

Г.І. Лисенко
І.М. Найштетік

Інститут сімейної медицини
Національної медичної
академії післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, еутиреоз, дисліпідемія, загальний холестерин.

ЛІПІДНІ МАРКЕРИ СУБКЛІНІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У ПОЄДНАННІ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Резюме. Досліджено ліпідні маркери в оцінці розвитку субклінічного атеросклеротичного ураження судин залежно від функціонального стану щитовидної залози у хворих на ревматоїдний артрит (РА) у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ). Усім пацієнтам із РА з порушенням та без порушення функції щитовидної залози визначали ступінь активності хвороби Disease Activity Score (DAS) у модифікації DAS28; проводили оцінку функціонального стану (індекс HAQ), антропометрію (індекс маси тіла), виявлення симптомів та ознак ішемічної хвороби серця (ехоКГ, ЕКГ, опитувальник Роуза), визначали показники аутоімунного процесу та ліпідного обміну. Результати: простежується висока частота виявлення АІТ серед пацієнтів із РА, яка становила 35,0%, тоді як у загальній популяції цей показник варіює від 0,4 до 1,0%. Найчастіша форма порушення функції щитовидної залози при АІТ у хворих на РА — гіпотиреоз, частка якого становила 17,5%. Рівень тиреотропного гормону у 1-й групі корелює з рівнем фібриногену ($r=+0,73$), рівнем загального холестерину (ЗХС) ($r=+0,62$), тригліцеридів ($r=+0,86$); рівні ЗХС, ХС ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів достовірно вищі у 1-й групі. Це може свідчити про високий ризик розвитку атеросклерозу у хворих на РА у поєднанні з АІТ та гіпотиреозом.

ВСТУП

Актуальною проблемою сучасної ревматології залишається зниження тривалості життя пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, незважаючи на безперервне удосконалення методів діагностики та лікування. Однією з основних причин летальності при ревматичних захворюваннях є серцево-судинні катастрофи (інфаркт міокарда, інсульт, раптова серцева смерть), зумовлені раннім розвитком та швидким прогресуванням атеросклеротичного ураження судин (Попкова Т.В. і соавт., 2008). У дослідженнях останніх років показано, що підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при ревматичних захворюваннях пов'язане не лише із традиційними факторами ризику, але й з імунізапальними механізмами, які лежать в основі патогенезу ревматичних захворювань та атеросклерозу (Leuven S.I. et al., 2008).

Для ревматоїдного артриту (РА) характерна висока частота субклінічного атеросклеротичного ураження судин, для виявлення якого використовують широкий спектр методів. За даними ультразвукового обстеження сонних артерій, атеросклеротичні бляшки у пацієнтів із РА виявляють у 35–50% випадків, кальцифікацію коронарних артерій при електронно-променевої томографії — у 35–55% випадків.

За деякими даними патологія щитовидної залози, зокрема аутоімунний тиреоїдит (АІТ) відзначається у 3 рази частіше при РА, ніж у популяції. Окрім того, опубліковані дані про те, що при РА підвищена поширеність носійства антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО). Деякі дослідники вказують на зниження функціональної активності щитовидної залози у хворих на РА, інші автори (Баймухамедова Р.О., 1993) визначали у цієї категорії хворих підвищення тиреоїдної функції.

Гіпотиреоз, у тому числі субклінічний, визнаний фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) не лише у зв'язку з ліпідними порушеннями та впливом на гемодинаміку, але й із коагуляційними та мікроциркуляторними відхиленнями (Meier S. et al., 2001).

Згідно з рекомендаціями групи експертів EULAR щодо моніторингу кардіоваскулярних ризиків у хворих на РА, зокрема розвитку та прогресування атеросклерозу, необхідно зважати на рівень ліпідів при оцінці індивідуального та глобального кардіоваскулярних ризиків (Peters M.J.L. et al., 2010).

Мета: дослідити лабораторні маркери в оцінці розвитку субклінічного атеросклеротичного ураження судин залежно від функціонального стану щитовидної залози у хворих на РА у поєднанні з АІТ.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 80 хворих на РА, які спостерігалися та лікувалися у ревматологічному відділенні Київської обласної клінічної лікарні. У дослідження були включені хворі зі встановленим діагнозом РА відповідно до критеріїв ACR (1987), з порушенням та без порушення функції щитовидної залози. Діагноз АІТ був встановлений на основі виявлення у крові підвищеного рівня циркулюючих антитіл до щитовидної залози, зокрема АТ-ТПО, виявлення типових ультразвукових ознак АІТ при УЗД, визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та загального тироксину (Т4) у периферичній крові. Хворі були розподілені на 3 групи: хворі на РА з АІТ і гіпотиреозом — 1-ша група (n=14); хворі на РА з АІТ і еутиреозом — 2-га група (n=14); хворі на РА без АІТ (контроль) — 3-тя група (n=62).

Усім хворим проводили: визначення рівня ТТГ, Т4, АТ-ТПО у периферичній крові, УЗД щитовидної залози, за необхідності — консультацію ендокринолога; оцінки функціонального стану при РА — індекс HAQ; антропометрію — визначення індексу маси тіла (ІМТ), визначення симптомів та ознак ІХС (опитувальник Роуза, ЕКГ, ехоКГ); визначали показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцериди; визначали показники аутоімунних процесів — ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (антиССР-ат). Клініко-лабораторне обстеження хворих проводили кожні 3 міс протягом 12 міс.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Microsoft Excel.

ОДЕРЖАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

В усіх трьох групах пацієнтів переважали жінки, відповідно 1-ша група: жінки — 86,0%, чоловіки 14,0%; 2-га група: жінки — 100,0%; 3-тя група: жінки — 76,0%, чоловіки — 24,0%. Серед 80 хворих на РА, обстежених за зазначений період, АІТ виявлено у 28 хворих, що становило 35%, що достовірно перевищує середньопопуляційний показник, який дорівнює 1%; АІТ із порушенням функції щитовидної залози за типом гіпотиреозу встановлено у 14 (17,5%) хворих.

Порушення функції щитовидної залози у хворих на РА визначали в результаті аналізу результатів рівня ТТГ та Т4 у периферичній крові. Рівень ТТГ становив 6,03±0,13 у 1-й групі; 2,97±0,03 — у 2-й; 2,04±0,02 — у 3-й; p=0,05 при референтних значеннях 0,17–4,05 мОд/л. Рівень Т4 становив 2,00±0,22 у 1-й групі; 10,45±0,44 — у 2-й; 9,98±0,09 — у 3-й; p=0,05 при референтних значеннях 11,05–23,0 пмоль/л (таблиця).

За результатами аналізу опитувальника Роуза, який хворі та особи групи контролю заповнювали 1 раз на 3 міс, діагноз можливої/вірогідної стенокардії можна було встановити 7 хворим на РА, однак після проведення додаткового інструментального обстеження діагноз підтвердився лише у 1 (1,25%) випадку, що, можливо, є відображенням досить частого розвитку минушого васкуліту, в тому числі, ко-

ронариту, у хворих з активним РА (Коваленко В.М. та співавт., 2011).

Таблиця

Показник	Група		
	1-ша (n=14)	2-га (n=14)	3-тя (n=62)
Вік, років	43,85±0,3	43,2±0,46	46,77±0,45
Стать			
жінки, %	86,0	100,0	76,0
чоловіки, %	14,0	0	24,0
СРБ, мг/л	16,72±0,49	13,73±0,36	9,24±0,14
ШОЕ, мм/год	26,26±0,53	22,87±0,71	21,9±0,4
DAS 28, балів	3,4±0,3	3,2±0,2	3,3±0,4
Індекс HAQ	1,9±0,5	1,8±0,5	1,8±0,5
Серопозитивність за РФ, %	57,1	64,3	62,9
Фібриноген, мг	6,53±0,09*	4,57±0,12	4,15±0,13
T4, пмоль/л	2±0,22*	10,45±0,44	9,98±0,09
ТТГ, мМО/л	6,03±0,13*	2,97±0,03	2,04±0,02
АТ-ТПО, од.	332,79±6,58	41,79±8,93	6,46±0,07
Терапія			
метотрексат, %	64,2	71,4	72,5
лефлуномід, %	35,8	28,6	27,5
ЗХС, ммоль/л	6,92±0,05*	5,72±0,06	5,43±0,03
Тригліцериди, ммоль/л	2,27±0,05*	1,78±0,03	1,61±0,03
ЛПВЩ, ммоль/л	0,8±0,02*	0,9±0,02	1,1±0,02
ЛПНЩ, ммоль/л	4,28±0,02*	3,23±0,04	2,76±0,04
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,03±0,02*	0,88±0,01	0,9±0,02

*p=0,05 порівняно з контрольною групою.

Надмірна маса тіла (ІМТ >25 кг/м²) відзначалася у 26,3% пацієнтів із РА у поєднанні з АІТ, у контрольній групі цей показник становив 23,1%, різниця показників недостовірна, тому в подальшому цей популяційний фактор ризику атеросклерозу не мав істотного впливу на результати та висновки дослідження.

У результаті проведення кореляційного аналізу встановлено, що рівень гормонів щитовидної залози (ТТГ) у 1-й групі корелює з рівнем фібриногену (r=+0,73), рівнем ЗХС (r=+0,62), тригліцеридів (r=+0,86), що свідчить про вплив гормонів щитовидної залози на показники запального процесу та обміну ліпідів.

При відносно однакових значеннях DAS28 кількість припухлих суглобів у 1-й групі порівняно з контрольною групою вища (середня кількість припухлих суглобів у 1-й групі — 19,1±0,05; у 2-й — 16,2±0,04; у 3-й — 15,1±0,05; p=0,05), тобто суглобовий синдром більш виражений у пацієнтів із РА у поєднанні з АІТ та гіпотиреозом.

При аналізі стану ліпідного профілю хворих на РА та хворих на РА у поєднанні з АІТ визначали підвищення рівня проатерогенних ліпідів, причому рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів був значно вищий у 1-й групі відносно групи контролю, різниця показників достовірна. Середній показник ЗХС у 1-й групі становив 6,92±0,05; у 2-й — 5,72±0,06, у 3-й — 5,43±0,03; p=0,05; ХС ЛПНЩ у 1-й групі — 4,28±0,02; у 2-й — 3,23±0,04, у 3-й — 2,76±0,04; p=0,05; тригліцеридів у 1-й групі — 2,27±0,05, у 2-й — 1,78±0,03, у 3-й — 1,61±0,03; p=0,05.

ВИСНОВКИ

1. У ході дослідження простежується висока частота виявлення АІТ серед пацієнтів на РА, яка становила 35,0%, тоді як у загальній популяції цей показ-

ник варіює від 0,4 до 1%. Найчастіша форма порушення функції щитовидної залози при АІТ у хворих на РА — гіпотиреоз, частка якого становила 17,5%.

2. При відносно однакових значеннях DAS28 кількість припухлих суглобів у 1-й групі порівняно із контрольною групою вища, що може свідчити про більш виражений суглобовий синдром у хворих на РА у поєднанні з АІТ.

3. Рівень гормонів щитовидної залози (ТТГ) у 1-й групі корелює з рівнем фібриногену ($r=+0,73$), рівнем ЗХС ($r=+0,62$), тригліцеридів ($r=+0,86$); рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів достовірно вищі у 1-й групі. Це може свідчити про високий ризик розвитку атеросклерозу у хворих на РА у поєднанні з АІТ та гіпотиреозом.

ЛІТЕРАТУРА

Баймухамедова Р.О. (1993) Возрастные и эндокринные аспекты ревматоидного артрита. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.39. Институт ревматологии Российской академии медицинских наук, Москва, 44 с.

Коваленко В.М., Хіміон Л.В., Лисенко Г.І., Гармиш О.О. (2011) Вплив імунного статусу і ліпідних факторів на прогресування субклінічного атеросклерозу і розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ревматоїдним артритом. Укр. ревматол. журн., 1(43): 52–59.

Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. (2008) Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. Consilium Medicum., 1: 13–18.

Leuven S.I. Franssen R., Kastelein J.J. et al. (2008) Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatology, 47: 3–7.

Meier C., Staub J.J., Roth C.B. et al. (2001) TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). The Journal of Clinical Endocrinology & metabolism, 86: 104860–104866.

Peters M.J.L., Symmons D.P.M., McCarey D. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann. Rheum. Dis., 69: 325–331.

ЛИПИДНЫЕ МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Г.И. Лысенко, И.Н. Найштетик

Резюме. Исследованы липидные маркеры в оценке развития субклинического атеросклеротического поражения сосудов в зависимости от функционального состояния щитовидной железы у больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Всем пациентам с РА с нарушением и без нарушения функции щитовидной железы определяли степень активности болезни Disease Activity Score (DAS) в модификации DAS28; проводили оценку функционального состояния (индекс HAQ), антропометрию (индекс массы тела), определение симптомов и признаков ишемической болезни сердца (эхоКГ, ЭКГ, опросник Роуза), определяли показатели аутоиммунного процесса и липидного обмена.

Результаты: прослеживается высокая частота выявляемости АИТ среди пациентов с РА, которая составила 35,0%, в то время как среднепопуляционный показатель колеблется от 0,4 до 1,0%. Самая частая форма нарушения функции щитовидной железы при АИТ у больных РА — гипотиреоз, доля его составляет 17,5%. Уровень тиреотропного гормона в 1-й группе коррелирует с уровнем фибриногена ($r=+0,73$), уровнем общего холестерина (ОХС) ($r=+0,62$), триглицеридов ($r=+0,86$); уровни ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов достоверно выше в 1-й группе, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза и больных РА в сочетании с АИТ и гипотиреозом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, эутиреоз, дислипидемии, общий холестерин.

LIPID MARKERS OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

G.I. Lysenko, I.M. Nayshtetik

Summary. Objective. To determine, evaluate and compare the lipid markers of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis (RA) with and without autoimmune thyroiditis AIT.

In all RA patients besides general physical and rheumatological examination thyroid stimulating hormone (TSH), the free fraction of thyroxine (FT4), antithyroid antibodies, functional condition (HAQ index), levels of lipids, autoimmune markers, BMI index, ECG, ECHO, WHO (Rose) Angina Questionnaire were measured. Disease activity score (DAS) in DAS28 modification was used to assess the pathological process activity. Ultrasound examination of both side carotid arteries with IMT measurement and ABI calculation was provided.

Results. The most frequent form of thyroid dysfunction in RA patients — AIT with hypothyroidism, which was found in 17.5% of all patients with RA. DAS28 index was the same in all groups, although the number of swollen joints was higher in group I. It means that joint syndrome was more expressed in RA patients with AIT and hypothyroidism. The TSH is correlated with the level of fibrinogen ($r=+0.73$), total cholesterol ($r=+0.62$) and triglycerides ($r=+0.86$); levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides were higher in RA patients with AIT and hypothyroidism, associated with an increased cardiovascular risks.

Key words: rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, euthyroidism, dyslipoproteinemia, total cholesterol.

Адреса для листування:

Найштетик Ірина Миколаївна
E-mail: i.nayshtetik@gmail.com