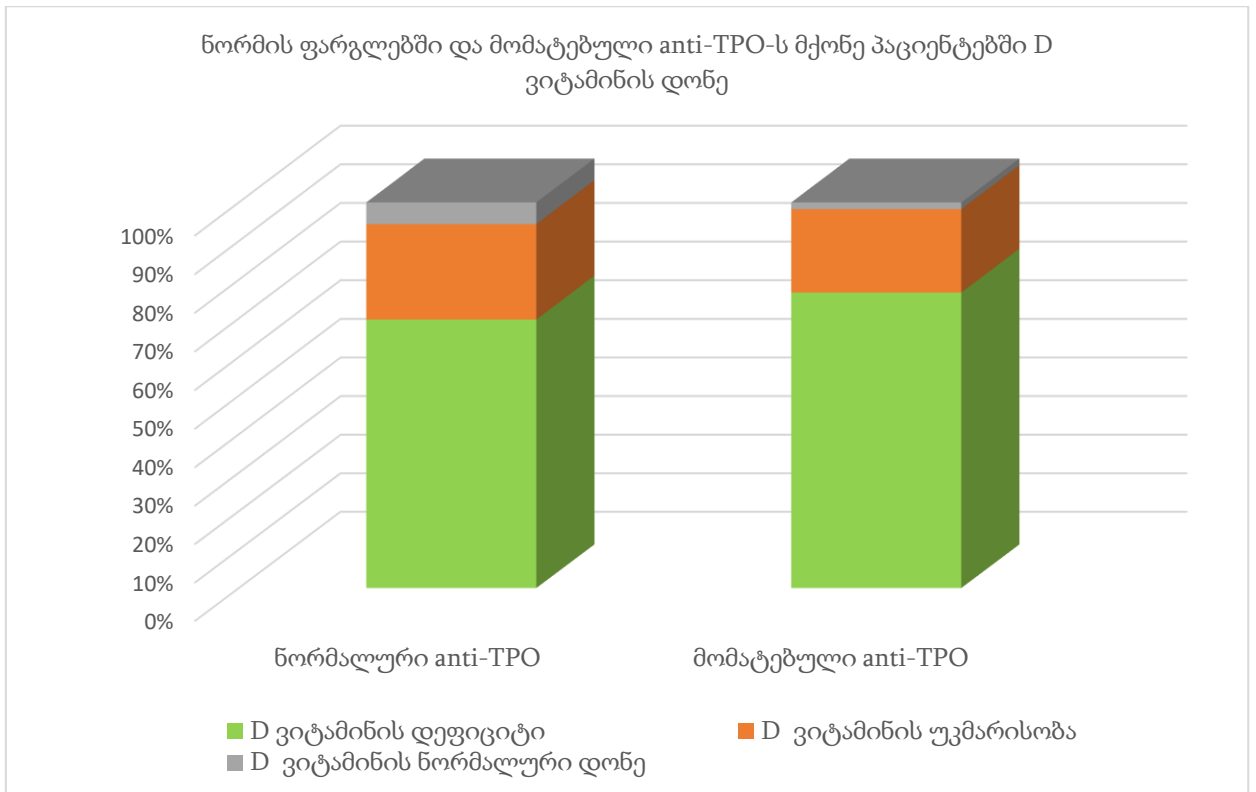
D ვიტამინის დეფიციტი უფრო მეტად იყო გავრცელებული ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში (78.7%) ეუთირეოიდულ პირებთან (69.6%) შედარებით. D ვიტამინის ნორმალური დონე ასევე ნაკლებად გვხვდებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტებში (2.8%) ეუთირეოიდულ პირებთან შედარებით (5.6%) (დიაგრამა 4).





დიაგრამა 4: ეუთირეოზის და ჰიპოთირეოზის მქონე ქალების მთლიან ჯგუფში D ვიტამინის დონე

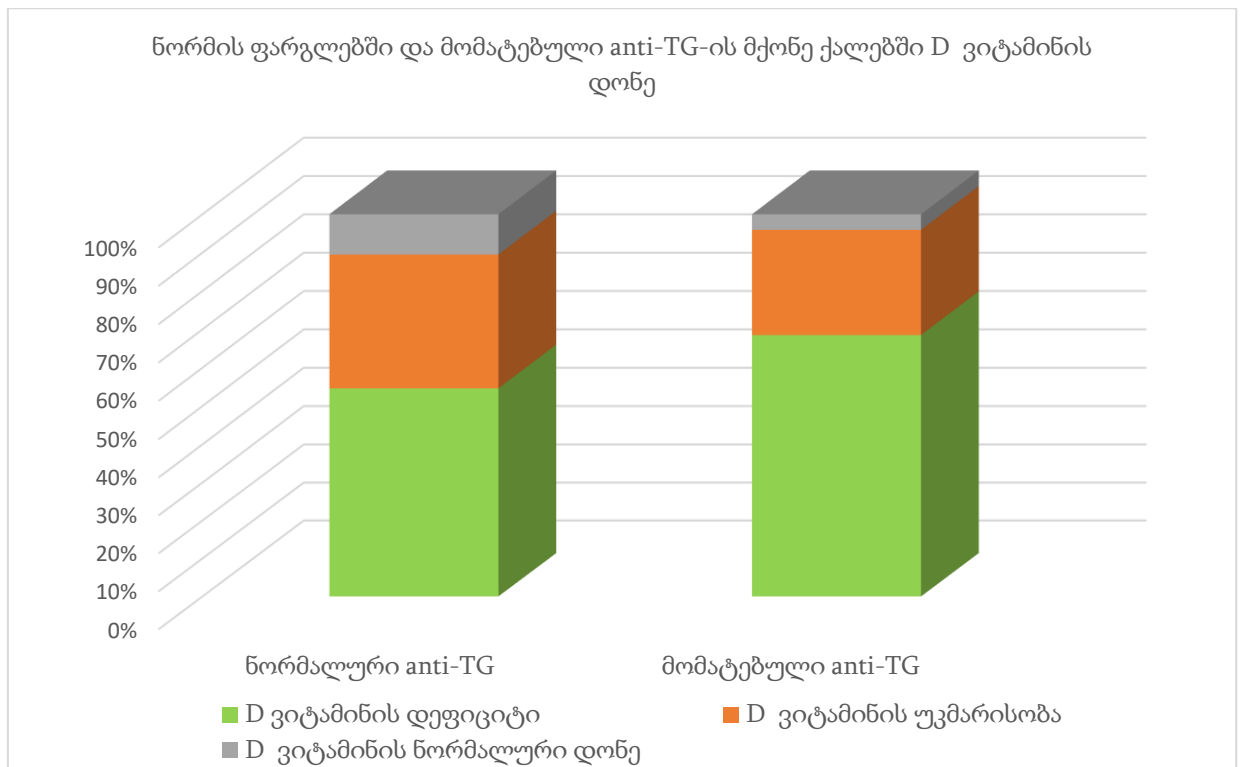
შეგროვილი მონაცემებიდან 1263 პაციენტში განსაზღვრული იყო anti-TPO და D ვიტამინი. D ვიტამინის დეფიციტი უფრო გავრცელებული იყო მომატებული anti-TPO-ს მქონე პირებში (75.0% და 69.7% შესაბამისად) (დიაგრამა 5).



დიაგრამა 5: ნორმის ფარგლებში და მომატებული anti-TPO-ს მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დონე

Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის პირებში და 45 წლამდე ქალების ასაკობრივ ქვეჯგუფშიც.

Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის მთლიან ჯგუფში (დიაგრამა 6).



დიაგრამა 6: ნორმის ფარგლებში და მომატებული anti-TG-ის მქონე ქალებში D ვიტამინის დონე

D ვიტამინის დეფიციტის მეტად გავრცელება ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში შესაძლოა აიხსნას D ვიტამინის იმუნომოდულატორული ეფექტებით: D ვიტამინის დეფიციტი ხელს უწყობს სხვადასხვა ციტოკინის წარმოქმნას, რაც განაპირობებს აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებას, რომელიც ხშირად იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის თანდათანობით დაქვეითებას. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დროს ხშირია Th1 და Th2 უჯრედებს შორის დისბალანსი: ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს აღინიშნება Th1 უჯრედების სიჭარბე და მატულობს მათ მიერ წარმოქმნილი ციტოკინის-IFN- $\gamma$ -ს დონეც. ასევე, იზრდება Th17 -უჯრედებიდან ციტოკინების პროდუქციაც. ხოლო D ვიტამინის ნორმალური დონე ხელს უწყობს Th1, Th2, Th17 უჯრედებს შორის ბალანსის შენარჩუნებას და შესაბამისად, -მათ მიერ ციტოკინების პროდუქციის რეგულირებას. T და B ლიმფოციტებს, ასევე დენდრიტულ უჯრედებსა და მაკროფაგებს გააჩნიათ VDR. მასთან შეკავშირებით 1,25(OH) $_2$ D აინჰიბირებს დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას და დიფერენცირებას, არეგულირებს Th1-

დან მთავარი ციტოკინების (IL-12, IL-23), ხოლო Th17-დან IL-17-ის პროდუქციას და ხელს უწყობს IL-10-ის წარმოქმნას. კალციტრიოლი განაპირობებს T უჯრედების პოლარიზებას Th1, Th17-დან Th2-ად. იგი ასევე ხელს უწყობს Th2 ანთებისაწინააღმდეგო ციტოკინების (IL-3, IL-4, IL-5, და IL-10) წარმოქმნას და T-რეგულატორული უჯრედების განვითარებას. 1,25(OH)<sub>2</sub>D აინჰიბირებს B ლიმფოციტების პროლიფერაციას და პლაზმურ უჯრედებად დიფერენცირებას, ასევე IgG-ს და IgM-ის წარმოქმნას და ხელს უწყობს B უჯრედების აპოპტოზს. ამით შეიძლება აიხსნას, თუ რატომ წარმოადგენს D ვიტამინის დაბალი დონე აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებისთვის რისკ-ფაქტორს.

ჩვენ მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების სქესის მიხედვით სტატისტიკური ანალიზისას, D ვიტამინის დეფიციტი გამოვლინდა როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში. თუმცა TSH-სა და D ვიტამინის დონეს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია დადგინდა ქალების მთლიან ჯგუფში, ასევე 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში. Anti-TPO-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნა მდედრობითი სქესის პირებში და 45 წლამდე ასაკობრივ ქვეჯგუფში. ხოლო Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის უარყოფითი ასოციაცია გამოვლინდა მდედრობითი სქესის მთლიან ჯგუფში. აღნიშნული შედეგების მიღება ძირითადად პრემენოპაუზურ ქალებში შესაძლოა აიხსნას D ვიტამინის და ესტროგენების გავლენით აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარებაზე.

ჩვენი კვლევის შედეგებით, ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა ქალების მთლიან ჯგუფში. პარენქიმის ჰეტეროგენულობა ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის ერთ-ერთი ხშირად დამახასიათებელი გამოვლინებაა: აუტოიმუნური პროცესის შედეგად ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის ლიმფოციტური ინფილტრაცია თანდათან იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილის დესტრუქციასა და ფიბროზული ქსოვილის განვითარებას.

კვლევის შედეგებს გააჩნია დიდი სამეცნიერო და პრაქტიკული ღირებულება: კვლევის შედეგებით დასტურდება საქართველოს მოსახლეობაში D ვიტამინის დეფიციტის ფართოდ გავრცელება და მისი უარყოფითი ასოციაცია ქრონიკულ

აუტოიმუნურ თირეოიდიტსა და პირველად ჰიპოთირეოზთან, უპირატესად ქალებში.

### დასკვნები და რეკომენდაციები

1) TSH-ის დონის და სისხლში D ვიტამინის შემცველობის შედარებისას ვლინდება უარყოფითი ასოციაცია: პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში მეტად გვხვდება D ვიტამინის დეფიციტი. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ეს კავშირი უპირატესად გამოხატულია 45 წლამდე ასაკის ქალებში.

2) Anti-TPO-ს დონესა და სისხლში D ვიტამინის რაოდენობას შორის არსებობს უარყოფითი ასოციაცია. მომატებული anti-TPO-ს მქონე პაციენტებში მეტადაა დაქვეითებული D ვიტამინი. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ეს კავშირი ძირითადად ვლინდება 45 წლამდე ასაკის ქალებში.

3) Anti-TG-სა და D ვიტამინს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაციაა მდედრობითი სქესის პაციენტებში. მომატებული Anti-TG-ის მქონე ქალებში მეტადაა გამოხატულია D ვიტამინის დეფიციტი.

4) ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის არაერთგვაროვნებასა და D ვიტამინის დონეს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უარყოფითი ასოციაცია აღინიშნება ქალებში.

5) მამაკაცებში არ გამოვლინდა კავშირი TSH, anti-TPO, anti-TG-ს, ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურულ ცვლილებასა და D ვიტამინის დონეს შორის.

6) არ გამოვლინდა კავშირი სისხლში FT4-ის დონესა და D ვიტამინს შორის.

- 7) D ვიტამინის დეფიციტი, ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი და პირველადი ჰიპოთირეოზი ფართოდაა საქართველოში გავრცელებული.
- 8) D ვიტამინის დაბალი დონე შესაძლოა ხელს უწყობდეს ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის და შემდგომში პირველადი ჰიპოთირეოზის განვითარებას, უპირატესად ქალებში.
- 9) ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში საჭიროა D ვიტამინის სკრინინგი, არასაკმარისი დონის შემთხვევაში კი,-მისი ნორმალიზება, განსაკუთრებით ქალებში.
- 10) ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის და პირველადი ჰიპოთირეოზის მიმდინარეობაზე D ვიტამინის პრეპარატების გავლენის შესაფასებლად რეკომენდებულია დამატებითი კვლევები.

## გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

- 1) Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2021). Vitamin D Deficiency Is More Common in Women with Autoimmune Thyroiditis: A Retrospective Study. *International journal of endocrinology*, 2021.
- 2) Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2021). Association between vitamin D and thyroid structural abnormalities in male patients. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*, 6(2), 9-11.
- 3) Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2022). The Role of Vitamin D on Thyroid Antibodies in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Endocrinology Research*, 2022