© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010
УДК 616.72 — 002.77 — 07 + 616.441 — 008

Зміни клініко-лабораторних показників у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією

Г.Б.Благодаренко

Луганський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини факультету післядипломної освіти
Луганськ, Україна

У статті наведені дані про підвищену активність запалення у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією, показаний зв'язок між активністю запального процесу та наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази.

Ключові слова: тиреоїдна дисфункція, ревматоїдний артрит, діагностика.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) є найпоширенішим захворюванням сполучної тканини і характеризується типовими клінічними та лабораторними змінами по відношенню до загальновизнаних нормативів [1]. Водночас встановлено, що РА часто сполучається з ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) [15]. Слід зазначити, що ураження ЩЗ при РА частіше перебігає приховано, субклінічно [11]. Одну з вагомих проблем у плані погіршення перебігу РА становить субклінічна гіпотиреоїдна дисфункція (СТД). При цьому СТД сама може проявлятися у вигляді так званого «суглобового синдрому» [6]. При розвитку СТД у хворих прогресують артралгії, виникають ознаки запалення, збільшується швидкість зсідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ) та ін. [14]. Саме тому виявлення особливостей клініко-лабораторних показників у хворих на РА у поєднанні із СТД має значний клінічний та науковий інтерес.

Метою дослідження було виявлення клініко-лабораторних особливостей стану хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні із субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією.

Робота виконана згідно з основним планом НДР Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини факультету післядипломної освіти «Оптимізація методів діагностики та патогенетичної терапії ревматоїдного артриту» (№ держреєстрації 0106υ001845).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усього було обстежено 54 хворих на РА, у яких були виявлено ознаки СТД (1 група) та 37 хворих на РА без супутньої СТД (2 група). Усі досліджувані особи мали жіночу стать та перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні. Хворі 1 (основна) та 2 (група співставлення) груп не розрізнялися за віком та тривалістю РА.

Усім хворим було проведено комплексне клініко-функціональне, інструментальне та лабораторне (загальноклінічне, імунологічне і біохімічне обстеження). Клініко-функціональну діагностику РА проводили на підставі опитування скарг, анамнестичних даних, об'єктивного обстеження з виявленням кількості болючих та припухлих суглобів (КБС, КПС), індексу Річі, оцінювання якості життя хворих на РА за анкетою Health Assessment Questionnaire (HAQ), встановлення наявності болю та його ступеня у спокої та при рухах за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (мм); оцінку загального стану здоров'я пацієнта (СЗП) — за ВАШ [2]. Визначення активності захворювання проводилося з урахуванням інтегрального показника активності РА індексу DAS28 (Disease Activity Score), розробленого European League Against Rheumatism (EULAR) [8]. Значення DAS28 ≤3,2 розцінювалося як низький ступінь активності, 3,2-5,1 — помірний ступінь, ≥5,1 — високий ступінь.

Стан СТД визначали на підставі результатів лабораторного визначення вмісту тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (вT_4) та трийодтиронину (T_3), титру антитіл до тиреоїдної пероксидази (аТПО) в сироватці крові, ультразвукового дослідження ЩЗ згідно з міжнародними стандартами діагностики СТД [13], а також анкетування за спеціальним «опитувальником».

Критеріями включення до дослідження служили: встановлений діагноз РА відповідно до критеріїв American College of Rheumatology (ACR) (1987) [17], а також наявність ознак СТД (гіпоСТД) [4].

Статистична обробка отриманих результатів виконувалася на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica» версії 6.0 StatSoft., Inc [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене обстеження показало, що в групі хворих на РА із супутньою СТД (1 група) порівняно з хворими без супутньої СТД (2 група) відбувалися більш виражені зміни опорно-рухового апарату (табл. 1).

Як видно з табл. 1, досліджувані групи розрізнялися за деякими з показників, що вивчалися, а саме: мали місце вірогідні відмінності за тривалістю ранкової скутості суглобів (S=2,0; p<0,05), за кількістю припухлих суглобів (S=2,1; p<0,05) та за станом здоров'я за HAQ (S=2,73, p<0,001), які виявилися вищими в групі хворих на РА з гіпоСТД.

Аналіз маркерів запального процесу в групах хворих (табл. 2) виявив достовірно вищі показники кількості СРБ (S=2,01; p=0,047), ревматоїдного фактора (РФ) (S=3,1; p=0,0025) та фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) (S=2,1; p=0,042) у хворих 1 групи.

ТАБЛИЦЯ 1

Показники стану опорно-рухового апарату (M±m)

Показники	Групи обстежених	
	1 група (n=54)	2 група (n=37)
Ранкова скутість, хв.	118,2±3,79*	101,3±4,8
КБС	8,25±0,76	7,4±0,95
КПС	3,44±0,24*	2,55±0,46
Індекс Річі, бали	21,27±0,59	20,76±0,8
Біль у спокої за ВАШ, мм	45,5±2,25	46,9±2,19
Біль при русі за ВАШ, мм	49,9±1,41	47,1±1,8
Стан здоров'я за HAQ, бали	1,74±0,13*	1,26±0,14

Примітка: ** – відмінності між показниками 1 і 2 груп статистично достовірні (p<0,05).*

ТАБЛИЦЯ 2

Маркери запального процесу в групах обстежених хворих (M±m)

Показники	Групи обстежених	
	1 група (n=54)	2 група (n=37)
Індекс DAS28	4,95±0,16	4,62±0,21
ШОЕ, мм/год.	32,5±1,55	30,3±2,41
СРБ, мг/л	12,7±0,44*	10,18±0,76
РФ, МО/мл	131,4±13,36*	68,8±15,02
Сіалові кислоти, ум.од.	255,8±3,55	251,9±5,16
Серомукоїд, ум.од.	0,56±0,03	0,58±0,05
ФНП-α, нг/л	137,22±7,46*	119,08±8,13

Примітка: ** — відмінності між показниками 1 і 2 груп статистично достовірні.*

Підвищені рівні аТПО вірогідно частіше (χ^2=3,5, p<0,05) спостерігалися у хворих 1 групи, ніж 2 групи, що становило 44 (81,5%) випадки в 1 групі та 10 (27%) випадків у 2 групі. Середні показники аТПО в групі на РА з гіпоСТД становили 74,7±4,51 МО/мл, а в групі порівняння — 27,4±2,8 МО/мл (S=4,83, p<0,001). Дослідження асоціативних зв'язків між показниками аТПО та окремими ознаками хворих на РА в обох групах наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, у 1 групі встановлено прямий зв'язок між підвищеною концентрацією аТПО та фазою активності запального процесу (АЗП) і рентгенологічною стадією РА (відповідно r=0,49, p<0,001; r=0,25, p=0,043). Кореляції з віком хворих, тривалістю РА і наявністю менопаузи не набували статистичної значущості (відповідно r=0,003, p=0,82; r=-0,017, p=0,9; r=-0,08, p=0,5). У 2 групі вірогідним був зв'язок підвищеного титру аТПО з фазою АЗП (r=0,48, p=0,001) та незначущими з віком (r=0,002, p=0,9), тривалістю РА (r=-0,2, p=0,18), стадією (r=0,16, p=0,31) і наявністю менопаузи (r=-0,11, p=0,45). Таким чином, в

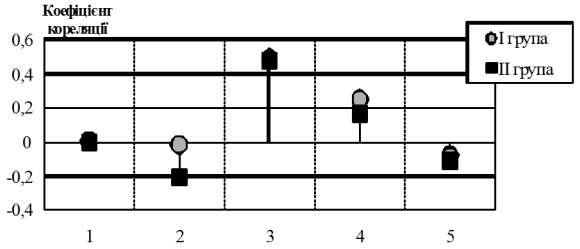

Рис. 1. Кореляційні зв'язки підвищеної концентрації антитиреопероксидази з окремими ознаками РА в групах хворих (1 – вік хворих, 2 – тривалість РА, 3 – активна фаза, 4 – рентгенологічна стадія, 5 – наявність менопаузи).

ТАБЛИЦЯ 3

Кореляційні зв'язки рівня антитиреопероксидази з маркерами активності запального процесу

Показники	Групи хворих				Відмінностікореляційних коефіцієнтівугрупах
	1 група (n=54)		2 група (n=37)		
	r	p	r	p	
ШОЕ	+0,47	<0,001	+0,43	0,004	0,8
СРБ	+0,51	<0,001	+0,47	0,001	0,8
DAS28	+0,47	<0,001	+0,42	0,004	0,76
РФ	+0,43	<0,001	+0,32	0,036	0,38
Сіалові кислоти	+0,43	<0,001	+0,31	0,041	0,32
Серомукоїд	+0,48	<0,001	+0,26	0,083	0,2
ФНП-α	+0,72	<0,001	+0,37	0,022	0,011

обох групах хворих було визначено прямі кореляційні зв'язки підвищеного рівня аТПО з фазою активності РА, що потребувало подальшого вивчення взаємозв'язків підвищеного рівня аТПО з окремими маркерами АЗП. Кореляційні зв'язки підвищеного рівня аТПО з маркерами активності ревматоїдного запалення в групах наведені в табл. 3.

Як свідчать дані, наведені в табл. 3, в обох групах хворих встановлено прямі кореляції підвищеного рівня аТПО з усіма дослідженими маркерами запального процесу у хворих на РА.

Нами було розглянута також залежність рівнів концентрації аТПО від фази АЗП. В обох групах спостерігалося підвищення рівня аТПО при зростанні активності ревматоїдного запалення. За даним показником слід відзначити наявність достовірних відмінностей між досліджуваними групами у хворих з максимальною активністю запального процесу (W=2,55, p=0,01).

РА часто сполучається з ураженням ЩЗ [7], яке перебігає переважно субклінічно [11]. Найбільш частим клінічним варіантом тиреоїдної дисфункції при РА є гіпофункція ЩЖ. Так, A.T.Y.Chan (2001) вказує на наявність СТД у хворих на РА навіть в 57,1% випадків, проте клінічно виражений гіпотиреоз зустрічається, за його даними, майже в 3 рази рідше [7].

Проведене дослідження показало, що у хворих на РА із супутньою СТД відбувалися більш виражені негативні зміни опорно-рухового апарату, які призвели до збільшення тривалості ранкової скутості в суглобах, КПС та погіршення стану здоров'я хворих за HAQ. Це може бути пов'язано з тим, що при тиреоїдній дисфункції, навіть субклінічній, можуть спостерігатися такі ж клінічні прояви, як і при РА, а саме: стомлення, анемія, артралгії, міальгії [9]. У хворих із гіпофункцією ЩЗ навіть виявлено деструктивні проксимальні артропатії [16], тому розвиток СТД у хворих на РА погіршує його перебіг. У даному дослідженні встановлено значне збільшення не тільки клінічних проявів РА, але й серологічних, зокрема РФ, СРБ, ФНП-α. Це також можливо відбувається за рахунок тиреоїдної дисфункції, яка, за даними інших дослідників, призводить до розвитку клініко-лабораторного синдрому «хронічного запалення» з характерним підвищенням його маркерів — ШОЕ, СРБ [12, 14]. Розвиток синдрому «хронічного запалення» може бути пов'язаний із безпосереднім впливом ТТГ на індукцію ФНП-α клітинами кісткового мозку [5].

Нами визначені прямі кореляційні зв'язки між підвищеною концентрацією аТПО та усіма маркерами АЗП. Слід зазначити, що наявність антитиреоїдних антитіл є однією з причин появи синдрому «хронічного запалення» [10]. Поява аТПО при РА є однією з ознак СТД, за даними R.Porkodi та ін. (2004), яка зустрічається найчастіше, навіть до 88% [16]. Тому встановлений у даному дослідженні підвищений рівень титру аТПО та його тісний зв'язок з активністю РА може бути використаний навіть як своєрідний серологічний маркер активності РА і додатковий індикатор тяжкості патологічного процесу.

Таким чином, важливість проблеми сполучення СТД та РА полягає в тому, що їх симптоми, розглянуті окремо, багато в чому співпадають, особливо при м'якому перебігу тиреоїдної дисфункції [7, 16]. Тому встановлення наявності СТД та проведення своєчасного належного її лікування у хворих на РА є дуже важливим і необхідним для запобігання прогресування захворювання.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ревматоїдний артрит із субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією наявні ознаки більшої активності ревматоїдного запалення.

2. Поміж підвищеною концентрацією антитіл до тиреоїдної пероксидази та всіма маркера-

ми активності запального процесу існує пряма взаємозалежність, яка спостерігається в обох групах хворих на ревматоїдний артрит .

3. Титр антитіл до тиреоїдної пероксидази може бути індикатором тяжкості патологічного процесу і додатковим серологічним маркером активності ревматоїдного артриту у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією.

У хворих на ревматоїдний артрит з установленою субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією планується дослідити особливості динаміки клініко-лабораторних показників під впливом замісної терапії левотироксином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту / В.М.Коваленко, О.П.Борткевич, Ю.В.Білявська // Здоров'я України. — 2010. — №1. — С. 74-77.
2. Практичні навички в ревматології: Навч. посібник / В.М.Коваленко, Н.М.Шуба, В.К.Казимірко [та ін.]; під ред. В.М.Коваленка, Н.М.Шуби. — К.: МОРІОН, 2008. — 256 с.
3. Мінцер О. П. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: у 10 кн. / О.П.Мінцер, Ю.В.Вороненко, В.В.Власов. — К.: Вища шк., 2003. — Кн. 5: Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. — 2003. — 350 с.
4. Ребров Б.А. Диагностика и лечение субклинической тиреоидной дисфункции / Б.А.Ребров, А.Б.Благодаренко, О.А.Реброва // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2008. — №4. — С. 131-137.
5. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF-production by bone marrow cells / H.C.Wang, J.Dragoo, Q.Zhou, J.R.Klein // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 119-123.
6. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value / F.Atzeni, A.Doria, A.Ghirardello [et al.] // Autoimmunity. — 2008. — Vol. 41(1). — P. 111-115.
7. Chan A.T.Y. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / A.T.Y.Chan, Z.Al Saffar, R.C.Bucknall // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — P. 353-354.
8. Genovese M.C. Current approaches to RA: Evaluating the expanding body of evidence / M.C.Genovese // J. Musculoscel. Med. — 2003. — Vol. 3. — P. 5-12.
9. Gerster J.C. Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism without chondrocalcinosis. Report of 3 cases / J.C.Gerster, P.J.Valceschini // Rheumatol. — 1992. — Vol. 19. — P. 637-641.
10. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis / S.Taddei, N.Caraccio, A.Virdis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 5076-5082.
11. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk / H.G.Raterman, V.P. van Halm, A.E.Voskuyl [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2008 — Vol. 67. — P. 229-232.
12. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. / J.Kvetny, P.E.Heldgaard, E.M.Bladbjerg, J.Gram // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2004. — Vol. 61. — P. 232-238.
13. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management / M.I.Surks, E.Ortiz, G.H.Daniels [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 228-238.
14. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A.Tuzcu, M.Bahceci, D.Gokalp [et al.] // Endocr. J. — 2005. — Vol. 52. — P. 89-94.
15. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients / W.T.El-Sherif, S.S.El-Gendi, M.M.Ashmawy [et al.] // Egypt. J. Immunol. — 2004. — Vol. 11. — P. 81-90.
16. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / R.Porkodi, S.Ramesh, A.Mahesh [et al.] //J. Indian Rheumatol. Assoc. — 2004. — Vol. 12. — P. 88-90.
17. Van Gestel A.M. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology / A.M.Van Gestel, J.J.Anderson, P.L.Van Riel // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 26. — P. 705-711.

А.Б.Благодаренко. Изменение клинико-лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом с сопутствующей субклинической гипотиреоидной дисфункцией. Луганск, Украина.

***Ключевые слова**: тиреоидная дисфункция, ревматоидный артрит, диагностика.*

В статье приведены данные о большей активности воспаления у больных ревматоидным артритом, имеющих сопутствующую субклиническую гипотиреоидную дисфункцию, показана связь между активностью воспалительного процесса и наличием антител к тиреоидной пероксидазе.

G.B.Blagodarenko. Clinical and laboratory figures changes in the rheumatoid arthritis patients with concomitant subclinical hypothyroid dysfunction. Lugansk, Ukraine.

***Key words**: thyroid dysfunction, rheumatoid arthritis, diagnostics.*

Data on the more high activity of inflammation in the rheumatoid arthritis patients having concomitant subclincal hypothyroid dysfunction are given in the article. Interrelation between the inflammatory process activity and anti-thyroid-peroxidase antibodies presence is shown.

Надійшла до редакції 31.10.2010 р.