ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Б.Т. Турмухамбетова¹, А.С. Аметов², Л.К. Козлова¹, А.И. Смолягин¹, Е.В. Попова¹

¹ ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава»
(и.о. ректора – д. м. н., профессор А.А. Стадников)

² КГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Цель исследования: изучить основные параметры тиреоидного статуса у больных ревматоидным артритом, а также особенности течения этого заболевания в зависимости от нарушения функции щитовидной железы.

Материал и методы. Обследовано 52 женщины с ревматоидным артритом (РА). В 1-ю группу вошли 11 женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом, во 2-ю – 41 без нарушения функции железы. Сравнение групп проводилось по основным показателям состояния щитовидной железы (ЩЖ) (уровень гормонов, АТ-ТПО, ультразвуковые показатели), а также клиническим и лабораторным показателям РА.

Результаты. У женщин с гипотиреозом достоверно чаще диагностированы системные проявления РА; были выше показатели DAS 28, СОЭ, число припухших суставов. Высокий уровень АТ-ТПО диагностирован у 54,55% больных 1-й группы и у 31,7% – 2-й. Уровень ТТГ был достоверно меньше у больных, получающих синтетические глюкокортикоиды. Малый объем ЩЖ диагностирован у 23,07% обследованных. Показатели тиреоидного статуса у них достоверно не отличались от пациентов с нормальным объемом ЩЖ. Было выявлено достоверное повышение индекса периферического сопротивления в нижней щитовидной артерии по данным ультразвукового исследования при уменьшенных размерах железы.

Выводы. Выявлена высокая распространенность гипотиреоза и носительства АТ-ТПО при РА. Развитие гипотиреоза сопровождается высокой клинико-лабораторной активностью РА. Уменьшение объемов ЩЖ при РА, возможно, обусловлено не только аутоиммунной патологией, но и хронической ишемией органа на фоне иммунокомплексного васкулита и раннего атеросклероза. Уровень ТТГ у больных РА определяется не только патологией ЩЖ, но и глюкокортикоидной терапией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз.

Thyroid Gland in Patients with Rheumatoid Arthritis

B.T. Turumhambetova, A.S. Ametov, L.K. Kozlova, A.I. Smolyagin, E.V. Popova

The purpose of our study was to investigate the main parameters of thyroid status in patients with rheumatoid arthritis (RA), as well as particularities of course of this disease depending on of thyroid gland function disorder.

Materials and methods. 52 women with RA were examined. The first group consisted of 11 women with subclinical and manifestive hypothyroidism the second one - 41 women without thyroid gland function disorder. The group comparison was conducted on main indexes of thyroid gland condition the hormon level, AT-TPO, ultrasonic data, as well as clinical and laboratory RA data.

Results. In women with hypothyroidism the systemic manifestations of RA were more often truly diagnosed; DAS 28 indexes, ESR, the number of swollen joints were higher. The high level of AT-TPO was diagnosed in 54,55% – I group and in 31,7% – II group TTG level was really less in patients receiving synthetic glucocorticoids. Small thyroid gland volume was diagnosed in 23,07% of examined patients. The thyroid gland status indexes in them did not differ from patients with normal thyroid gland volume. Reliable increasing of the peripheral resistance index was revealed in lower thyroid artery according to the ultrasonic study data under the reduced thyroid gland size.

Conclusions. High incidence of hypothyroidism and AT-TPO carriage in RA was revealed. Hypothyroidism development is accompanied by high clinic-laboratory RA activity. The reduction of the thyroid gland volumes in RA is possibly stipulated not only by autoimmun pathology, but also chronic ischemia of the organ in the conditions of immune-complex vasculitis and early atherosclerosis. The TTG level in patients with RA is defined not only by pathology of the thyroid gland, but glucocorticoid therapy as well.

Keywords: rheumatoid arthritis, Hashimoto, s thyroiditis, hypothyroidism

Существенное значение в возникновении и прогрессировании ревматических заболеваний имеют эндокринные нарушения. Зачастую эндокринная перестройка, возникающая в период полового созревания, климакса, беременности, родов, абортот служит фоном для развития заболеваний соединительной ткани [6, 13]. В то же время изменение нейроэндокринного статуса является неотъемлемой составляющей прогрессирования ревматических заболеваний [2, 5, 14].

Особенно отчетливые гормональные сдвиги обнаружены со стороны ЩЖ при ревматоидном артрите (РА) [3, 9, 12]. Распространенность тиреоидной патологии в целом среди больных ревматоидным артритом, по литературным данным, достигает 34% [7], а тиреоидита Хашимото, по данным различных авторов, от 4 до 13,5%. Кроме того, наибольшая подверженность РА женщин репродуктивного возраста свидетельствует об определенной роли половых гормонов в патогенезе заболевания [8].

Влияние состояния ЩЖ на течение ревматоидного артрита во многом опосредовано нарушениями иммунной системы. В то же время изменения в самой железе могут быть обусловлены действием факторов, вызывающих ревматоидное воспаление [7]. Не исключается, что одной из причин дисфункции ЩЖ является сосудистая патология при РА, а также влияние принимаемых препаратов.

Цель работы: изучение тиреоидного статуса у больных РА, а также особенностей клинических проявлений заболевания в зависимости от нарушения функции щитовидной железы.

Материал и методы

В одномоментное поперечное исследование были включены 52 женщины с достоверным, согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (1987г.), диагнозом “ревматоидный артрит”. Пациентки постоянно проживали в Оренбургской области, которая относится к региону легкой и средней степени йодного дефицита [10]. Критериями включения в исследование явились возраст женщин до 50 лет и добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились тяжелая соматическая патология, беременность, постменопауза, прием препаратов, влияющих на обмен тиреоидных гормонов и нарушающих их всасывание. Возраст женщин составил от 20 до 49 лет (39 [34,5; 43]), а давность заболевания от 4 до 15 лет (6 [3,75; 10,5]). У всех диагностирована высокая степень РА, которая оценивалась путем подсчета индекса DAS28 (2006). Почти у каждой второй наблюдались системные проявления РА (53,18%). В 61,54% случаев выявлен ревматоидный фактор.

Всем определяли титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), содержание свободного тироксина (fT4), тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью наборов реагентов “Алкор Био” (Санкт-Петербург), свободного трийодтиронина (fT3) – DRG diagnostics (США) твердофазным иммуноферментным анализом на аппарате Multiscan (Финляндия). Субклинический гипотиреоз был подтвержден стабильным повышением уровня ТТГ при нормальном уровне fT4 и fT3 по данным двукратного исследования с интервалом 6 мес.

УЗИ железы проводили аппаратом Logic 5 pro с линейным датчиком с частотой 7–10 МГц. В серошкальном режиме оценивалась структура, контуры, эхогенность железы. Кроме того, изучались количественные характеристики кровотока в нижней ЩЖ в спектральном доплеровском режиме с измерением пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}), максимальной конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}) и расчетом индекса периферического сопротивления (иногда называют резистивным индексом (RI)). Малый объем ЩЖ диагностировался с учетом веса женщин по нормативам, предложенным В.А. Костюченко и С.И. Пимановым [4]. Увеличенным считался объем ЩЖ, рассчитанный по формуле Брунна, превышающий у женщин 18 мл.

При выявлении в железе узлов диаметром более 1 см проводилась тонкоигольная пункционная биопсия по стандартной методике (Belfiore A., La Rosa G.L., 2001).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке при помощи пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы Biostatistica 4.03 (S.A.Glantz, McGraw Hill // Пер. на рус. язык – “Практика”, 1998). Количественные значения в тексте и таблицах приведены в виде Me [25; 75] (Me – медиана; 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Для статистической оценки результатов использовались непараметрические методы: тест Манна – Уитни и корреляционный анализ Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от функционального состояния ЩЖ женщины были разделены на две группы (табл. 1). У 11 (18%) женщин с РА (1-я группа) диагностирован гипотиреоз (у 8 – манифестный, у 3 – субклинический), что отличается от общепопуляционной распространенности гипотиреоза среди женщин репродуктивного возраста в регионе легкого йодного дефицита (2%) [11]. У двух пациенток в возрасте 31 и 47 лет гипотиреоз диагностирован в возрасте 12 и 35 лет соответственно до манифестации РА. Причем в первом случае на фоне приема 75 мкг

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Показатель	Группы больных	
	1-я – с гипотиреозом (субклинический + манифестный)	2-я – с эутиреозом
Количество больных, n	11	41
Средний возраст (Me [25; 75]), лет	36 [31;43]	40 [35;43]
Длительность РА (Me [25; 75]), лет	6[2;14]	6 [4;10]
РА с системными проявлениями, n (%)	9 (81,82) *	19 (46,34) *
Серопозитивный РА, n (%)	6 (54,55)	26 (63,42)
Клиническая стадия, n (%)	ранняя	1 (9,09)
	развернутая	2 (18,18)
	поздняя	8 (72,73)
Рентгенологическая стадия, n (%)	I	2 (4,88)
	II	4 (36,36)
	III	4 (36,36)
	IV	3 (27,27)
ФК, n (%)	I	7 (17,07)
	II	5 (45,45)
	III	6 (54,55)
	IV	2 (4,88)

* p = 0,023.

левотироксина уровень ТТГ был 16 мЕд/л, а во втором – гипотиреоз был компенсирован (ТТГ – 0,3 мЕд/л) на фоне приема 100 мкг левотироксина; у остальных снижение функции ЩЖ было выявлено впервые при нашем обследовании. Основной причиной гипотиреоза у всех закономерно явился аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Случаев гипертрофической формы АИТ по данным ультразвукового исследования не выявлено.

К моменту госпитализации 2 (18,18%) пациентки 1-й группы получали в течение не менее 6 мес в качестве базисной терапии метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Преднизолон принимали 3 (27,27%), из них одна – в дозе 5 мг/сут и две – 10 мг/сут. Остальные больные не получали базисной терапии и принимали только нестероидные противовоспалительные средства.

Во 2-ю группу включены 41 женщина без нарушения функции ЩЖ. Средний возраст и длительность заболевания статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в I группе (табл. 1). У трех пациенток 2-й группы выявлены узлы ЩЖ, у одной из которых железа была увеличена в объеме. При проведении пункционной биопсии во всех случаях обнаружен коллоидный зоб.

Среди больных 2-й группы базисную терапию метотрексатом в течение не менее 6 мес до поступле-

ния в клинику получали 13 (31,7%) пациенток в дозе 7,5 мг/нед. Синтетическими глюкокортикоидами (преднизолон, метипред, инъекции дипроспана) лечились в течение не менее 6 мес до госпитализации 15 (36,58%) пациенток. Суточная доза преднизолона колебалась от 5 до 15 мг, метипреда – от 4 до 8 мг. Остальные больные принимали нестероидные противовоспалительные средства.

В 1-й группе количество больных с системными проявлениями РА было статистически достоверно больше, чем во второй. При детальном анализе основных системных проявлений РА и его осложнений статистически достоверные различия между группами выявлены только по частоте встречаемости миокардиодистрофии и анемии (табл. 2).

Проведенное исследование показало, что больные РА с гипотиреозом (1-я группа) имели более высокую клиническую и лабораторную активность заболевания. В этой группе статистически достоверно выше были СОЭ, DAS28, число припухших суставов по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ (табл. 3).

Следует отметить высокую частоту выявления АТ-ТПО в обеих группах. Статистических различий по этому показателю между группами не выявлено. Данный факт, вероятно, обусловлен не только пато-

Таблица 2. Частота выявления некоторых системных проявлений и осложнений РА

Показатель	Группа больных	
	1-я (n = 11)	2-я (n = 41)
Температура свыше 38 оС, n (%)	—	2 (4,88)
Потеря веса, n (%)	1(27,27)	13 (31,71)
Атрофия мышц диффузная, n (%)	4 (36,36)	14 (34,15)
Кожный васкулит, n (%)	—	1 (2,44)
Ревматоидные узелки, n (%)	2 (18,18)	1 (2,44)
Миокардиодистрофия, n (%)	6 (54,55)*	3 (7,32) *
Полинейропатия, n (%)	5 (45,45)	6(14,63)
Лимфоаденопатия, n (%)	3 (27,27)	7 (17,07)
Перикардит, n (%)	1 (9,09)	—
Нефрит, n (%)	1(9,09)	—
Синдром Рейно, n (%)	1 (9,09)	3 (7,32)
Остеопороз, n (%)	3 (27,27)	7 (17,07)
Туннельный синдром, n (%)	1 (9,09)	—
Анемия, n (%)	5 (45,45) **	4 (9,76) **
Артериальная гипертония, n (%)	2 (18,18)	8 (19,51)

*p = 0,023, **p = 0,032.

Таблица 3. Основные показатели тиреоидного статуса и активности РА

Показатель	Группа больных	
	1-я (n = 11)	2-я (n = 41)
fT3 (Ме [25;75]), (N 1,4–4,2 пмоль/л)	1,4 [0,79; 2,8] ^v (субкл. – 1,6 [1,5-2,8], маниф. – 1,4 [0,74–2,55])	2,8 [2,1; 3,5] ^v
fT4 (Ме [25;75]), (N 10,0–23,2 пмоль/л)	9,2 [6,3;10,1] * (субкл. – 10,3 [10,1–13,4]; маниф. – 7,2 [4,85–9,35])	14,25 [12,1; 17] *
ТТГ (Ме [25;75]), (N 0,23-3,4 мЕд/л)	10,4 [7,3;18] # (субкл. – 6,9 [6,3-11,0]; маниф. – 11,15 [8,55-18,0])	1,5 [1,2; 2,0] #
АТ-ТПО менее30 мЕд/мл, n (%)	6 (54,55)	13 (31,70)
АТ-ТПО(Ме [25;75]), мЕд/мл	45 [9,6; 548]	16 [7; 54,3]
DAS 28 (Ме [25;75])	7,5 [6,8; 8,74] §	6,7 [6,07; 7,13] §
СОЭ, мм/ч	50 [32; 63] ^ω	35 [29; 40] ^ω
Кол-во болезненных суставов из 28	18 [15; 21]	12 [11; 19]
Кол-во припухших суставов из 28	15 [10;18] [^]	9 [6; 13] [^]

^v – T = 159; p = 0,003.

§ – T = 379; p = 0,013.

* – T = 990; p < 0,0001.

^ω – T = 331; p = 0,04.

– T = 440; p < 0,0001.

[^] – T = 364; p = 0,033.

логией ЩЖ, но и проявлением экстратиреоидной патологии, то есть РА. По данным В.В. Фадеева (2005), распространенность носительства АТ-ТПО в случайных выборках молодых женщин и лиц пожилого возраста колеблется от 15,8 до 16,9%, а при аутоиммунной патологии, в том числе РА, этот показатель, вероятно, может увеличиться, что и было отмечено нами (см. табл. 3).

Был проведен анализ влияния основной терапии РА на показатели тиреоидного статуса. Уровень ТТГ оказался статистически достоверно меньше

(0,9 [0,7; 1,6] мЕд/мл) у больных, получающих синтетические глюкокортикоиды (длительность приема не менее 6 мес) в дозе от 5 до 15 мг в пересчете на преднизолон, чем у больных, не принимавших их (2,3 [1,8; 3,3] мЕд/мл; p = 0, 032; T = 337). Статистически достоверных изменений уровня тиреоидных гормонов и ТТГ на фоне приема метотрексата не отмечено.

Заслуживает внимания высокая частота выявления так называемого малого объема ЩЖ, который был диагностирован с учетом веса женщин [4]. Из

52 обследованных (вес – 66 кг [60,5; 73,5], рост – 1,63 м [1,57; 1,66]) уменьшение размеров ЩЖ (4,6 мл [4,32; 5,13]) обнаружено у 12 (23,07%); у 3 (вес – 75 кг [70; 80], рост – 1,64 м [1,55; 1,65]) – из 1-й группы и у 9 – из 2-й (вес – 62 кг [60; 70], рост – 1,62 м [1,58; 1,67]) (табл. 4). Таким образом, уменьшение объемов железы у обследуемых обусловлено не только аутоиммунным тиреоидитом. По данным литературы, малый объем ЩЖ встречается в 6,2% случаев в возрасте до 50 лет по результатам аутопсийных исследований [11]. Статистически достоверных различий между группами по УЗ-показателям кровотока в железе не обнаружено.

Частота выявления и уровень АТ-ТПО у больных с уменьшением размеров ЩЖ достоверно не отличались от таковых с нормальным объемом ЩЖ. Аналогичные данные получены в отношении функции ЩЖ. Однако при измерении скоростных параметров кровотока при УЗИ ЩЖ было выявлено достоверное повышение индекса периферического сопротивления при уменьшенных размерах органа (0,79 [0,55; 0,8]; 0,59 [0,56; 0,66]; $p = 0,028$; $T = 351$).

Учитывая все изложенное выше, можно предположить гипоплазия ЩЖ не всегда связана с аутоиммунным тиреоидитом. Немаловажное значение в генезе атрофических изменений ЩЖ играет хроническая ишемия органа на фоне иммунокомплексного васкулита и раннего атеросклеротического поражения сосудов, характерного для данного заболевания [1]. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте гипотиреоза и носительства АТ-ТПО при РА. Малый объем щитовидной железы при РА наблюдается как у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, так и без него. Уменьшение размеров железы не связано с носительством АТ-ТПО и сочетается с повышением индекса периферического сопротивления в ее артериях, что, возможно, обусловлено хронической ишемией органа. Уровень ТТГ у больных РА определяется не только патологией ЩЖ, но и глюкокортикоидной терапией. У больных РА в сочетании с гипотиреозом чаще наблюдаются системные проявления и высокая активность суставного процесса.

Список литературы

1. Богачева Е.А., Баранов А.А. Хрусталева О.А и др. Дисфункция эндотелия у больных с ревматоидным артритом // Прилож. к журн. “Научно-практическая ревматология”. 2007. № 2. С. 98–99.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Изд. Мед. информ. аг-во, 2006.
3. Елисеева Л.В. Течение ревматоидного артрита, сочетающегося с патологией щитовидной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2002.
4. Костюченко В.А., Пиманов С.И. Нормативы объема щитовидной железы при эхографическом исследовании // Новости лучевой диагностики. 1998. № 3. С. 26–27.
5. Митковская Н.П. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмасорбцией // Акт. вопр. соврем. мед. / Матер. юбил. научн. конф. Минск, 2001. Ч. 2. С. 9–11.
6. Прокаева Т.Б., Шахраманова Е.Л., Алекберова З.С. Ревматоидный артрит у женщин репродуктивного возраста // Рос. ревматол. 1998. № 5. С. 29–43.
7. Серебряков В.Г. Аутоиммунная патология щитовидной железы при ревматоидном артрите и системной красной волчанке // Ревматология. 1991. № 1. С. 30–33.
8. Синячко Т.Ю., Штода Л.А., Кошелева Е.Н. Роль половых гормонов при ревматических заболеваниях // Клини. мед. 1991. № 2. С. 29–32.
9. Тотров И.Н. Механизмы развития остеопороза у больных ревматоидным артритом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ярославль, 2006.
10. Утенина В.В. Диффузный нетоксический зоб у детей (проблема и решение): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Оренбург, 1999.
11. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар, 2005.
12. Хетагурова З.В. Функциональное состояние гипофиза, периферических эндокринных желез и пути коррекции основных гормональных нарушений у больных ревматоидным артритом: Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 1983.
13. Carrette S., Marcoux S, Cingras S. Postmenopausa Hormones and the incidence of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1989. V. 16. P. 7.
14. Cutolo M., Pizzorni A. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis // Ann. N.-Y. Acad. Scienc. 2003. V. 992. P. 107–117.