

УДК: 615.357:[616.72-002.77+616.441-002  
© Благодаренко Г.Б., Єрмолаєва М.В., 2011

## ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЇ У ХВОРИХ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ІЗ СУБКЛІНІЧНОЮ ГІПОТИРЕОЇДНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ Благодаренко Г.Б., Єрмолаєва М.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Вступ.** Порушення функції ендотелію судин відіграють важливу роль в розвитку та перебігу багатьох захворювань. Так ендотеліальна дисфункція (ЕД) є незалежним фактором ризику при атеросклеротичній хворобі судин [20]. Однак ЕД відіграє не менш важливу роль у розвитку та прогресуванні, як суглобових, так й позасуглобових проявів ревматоїдного артриту (РА) [2]. Встановлено, що розвиток ЕД значною мірою залежить від вираженості хронічного запалення [9]. Слід зазначити і те, що після протизапального лікування функція ендотелію значно покращується [7]. Як засоби по усуненню ЕД при РА розглядаються преднізолон та, особливо, призначення протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг хвороби (DMARD [8].

З іншого боку, встановлено, що РА часто сполучається з ураженням щитоподібної залози (ЩЗ) [17]. Найбільшу проблему в плані погіршення перебігу РА становить субклінічний гіпотиреозидизм (гіпоСТД), при якому розвивається клініко-лабораторний синдром так званого «хронічного запалення» з характерним підвищенням його маркерів: ШОЕ, СРБ та ін. [13]. Розвиток цього синдрому може бути пов'язаний з безпосереднім впливом тиреотропного гормону (ТТГ) на індукцію фактору некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ) клітинами кісткового мозку [5]. ГіпоСТД становить найбільшу загрозу в плані погіршення перебігу РА не тільки завдяки спільним механізмам розвитку запалення [6], а й через вплив на судинний ендотелій [12]. Лікування хворих гіпоСТД шляхом призначення левотироксину натрію (L-T<sub>4</sub>) призводить до усунення синдрому «хронічного запалення» [14]. При цьому значно покращується функція ендотелію незалежно від дії інших чинників серцево-судинного ризику [16]. Важливо зазначити й те, що згідно з провідними керівництвами щодо ведення хворих із гіпоСТД (U.S. National Guideline 2009), у цих хворих при наявності клінічних проявів, анти-тиреоїдних антитіл, змін при ультразвуковому дослідженні ЩЗ, сімейному анамнезі ураження ЩЗ та наявності інших прогресуючих захворювань (у тому числі серцево-судинних і системних захворювань сполучної тканини) лікування рекомендується розпочинати при рівні ТТГ більшому за 2,5 мОд/л [15].

Таким чином, корекція порушень функції ендотелію у хворих РА на тлі гіпоСТД без корекції функціонального стану ЩЗ не може бути достатньо ефективною. Однак вплив комплексної терапії РА, яке включає окрім стандартної терапії призначення L-T<sub>4</sub>, на стан ендотелію вивчено недостатньо.

**Метою дослідження** було виявлення ефективності впливу на стан функції ендотелію судин комплексної терапії РА з включенням L-T<sub>4</sub> у хворих РА, що мають гіпоСТД.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана за планом науково-дослідницьких робіт Луганського державного медичного університету та є фрагментом теми науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини факультету післядипломної освіти «Оптимізація методів діагностики та патогенетичної терапії ревматоїдного артриту» (№ держреєстрації 0106ь001845).

**Матеріали і методи дослідження.** Було обстежено 63 хворих на РА, у яких були виявлені ознаки гіпоСТД. Усі досліджувані особи мали жіночу стать та перебували на лікуванні у ревматологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні. Їм було проведено комплексне клініко-функціональне, інструментальне та лабораторне обстеження. Установлення гіпоСТД базувалося на визначенні вмісту ТТГ, вільного тироксину (Т<sub>4</sub>) та трийодтиронину (Т<sub>3</sub>), титру антитіл до тиреоїдної пероксидази (аТПО) та ультразвуковому дослідженню (УЗД) ЩЗ, згідно до міжнародних стандартів з діагностики СТД [15], а також проводилося анкетування за спеціальним «опитувальником» [1].

**Критеріями включення** до дослідження служили: встановлений відповідно до критеріїв ACR (1987) [19] діагноз РА, а також наявність ознак гіпоСТД [4].

УЗ дослідження судин для виявлення ЕД проводилося згідно з міжнародним керівництвом [11] на апараті «ESAOTE MyLAB40» (Нідерланди, 2008). Реєстрували наступні показники: внутрішній діаметр загальної сонної артерії (ЗСА) та плечової артерії (ПА), товщину комплексу інтима-медія сонної артерії (КІМ) в мм, швидкісні показники ЗСА та ПА. Показники оцінювали відповідно до загальноприйнятих нормативів [3]. Одночасно проводили дослідження ендотеліальної регуляції судинного тонуусу за методикою D.Celermajer. При вивченні функції ендотелію використовувалися проби з реактивною гіперемією і нітрогліцерином, які характеризують ендотелію залежну вазодилатацію (ЕЗВД) та ендотелію незалежну вазодилатацію (ЕНВД). Для стандартизації результатів проби ЕЗВД обчислювали коефіцієнт чутливості ендотелію до напруження здвигу (КЧЕ) по формулі [3].

Для корекції проявів гіпоСТД хворим на РА було проведено комплексне лікування, яке включало окрім стандартної терапії, призначення препарату левотироксину натрію (L-T<sub>4</sub>) «Еутирокс» (Merk KGaA, Німеччина) у початковій дозі 25 мкг на добу, з подальшим збільшенням дози при необхідності до 100 мкг на добу. Терапію розпочинали в стаціонарі. Лікування проводилося протягом 6 місяців. Пацієнтів за допомогою таблиці випадкових чисел було розподілено на 2 групи: Іа - 32 пацієнти, які протягом 6 місяців спостереження окрім базисної терапії

отримували препарат L-T<sub>4</sub>; група Іб – 31 хвора, яким була призначена лише стандартна терапія РА. Контроль ефективності лікування здійснювали шляхом вивчення в динаміці всіх досліджуваних показників.

Статистична обробка отриманих результатів виконувалася на персональному комп'ютері з

використанням пакетів ліцензійних програм "Microsoft Excel" і "Statistica" версії 6.0 StatSoft, Inc.

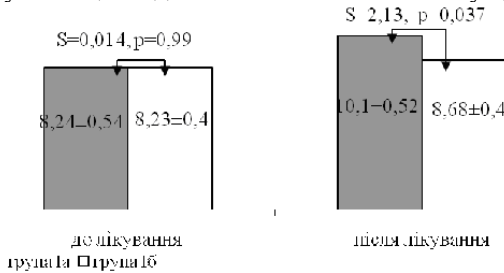
**Отримані результати та їх обговорення.** Під впливом проведеної терапії стан показників судинно-рухової функції ендотелію зазнав певних змін у хворих обох груп (таблиця 1).

**Таблиця 1.** Динаміка показників стану функції ендотелію в групах

Показники	Група Іа (n=32)		Відмінності S, p	Група Іб (n=31)		Відмінності S, p
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
ЕЗВД, %	8,24±0,54	10,1±0,52*	2,47; 0,016	8,23±0,4	8,68±0,4	0,78; 0,44
ЕНВД, %	13,87±0,82	15,73±0,65	1,78; 0,079	13,52±1,14	14,69±0,8	0,84; 0,41
КЧЕ	0,36±0,045	0,52±0,057*	2,13; 0,037	0,36±0,039	0,38±0,035	0,49; 0,62

**Примітка.** \* - відмінності між показниками до і після лікування вірогідні, при p<0,05.

Як видно з таблиці, у пацієнок Іа групи спостерігалось вірогідне зростання ЕЗВД та КЧЕ, а в групі Іб за даними показниками позитивна динаміка не була значущою. Ці зміни призвели до значної різниці поміж групами за рівнем ЕЗВД після лікування (рис. 1). Показники ЕНВД мали позитивну динаміку в обох групах, однак статистичної значущості зміни не досягли. Середні значення КЧЕ в групах до лікування були майже однаковими, а внаслідок проведеної комплексної терапії спостерігалось більш значне, ніж у хворих, яких було проліковано за стандартною схемою, його зростання. Однак при порівнянні між групами це не досягло статистичної значущості.

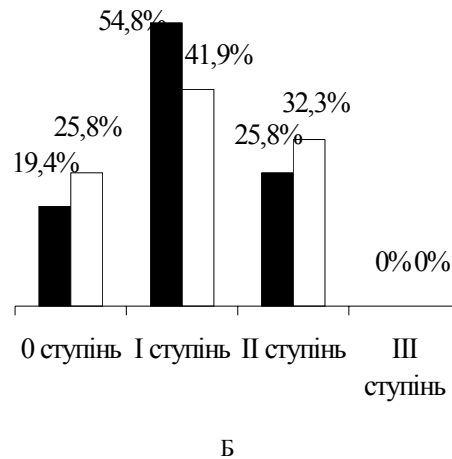


**Рисунок 1.** Показники ЕЗВД в групах до і після лікування (%).

При аналізі змін функції ендотелію за ступенем ЕД у хворих до та після лікування було встановлено, що у Іа групі після лікування спостерігалася вірогідне ( $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,039$ ) зростання хворих, що не мали проявів ЕД (0 ступінь), яке відбувалося за рахунок тенденції до зниження кількості пацієнок з І та ІІ ступенем ЕД (обидва  $\chi^2=0,67$ ,  $p=0,41$ ) та зникнення хворих з ІІІ ступенем ЕД ( $\chi^2=2,06$ ,  $p=0,15$ ). У хворих групи Іб була встановлена незначна тенденція до зростання 0 ступеня ЕД ( $\chi^2=0,37$ ,  $p=0,54$ ), яка мала місце за рахунок деякого зменшення, з 54,8% до 41,9%, хворих з І ступенем ЕД ( $\chi^2=1,03$ ,  $p=0,3$ ) на тлі збільшення (з 25,8% до 32,3%) кількості хворих з ІІ ступенем ЕД ( $\chi^2=0,31$ ,  $p=0,58$ ; рис. 2).

**Обговорення.** Порушення функції ендотелію судин відіграють важливу роль в розвитку та прогресуванні, як суглобових, так й позасуглобових проявів РА [2] та залежить від вираженості «хронічного запалення» [9]. РА часто сполучається з гіпоСТД [14], при якій також спостерігається синдром «хронічного запалення» [14]. ГіпоСТД становить загрозу в плані погіршення перебігу РА не тільки завдяки спільним механізмам розвитку запалення [6], а й через вплив на судинний ендотелій [12]. Тому корекція порушень функції ендотелію у хворих РА на тлі гіпоСТД без корекції функціонального стану ЩЗ не може бути достатньо ефективною.

Аналіз впливу комплексної терапії, яка включала окрім стандартної терапії РА додаткове призначення L-T<sub>4</sub>, показав, що у хворих Іа групи спостерігалось зростання ЕЗВД та КЧЕ, на відміну від хворих Іб групи, які отримували лише стандартне лікування РА.



**Рисунок 2.** Динаміка ступеню ЕД у хворих групи Іа (А) та Іб (Б).

Ці зміни призвели до значної різниці по між групами за рівнем ЕЗВД після лікування. Середні значення КЧЕ в групах до лікування були майже однаковими, а внаслідок проведеної комплексної терапії спостерігалось більш значне його зростання на 44,4% проти майже 11% у хворих, яких було проліковано за стандартною схемою, але воно не набуло статистичної значущості. У хворих, які отримували комплексну терапію, після лікування відбувалося значне зниження ступеню ЕД за рахунок зростання вдвічі кількості осіб, що не мали

проявів ЕД (0 ступінь), та зменшенню числа хворих, у яких спостерігалася I та II ступінь ЕД, при цьому III ступінь ЕД взагалі не реєструвався.

Безумовно, проведення стандартного лікування РА, спрямованого на ліквідацію хронічного запального процесу, приводить до покращання функції ендотелію [7], особливо за рахунок дії базисних протиревматичних препаратів [8]. Але при коморбідній патології покращання стану хворих залежить від корекції ЕД з обох боків. Найкращим засобом для корекції гіпоСТД визнано L-T<sub>4</sub> [15]. Проведене дослідження з використанням комплексного лікування, що поєднувало призначення стандартної терапії та левотироксину хворим на РА на

тлі гіпоСТД, показало ефективність обраного методу для корекції ЕД, яка є одним з вагомих факторів прогресування РА та навіть смертності у хворих із поєднаною патологією.

**Висновки:** У хворих РА на тлі гіпоСТД включення до стандартної терапії левотироксину, на відміну від хворих, які отримували лише стандартну терапію, встановлено:

1. Зростання ендотеліозалежної вазоділяції на 22,6%
2. Збільшення коефіцієнту чутливості ендотелію до напруження здвигу на 44,4%
3. Зростання кількості хворих, що не мали проявів ендотеліальної дисфункції на 25%

## ЛІТЕРАТУРА:

1. **Благодаренко Г.Б.** Диагностика субклінічної тиреоїдної дисфункції у хворих на ревматоїдний артрит з використанням модифікованого опитувальника / Благодаренко Г.Б., Ребров Б.О. // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2010. - № 6 (30). - С. 116 - 120.
2. **Коваленко В.** Ревматоїдний артрит: етіопатогенез, клініка, діагностика, лечение // Ліки України. - 2005. - №1. - С. 24 - 26.
3. **Лелюк В. Г.** Методика ультразвукового дослідження судосистеми: технологія сканування, нормативні показателі: методическі рекомендації / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - Москва, 2002. - 40 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 (16). С. 131 - 137.
5. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF - production by bone marrow cells. / **H.C.Wang, J.Drago, 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. - N 41(1). - P. 111 - 115.
7. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. / **Hurlimann D, Forster A, Noll G et al.** // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2184 - 2187.
8. **Dessein P.H.** Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H.Dessein, B.I.Joffe and S.Singh // Arthritis Research & Therapy. - 2005. - Vol. 7. - P. 634 - 643.
9. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. / **G. Vaudo, S. Marchesi, R. Gerli et al.** // Ann Rheum Dis. - 2004. - Vol. 63. - P. 31 - 35.
10. **Genovese M. C.** Current approaches to RA: Evaluating the expanding body of evidence / M. C. Genovese // Journal of Musculoskeletal Medicine. - 2003. - Vol. 3. - P. 5 - 12.
11. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery / **Corretti M.C., Anderson T.J., Celermajer D. et al.** // J Am Coll Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 257 - 265.
12. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease / **S.Rajagopalan, D.Pfenninger, C.Kehrer et al.** // Arthritis Rheum. - 2003. - Vol. 48. - P. 1992 - 2000.
13. 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. - 2004. - Vol. 61. - P. 232 - 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. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management / **M.I.Surks, E.Ortiz, G.H.Daniels et al.** / U.S. National Guideline Clearinghouse / [http://www.guideline.gov/browse/guideline\\_index.aspx](http://www.guideline.gov/browse/guideline_index.aspx) - Date Modified: 11/9/2009
16. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. / **S. Razvi, L. Ingoo, G. Keeka et al.** // J Clin Endocrinol Metab. - 2007. - Vol. 92. - P. 1715 - 1723.
17. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients / **Ei-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM et al.** // Egypt. J. Immunol. - 2004. - Vol. 11(2). - P. 81 - 90.
18. 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.
19. 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 (3). - P. 705 - 711.
20. Willerson JT Endothelial dysfunction. / **J.T. Willerson, D.J. Kereiakes** // Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 2060 - 2061.

**Благодаренко А.Б., Ермолаева М.В.** Влияние левотироксина на функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом с субклинической гипотиреоидной дисфункцией // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 7-9.

В статье приведены данные об эффективном влиянии левотироксина на функцию сосудистого эндотелия у больных ревматоидным артритом с сопутствующей субклинической гипотиреоидной дисфункцией.

**Ключевые слова:** субклиническая гипотиреоидная дисфункция, ревматоидный артрит, лечение, левотироксин, эндотелиальная дисфункция

**Blagodarenko G.B., Yermolaeva M.V.** Levothyroxinum influence on the endothelial function in the rheumatoid arthritis patients with subclinical hypothyroid dysfunction // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 7-9.

Data about the effective influence of levothyroxinum on the blood vessel endothelium activity in the rheumatoid arthritis patients with the concomitant hypothyroid dysfunction are given in the article.

**Key words:** subclinical hypothyroid dysfunction, rheumatoid arthritis, treatment, levothyroxinum, endothelial dysfunction.

**Благодаренко Г.Б., Ермолаєва М.В.** Вплив левотироксину на функцію ендотелію у хворих ревматоїдним артритом із субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 7-9.

В статті наведені дані про ефективний вплив левотироксину на функцію ендотелію судин у хворих ревматоїдним артритом із супутньою субклінічною гіпотиреоїдною дисфункцією.

**Ключові слова:** субклінічна гіпотиреоїдна дисфункція, ревматоїдний артрит, лікування, левотироксин, ендотеліальна дисфункція

Надійшла 08.11.2010 р.  
Рецензент: проф. Ю.М.Колчін