УДК: 615.357:[616.72-002.77
© Князєва А.К., 2012

ВПЛИВ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Князєва А.К.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Однією з важливих проблем сучасної медицини є більш висока, ніж в загальній популяції, захворюваність і смертність від серцево-судинної (СС) патології у хворих на субклінічний гіпотиреоз (СГТ) у поєднанні з ревматоїдним артритом (РА), що пов'язано з високим ризиком розвитку супутніх захворювань, в тому числі дисфункції ендотелію (ДЕ), розвиток якої патогенетично обумовлений хронічним генералізованим запаленням. Актуальність і соціальна значущість більш ранньої діагностики СГТ і оптимального підбору терапії у хворих на РА визначаються не тільки його значною поширеністю, ураженням людей працездатного віку, неухильним прогресуванням захворювання і в значному відсотку випадків швидким розвитком інвалідності. Серед численного арсеналу лікувальних заходів не існує універсального способу терапії СГТ у поєднанні з РА, а 5-10% випадків проявляють рефрактерність до любого способу лікування. Досить часте поєднання СГТ та РА сприяє ще більшому підвищенню СС ризику [3].

Селен (Se) є одним з найнеобхідніших мінералів для здоров'я людини. Він володіє потужною антитоксичною, протизапальною, противірусною дією, гальмує прогресування СНІД-вірусоносійства у хворобу, біохімічний канцерогенез. Слідуючи рекомендаціям АН США, в організм дорослої людини має надходити 50 – 200 мкг Se на добу. Він входить до складу ряду екзогенних білків, що виконують як структурну, так і каталітичну функції. Всі Se-білки, чиї функції конкретно визначені, мають виражені антиоксидантні (АО) властивості. Серед них сімейство глутатіон пероксидазних ферментів, йодтиронін-дійодіназа, тіоредоксін-редуктаза, P, O, W білки, що несуть різні фізіологічні функції і т. д. Зокрема, Se-білки регулюють рівень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), стан імунної системи, сперматогенез і т. д. [4]. АО активність Se лежить в основі його гепато- і кардіозахистної дії, що здійснюється також за участю глутатіону. Se, в силу своєї АО активності, обмежує і блокує синдром пероксидації – найважливіший фактор ризику атеросклерозу, ішемічної хвороби судин та інших СС захворювань.

Також встановлено позитивний ефект додаткового прийому селену у хворих на РА. Застосування селеніту натрію призводило до пом'якшення симптомів захворювання, покращення імунологічних параметрів, зменшення набряків і ранкової скутості суглобів, а також зниження маркерів запалення, зменшення виразності болю. Це пов´язано з антиоксидантною, протизапальною, імуномоделюючою дією селеніту натрію [6]. Застосування селеніту натрію при СГТ призводило до нормалізації рівнів гормонів ЩЗ, зменшенню симптомів захворювання та покращення самопочуття хворих [8]. Результати дослідження дають підставу розраховувати на позитивний клінічний ефект застосування селеніту натрію у хворих на СГТ з РА з метою покращення якості життя пацієнтів.

Мета роботи: встановити вплив селену на клініко-лабораторні показники у хворих на субклінічний гіпотиреоз з ревматоїдним артритом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за планом НДР ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини факультету післядипломної освіти «Оптимізація методів діагностики та патогенетичної терапії ревматоїдного артриту» (№ держреєстрації 0106υ001845).

Матеріали та методи: У дослідження були включені 78 хворих з СГТ у поєднанні з РА. Діагноз СГТ встановлювали згідно міжнародних стандартів із діагностики [15]. Діагноз РА встановлювали відповідно за критеріями ACR/EULAR (2010). Усім хворим було проведено комплексне клініко-функціональне, інструментальне та лабораторне обстеження тиреоїдної дисфункції та ревматоїдного артриту.

З метою корекції СГТ та підвищення ефективності лікування РА нами було проведене комплексне лікування яке включало окрім стандартної терапії РА призначення селеніту натрію препарату цефасель в дозі 200 мкг вранці під час їжі. Терапію розпочинали в стаціонарі, потім продовжували в амбулаторних умовах. Лікування проводилося протягом 3 років. Пацієнти методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи. До групи I (40 осіб) були включені хворі, що впродовж 6 місяців спостереження окрім базисної терапії РА отримували препарат селеніту натрію; у групу II були включені хворі (38 осіб), які отримували стандартне лікування РА. Хворі, що увійшли до обох груп зіставні за віком, тривалістю перебігу та активністю 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 8.0 StatSoft., Inc [2].

Отримані результати та їх обговорення. Комплексна терапія сприяла значному змен-

шенню вираженості суглобового синдрому. А саме, в групі І спостерігалося високо вірогідне зменшення кількості болючих суглобів (КБС) (Z=4,9, p<0,001), кількості набряклих суглобів (КНС) (Z=4,8, p<0,001) та достовірне зниження тривалості ранкової скутості суглобів (Z=3,7, p<0,001), індексу Річі (Z=2,33, p=0,02). Істотно знизилися вираженість болю у спокої і при русі (Z=5,02, p<0,001; Z=3,2, p=0,001, відповідно). Достовірно покращився стан здоров'я за HAQ (Z=2,87, p=0,004). В групі ІІ високо вірогідно знизилися КБС (Z=2,8, p=0,005) і КНС (Z=2,77, p=0,006) та достовірно зменшилися тривалість ранкової скутості (Z=3,2, p=0,002), індекс Річі (Z=1,94, p=0,049) і біль у спокої за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (Z=4,07, p<0,001). Не набули значущості динаміка болю при русі за ВАШ та оцінка хворими якості життя за HAQ (Z=1,87, p=0,06; Z=1,85, p=0,06, відповідно). Аналіз динаміки маркерів запалення виявив, що стандартна терапія і призначене комплексне лікування сприяли значному зниженню їх рівнів. У пацієнток обох груп, як І, так і ІІ, встановлено високо достовірне (обидва p<0,001) зниження рівнів ревматоїдного фактору (РФ), С-реактивного білку (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та індексу DAS28 (Z=4,7; Z=4,94; Z=5,0; Z=4,92 та Z=4,62; Z=4,01; Z=4,78; Z=4,53 відповідно); вірогідне, майже з однаковим рівнем вірогідності, зниження фактору некрозу пухлин (ФНП-α) (відповідно Z=2,28, p=0,02; і Z=2,09, p=0,04). За іншими із досліджуваних показників позитивна динаміка в групі І була більш значною. А саме, за рівнем сіалових кислот і тимоловою пробою в групі І визначено високо достовірне зменшення рівнів після лікування (Z=3,9, p<0,001; Z=4,43, p<0,001), а в підгрупі ІІ вірогідне, але з меншим рівнем значущості (Z=2,0, p=0,045; Z=2,17, p=0,03). Комплексна схема лікування призводила до більш значущого зниження рівнів серомукоїду, ніж у хворих, які були проліковані за стандартною схемою (відповідно Z=3,25, p=0,001; Z=2,36, p=0,018). На тлі проведеної терапії у хворих І групи встановлено високо вірогідне (Z=5,01, p<0,001) зниження рівню тиреотропного гормону (ТТГ) з 5,4 (4,6; 6,6) мОД/л до 2,8 (2,5; 4,0) мОД/л, а в групі ІІ рівень даного показнику практично не змінювався. Його показники становили 5,4 (4,6; 6,2) мОД/л та 5,2 (4,7; 5,9) мОД/л відповідно, на початку та по закінченні періоду спостереження (Z=1,86, p=0,06). Встановлено високо вірогідне (Z=3,62, p<0,001) зниження показнику антитиреопероксидази (аТПО) з 62,7 (38,7; 128,4) МО/мл до 43,9 (32,2; 89,5) МО/мл у хворих І групи, та незначуще у пацієнток ІІ групи. Його рівні становили 62,4 (43,1; 74,6) МО/мл та 52,0 (32,8; 72,1) МО/мл відповідно, на початку та по закінченні періоду спостереження (Z=1,47, p=0,14). Слід відзначити, що після проведеного лікування в обох групах хворих на СГТ з РА спостерігалося зменшення кількості пацієнток з підвищеними рівнями аТПО, однак воно було вірогідним лише у хворих групи І та недостатньо значущим в групі ІІ (відповідно χ^2=4,59, p=0,032; χ^2=1,48, p=0,22).

Під впливом проведеного лікування у хворих І групи з тривалістю РА від 5,5 до 10 років та більше 10 років визначено достовірне зниження рівню ТТГ (Z=3,88, p<0,001; Z=3,33, p<0,001). В ІІ групі достовірне зниження рівнів ТТГ спостерігалося лише з тривалістю РА від 5,5-10 років (Z=2,22, p=0,03). Нами було досліджено динаміку аТПО в обох групах пролікованих залежно від тривалості РА. Достовірне зниження рівню аТПО спостерігалося з тривалістю РА від 5,5 до 10 років у І групі (Z=3,2, p=0,002). Результати наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка антитиреопероксидази в групах залежно від тривалості ревматоїдного артриту

	Група І		Відмінності Z, p	Група ІІ		Відмінності Z, p
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
До 5 років	n=3		0,53; 0,59	n=9		0,89; 0,37
	48,0 (30,1; 58,9)	43,9 (24,6; 52,4)		62,4 (53,1; 66,6)	44,0 (33,4; 68,5)	
5,5-10 років	n=17		3,2; 0,002	n=13		1,29; 0,2
	79,2 (62,7; 145,5)	74,4 (34,6; 112,7)		66,7 (46,2; 74,6)	65,5 (46,2; 72,1)	
Більше 10 років	n=13		1,36, 0,17	n=9		0,41; 0,68
	49,5 (32,8; 74,1)	34,2 (27,0; 52,0)		58,0 (17,0; 72,4)	28,9 (27,0; 63,5)	

СГТ є найпоширенішим захворювань ендокринної системи [1] і досить часто сполучається з РА [7]. СГТ проявляється у вигляді «суглобового синдрому», який має не тільки суб'єктивні, а і об'єктивні прояви [5, 9].

Проведене дослідження показало, що у хворих на СГТ з РА після лікування за комплексною схемою з включенням препарату селеніту натрію покращуються показники суглобового синдрому, активності ревматоїдного запалення, знижуються рівні ТТГ та аТПО, зменшується кількість хворих з підвищеними рівнями аТПО, що мабуть пов'язано з антиоксидантною, протизапальною, імуномодулюючою дією селеніту натрію [6]. Під впливом комплексного лікування у хворих з тривалістю РА від 5,5 до 10 років та більше 10 років визначено достовірне зниження рівню ТТГ та достовірне зниження рівню аТПО з тривалістю РА від 5,5 до 10 років. В той же час групі хворих на СГТ з РА, які отримували лише

стандартне лікування РА, без додавання селеніту натрію, результати лікування були значно гіршими. Безумовно, стандартне лікування РА, яке включає застосування не лише нестероїдних протизапальних засобів, а й метотрексату і, в деяких випадках, метілпреднізолону зменшує вираженість суглобового синдрому, але зі значно меншою статистичною значністю.

Таким чином, використання селеніту натрію у комплексної терапії хворих на СГТ із РА є ефективним методом корекції тиреоїдної дисфункції, суглобового синдрому, зменшення рівнів маркерів запалення та проявів автоімунного процесу в цілому, що є дуже важливим і необхідним для запобігання прогресування захворювання.

Висновки: Використання селеніту натрію у комплексному лікуванні у хворих на СГТ із РА призводить до: зменшення рівню аТПО на 30%, при зменшенні кількості хворих з підвищеним рівнем аТПО на 25%; зменшення вираженості суглобового синдрому, що проявлялося у зменшенні КБС, зниженні КПС, тривалості ранкової скутості суглобів, індекса Річі, інтенсивності болю у спокої та при русі за ВАШ та в цілому покращення стану здоров'я за HAQ; позитивної динаміці маркерів запалення РФ, ФНП-α, СРБ, ШОЕ, серомукоїду, сіалових кислот та інтегративного індексу DAS28.

Перспективи подальшої роботи у даному напрямку. В подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії селеніту натрію при лікуванні хворих на СГТ у сполученні з РА, в тому числі вивчення його впливу на імунологічні показники.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием щитовидной железы / **А.Р. Волкова, С.В. Дора, М.И. Бадмаева и соавт.** // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №3. – С. 7-13.
2. **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.
3. **Насонов Е.Л.** Фармакотерапия ревматоидного артрита - современные рекомендации. / Е.Л. Насонов // Врач. – 2007. – № 1. – С. 38–42.
4. **Шукюрлы Ю.Г.** Нанопримесная регуляция селеном окислительно-деструктивных процессов в биомакромолекулах / Ю.Г. Шукюрлы, Ш.В. Мамедов, Т.М. Гусейнов // Fizika-2005. – 2005. – №151. – С**.** 583-586.
5. 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.
6. **Loniewski I.** Selen – ein essentielles Spurenelement in der Therapie der rheumatoiden Arthritis / I. Loniewski // SANUM-Post. - 2004. - Vol. 69. – P. 22-24.
7. 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, S Simsek, B A C Dijkmans and M T Nurmohamed** // Ann Rheum Dis. – 2008. - Vol. 67. – P. 229-232.
8. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System /**J. Kohrle, F. Jakob, B. Contempre´, and J. E. Dumont** // Endocrine Reviews. – 2005. - Vol. 26(7). – P. 944–984
9. 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.
10. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis; a controlled prospective survey / **J.B. Shiroky, M. Cohen, M.L. Ballachey, C. Neville** // Ann Rheum Dis. – 1993. - Vol. 52. – P. 454-456.

Князєва А.К. Вплив селеніту натрію на клініко-лабораторні показники у хворих на субклінічний гіпотиреоз у поєднанні з ревматоїдним артритом в амбулаторних умовах // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 83-85.

В статті наведені дані про ефективний вплив селену на клініко-лабораторні показники у хворих на субклінічний гіпотиреоз із ревматоїдним артритом в амбулаторних умовах.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, ревматоїдний артрит, лікування, селен.

Князева А.К. Влияние селенита натрия на клинико-лабораторные показатели у больных субклиническим гипотиреозом в сочетании с ревматоидным артритом в амбулаторных условиях // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 83-85.

В статье приведены данные об эффективном влиянии селена на клинико-лабораторные показатели у больных субклиническим гипотиреозом с ревматоидным артритом в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, ревматоидный артрит, лечение, селен.

Knyazeva A.K. Effect of sodium selenite on the clinical and laboratory parameters in patients with subclinical hypothyroidism and rheumatoid arthritis in the outpatient setting // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 83-85.

In the article presents data on the effective influence of sodium selenite on the clinical and laboratory parameters of in patients with subclinical hypothyroidism and rheumatoid arthritis in the outpatient setting.

Key words: subclinical hypothyroidism, rheumatoid arthritis, treatment, selenium.

Надійшла 14.05.2012 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак