

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева, Г.Р. Ахунова

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России
E-mail: gulnara-ahunova@mail.ru

PROBLEMS OF RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASE AND RHEUMATOLOGICAL DISEASES

F.V. Valeeva, T.A. Kiseleva, G.R. Akhunova

Kazan State Medical University

Проведен обзор литературных источников, посвященных проблеме патологии щитовидной железы при ревматологических заболеваниях. Пациенты с ревматологическими заболеваниями подвержены повышенной частоте развития аутоиммунной патологии щитовидной железы, что объясняется общностью иммунологических механизмов развития этих заболеваний. Это предопределяет необходимость скрининговой оценки функции щитовидной железы у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, аутоиммунная патология щитовидной железы, функция щитовидной железы.

A review of the literature on the problem of thyroid gland under rheumatological diseases is given. Patients with rheumatological diseases are subjected to increased incidence of autoimmune thyroid disease, due to common immunological mechanisms of these diseases. This implies the need for screening assessment of thyroid function in patients with rheumatological diseases.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, autoimmune thyroid disease, thyroid function.

Аутоиммунные заболевания относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых болезней человека, включающих более 80 нозологических форм. Частота аутоиммунных заболеваний в популяции составляет 5–8%. Основу аутоиммунных заболеваний составляет аутоиммунитет, который характеризуется нарушением толерантности к собственным антигенам, приводящим к развитию иммунного ответа против нормальных тканей, как если бы они были чужеродны для организма [17].

Иммунологическая специфичность продуцирующихся аутоантител лежит в основе разделения аутоиммунных заболеваний на органонеспецифические (системные) и органоспецифические [19].

Основными представителями органоспецифических аутоиммунных заболеваний являются эндокринные болезни (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом) и др.). К органонеспецифическим аутоиммунным заболеваниям относятся в первую очередь системные ревматологические болезни: системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и др. [15].

Эндокринные нарушения играют существенную роль в возникновении и прогрессировании ревматологических заболеваний. Связь между этими двумя группами заболеваний несомненна и значительна, причем наиболее четко она прослеживается между патологией щитовидной железы (ЩЖ), с одной стороны, и РА, СКВ – с другой [22].

Тиреоидная патология у больных ревматоидным артритом. Проблеме сочетания РА с патологией ЩЖ до сих пор уделяется большое внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе, которое объясняется частой встречаемостью этих патологий, иммуногенетической предрасположенностью, общими механизмами иммунопатогенеза и гормональными нарушениями при этих заболеваниях [21, 23, 39, 45].

Пациенты с РА подвергнуты повышенной частоте развития аутоиммунной патологии ЩЖ. Распространенность тиреоидной патологии в целом среди больных РА, по данным [13], достигает 28%, а тиреоидит Хашимото, по данным различных авторов, колеблется от 4 до 13,5% [27, 41]. Исходя из этого, следует отметить, что частота аутоиммунной тиреоидной патологии при РА значительно превосходит популяционный уровень (4–13,5 против 1–6%) [18], поэтому пациенты с РА должны быть ориентированы на динамический контроль функционального состояния тиреоидного статуса.

Наследственная предрасположенность играет важную роль в развитии как РА, так и заболеваний ЩЖ аутоиммунной природы – диффузного токсического зоба (ДТЗ) и хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Это подтверждается обнаружением одинаковых галлотипов HLA у больных с РА и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АЗЩЖ) [11, 14].

Развитие РА ассоциируется с HLA DR4 и HLA DR1. С РА часто ассоциируются также ген CTLA4 [16].

По данным многих исследователей, гипертрофическая форма АИТ сочетается с HLA DR5, тогда как атрофическая форма – с HLA DR3. В небольшом сообщении из Ньюфаундленда показано, что АИТ сочетается с HLA DR4, у пациентов из Торонто и Дании – с HLA DR5, из Венгрии и Англии – с HLA DR3. Имеются также сообщения об ассоциации АИТ с HLA B8 [18].

Наибольший риск возникновения ДТЗ, по данным ряда авторов, связан с аллелями HLA-DR4, DRB1*0304, DQB1*02, DQA1*0501 [26]. Некоторые авторы считают, что ген CTLA4 играет главную роль в формировании аутоиммунных поражений ЩЖ [37]. Другие авторы приводят данные о большой роли в генетической предрасположенности к данной патологии гена рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) [26]. Таким образом, основными известными к настоящему времени генетическими детерминантами ДТЗ служат гены HLA, CTLA4 и рецептора ТТГ.

Можно предположить, что генетическая предрасположенность к возникновению патологических аутоиммунных процессов определяет возможность развития разнообразных перекрестных синдромов и сочетания системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний у одного и того же больного, что считают характерной особенностью данной патологии [19].

Существует общность патогенеза между РА и АЗЩЖ.

Основное значение в развитии РА придают двум тесно взаимосвязанным процессам: активации CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу и дисбалансу между гиперпродукцией “провоспалительных” цитокинов преимущественно макрофагальной природы (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 и др.) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, растворимый антагонист IL-1, растворимые TNF-α-рецепторы, IL-4) с преобладанием продукции первых над вторыми [9].

Th1 тип иммунного ответа характерен и для АЗЩЖ. При АЗЩЖ также формируется дисбаланс продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который вносит свою лепту в иммунопатогенез тиреопатий и коррелирует с выраженностью аутоиммунного процесса [10].

Итак, общность иммунологических механизмов развития этих заболеваний заключается в Th 1 типе иммунного ответа характерного как для РА, так и для АЗЩЖ.

Наряду с иммунологическими нарушениями в развитии РА важное место занимает эндокринная система. При РА выявлена глубокая перестройка в функционировании эндокринной системы с извращением ее циркадной деятельности, нарушением регулирующего влияния вышележащих центров на периферические эндокринные железы.

Нормальный гормональный статус является необходимым фактором нормального функционирования иммунной системы. У больных РА выявлена тесная корреляционная связь содержания ТТГ с показателями В-системы иммунитета, количеством В-лимфоцитов, концентрацией иммуноглобулинов и тесная обратная связь с Т-системой иммунитета. Обратные корреляционные связи установлены между уровнем ТЗ, Т4 и состоянием иммунной системы. При РА происходит активация передней доли гипофиза на фоне снижения активности периферических эндокринных желез. Подобный тип функцио-

нирования эндокринной и иммунной систем характерен для хронического стресса [12].

Для АЗЩЖ характерны лимфоидная инфильтрация ее ткани и наличие в сыворотке крови аутоантител к тиреоидным антигенам (рецептору ТТГ, пероксидазе, тиреоглобулину, Na/I-симпортеру и др.). При ДТЗ специфическим аутоантигеном считается рецептор ТТГ, при хроническом АИТ – тиреоидная пероксидаза (ТПО) и тиреоглобулин (ТГ) [10].

Наличие аутоантител к различным антигенам ЩЖ еще не является окончательным свидетельством наличия АИТ, но и не говорит о его отсутствии. Так, J.R. Baker и соавт. (1988) у больных АИТ не смогли выявить аутоантител к антигенам ЩЖ в сыворотке крови даже при многократных исследованиях. Однако у многих из этих больных были обнаружены интратиреоидные аутоантитела к тиреоглобулину и пероксидазе ЩЖ при исследовании ткани железы *in vitro* [4].

D. Blake и соавт. (1979) выявили анти tireоглобулиновые антитела и микросомальные антитела в синовиальной жидкости у 34 из 50 больных с различными ревматическими заболеваниями суставов, такими как РА, подагра, анкилозирующий спондилит, остеоартрит. Только 4 из этих больных имели повышенные титры тиреоидных аутоантител в сыворотке крови, и они были значительно ниже, чем в синовиальной жидкости. Это наводит на мысль о возможной местной продукции антител в суставах, патогенез которых аналогичен таковому в самой ЩЖ [32].

J.H. Magnus и соавт. (1995) исследовали антитела к ЩЖ у 100 больных с РА. Они обнаружили, что пациенты с РА имеют более высокий уровень антител к микросомальной фракции ЩЖ и тиреоглобулину. Авторы предлагают считать эти антитела маркерами данной ассоциации [41].

У пациентов с аутоиммунной тиреоидной патологией достаточно часто встречаются антитела, не специфичные по отношению к ЩЖ, такие как антикардиолипиновые, антитела к гладкой мускулатуре и ДНК. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что распространенность аутоиммунной тиреоидной патологии при некоторых органонеспецифических аутоиммунных заболеваниях, например при РА, повышена [24]. В литературе значительное внимание уделяется изменению уровня тиреоидных гормонов и ТТГ при различных формах РА.

Е.И. Зеновко и соавт. (1998) у больных РА определяли уровень ТТГ, Т4 и Т3 в крови и синовиальной жидкости. В результате, было установлено повышение уровня ТТГ, Т4 и Т3 с увеличением степени активности заболевания. У больных с высокой степенью активности РА, получавших глюкокортикостероиды (ГКС), была выявлена тенденция к снижению уровня Т3. У больных с суставной формой РА была установлена отрицательная корреляция между уровнем Т4 и степенью активности. У больных же с висцеральными проявлениями РА наблюдалась прямая корреляция между содержанием Т4 и активностью процесса [7].

Противоположные результаты были получены I. Ilias и соавт. (1999) при обследовании 69 пациентов с РА и 65 пациентов с остеоартрозом (ОА). У больных РА уровень ТТГ оказался значительно ниже по сравнению с группой

ОА, при этом Т4 оставался нормальным [36].

Данные литературы, касающиеся особенностей клинических проявлений РА, сочетающегося с патологией ЩЖ разноречивы. Так, В.Н. Сороцкая с соавт. (2000) считают, что отличительной особенностью больных РА, сочетающимся с аутоиммунной патологией ЩЖ, является высокая активность процесса, признаки васкулита, торпидное течение [23]. Л.В. Елисеева (2002) пришла к выводу, что при сочетании РА с АИТ наблюдается несоответствие тяжести основного заболевания и доброкачественности суставного синдрома. Тяжесть РА обусловлена высокой активностью процесса, быстро прогрессирующим течением, тяжелыми системными проявлениями. Суставной синдром характеризовался меньшим числом припухших и болезненных суставов. Л.В. Елисеева подчеркивает, что функциональное состояние ЩЖ оказывает влияние на особенности клинического течения РА. При гипотиреозе и даже при субклиническом гипотиреозе часто встречаются системные проявления РА, высокая степень активности РА, более тяжелые деструктивные поражения и осложнения, такие как амилоидоз почек и асептический некроз [6]. В.В. Бадюкин и С.Р. Гиляревский (1999) сделали вывод о том, что у больных РА в сочетании с АИТ основное заболевание протекает неблагоприятно [2]. Другие авторы приводят противоположные результаты. Н.Х. Зиннетуллиной (2003) показано более доброкачественное течение и доброкачественность суставного синдрома при сочетании РА с тиреоидитом Хашимото [8]. На это указывает и В.Г. Серебряков (1991). Но, с другой стороны, автор отмечает высокий процент развития вторичного амилоидоза почек, выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертрофию левого и правого желудочка, нарушение ритма сердца, блокады различного генеза, изменения миокарда [20]. С.А. Агаки, Л.Г. Граппа (2001) изучали течение РА на фоне гипо- и гипертиреоза. Течение РА на фоне гипотиреоза отличалось доброкачественностью: артикулярный индекс 5–8, воспалительный индекс 4–6, активность процесса 1–2, отмечен хороший ответ на базисную терапию. У пациентов с гипертиреозом РА протекал с активностью 2–3, имелись висцеральные поражения (эндомиокардит, нефрит, гепатит, аутоиммунная анемия), более сдержанный ответ на лечение базисными препаратами [1].

В литературе, касающейся функционального состояния ЩЖ при ревматических заболеваниях, описан, так называемый, синдром “низкого Т3”.

Согласно взглядам современной эндокринологии, синдромы “низкого” Т3 или Low T3 – syndrome и “аномалии” (снижение) ТТГ являются частными проявлениями группы состояний, именуемых в литературе как синдром нетиреоидных заболеваний (nonthyroidal illness syndrome), синдром эутиреоидной слабости (euthyroid sick syndrome) или синдром эутиреоидной патологии (СЭП) [22, 33].

Синдром низкого уровня Т3 (low T3), возникает в качестве общего ответа организма как компенсаторная реакция при тяжелом течении заболевания, и отражает адаптивные реакции обмена и экономии энергии в условиях болезненной ситуации. Эутиреоз с низким уровнем Т3 свидетельствует об энергетическом дефиците в тканях, несмотря

на усиленные метаболические реакции вследствие гиперкортизолемии [25].

В зависимости от различий в уровнях тиреоидных гормонов выделяют несколько вариантов синдрома нетиреоидных заболеваний: низкий уровень Т3 в сыворотке крови; высокий уровень обратного Т3, низкий уровень Т3 и Т4, высокий уровень Т4, аномалии уровней ТТГ [33].

В.Г. Серебряков (1990), анализируя результаты обследования 50 больных РА, сочетающимся с аутоиммунной патологией ЩЖ, обнаружил снижение сывороточного Т3, по сравнению с контрольной группой, особенно выраженное у больных с тиреоидитом Хашимото. Уровень Т4, напротив, был выше нормальных значений. Уровень ТТГ был достоверно выше у больных с аутоиммунной патологией ЩЖ [22]. О.Р. Баймухамедовой (1993) показано снижение уровня Т3 при длительном течении и высокой активности РА [3].

Согласно данным Н.Х. Зинетуллиной (2003), 22,4% пациентов с РА без органической патологии ЩЖ имели функциональные нарушения тиреоидного статуса, соответствующие синдрому эутиреоидной патологии, который был представлен двумя вариантами – “аномалиями” (снижением уровня) ТТГ (66,6%) и “низким” Т3 (33,4%). Полученные данные Н.Х. Зинетуллиной (2003) косвенно свидетельствуют о том, что формирование СЭП при РА является компенсаторно-приспособительной реакцией организма в ответ на иммуновоспалительные процессы, свойственные данному заболеванию. Первоначально происходит компенсаторная блокада всей тиреоидной оси, направленная на уменьшение выраженности болевого синдрома и экссудативных проявлений РА. Лабораторным подтверждением вышеизложенного является снижение концентрации ТТГ в крови как более тонкой системы адаптации. Затем, вероятно, нарушается обмен тиреоидных гормонов в периферических тканях с развитием синдрома “низкого” Т3.

При анализе основных суставных процессов при различных видах СЭП, интересным представляется тот факт, что формирование синдрома “низкого” Т3 сопряжено с менее благоприятным течением РА у этой категории пациентов. Синдрому “низкого” Т3 соответствует большее число припухших суставов, достоверно выше были значения числа болезненных суставов, выявлены высокие показатели активности воспалительного процесса DAS3 и DAS4 [8].

Таким образом, пациенты с РА подвергнуты повышенной частоте развития аутоиммунной патологии ЩЖ.

В патогенезе этих заболеваний существенное значение имеют ассоциации с определенными генами главного комплекса гистосовместимости (HLA), что свидетельствует о большой роли генетического компонента в их развитии [11, 14].

Связи с системой HLA указывают на то, что генетический компонент патогенеза этих заболеваний, по сути, является иммуногенетическим, т.е. связанным с состоянием тех генов, которые кодируют направленность и выраженность иммунных реакций [11].

Общность иммунологических механизмов развития РА и аутоиммунных заболеваний ЩЖ состоит в Th 1 типе иммунного ответа, характерного для этих заболеваний.

В оценке тиреоидной активности у больных РА не существует единого мнения. Одни исследователи указывают на снижение функциональной активности ЩЖ у значительной части больных РА, другие отмечают у этих больных повышение тиреоидной функции. Изменение функции ЩЖ, возникающее в результате тиреоидной патологии, может оказывать влияние на течение РА. По данным ряда авторов, у больных РА с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом Хашимото наблюдается более благоприятное течение основного заболевания, прежде всего в плане выраженности деструктивного процесса в суставах и темпов прогрессирования заболевания в целом. Другие исследователи считают, что наличие сопутствующей органической патологии ЩЖ увеличивает вероятность неблагоприятного течения основного заболевания, что может способствовать ускорению формирования системных проявлений РА.

Таким образом, проблема патологии ЩЖ при ревматологических заболеваниях, в частности при РА, остается актуальной и по сей день.

Тиреоидная патология у больных системной красной волчанкой. White et al. и Hijmans et al. в 1961 г. впервые показали, что патология ЩЖ более часто встречалась у больных СКВ, чем в общей популяции [28]. Начиная с этих первоначальных исследований, ассоциация системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний изучается. Тем не менее, по-прежнему существуют расхождения в отношении их распространенности.

Распространенность АЗЩЖ (3,9–24%) и антитиреоидных антител (11–51%) у больных СКВ значительно варьируется. Исследования, проведенные A.P. Weetmen и M.J. Walport (1987) показали, что у 51% больных СКВ были выявлены антитела к ЩЖ по сравнению с 27% в контрольной группе, и повышенный уровень ТТГ был выявлен у 25% больных СКВ и 12,5% – в контрольной группе. В Китае распространенность антител к ЩЖ и дисфункции ЩЖ у больных СКВ составила 46,7 и 22,2% соответственно. Распространенность антител к ТПО и антител к ТТГ составила 32,2% у больных СКВ в Сингапуре. У корейских пациентов с СКВ, распространенность тиреоидита Хашимото, синдрома эутиреоидной патологии, и болезни Грейвса составила 9,5, 14,3 и 4,8% соответственно, в то время как антитиреоидных антител – 27%. Исследования, проведенные A.T. Chan et al. (2001), показали, что 13% больных СКВ имели субклинический гипотиреоз и 4,3% имели гипотиреоз, и положительные антитела к ТПО были обнаружены в 23,2% больных СКВ. В Египте W.T. ElSharif et al. (2004) показали, что заболевания ЩЖ у больных СКВ составили 50%, и антитела к ТПО были выявлены у 15% больных СКВ [47].

Показано, что большинство ревматологических заболеваний ассоциировано с определенными антигенами системы HLA. Так, для СКВ характерны ассоциации с антигенами DR2, DR3, DR4, Dqwl и Dqw2. В то же время получены данные о том, что носительство HLA DR3, DR4 и DR5 отмечено и при аутоиммунной патологии ЩЖ [19].

Механизмы сосуществования АЗЩЖ и аутоиммунных ревматологических заболеваний, в частности СКВ, не ясны; однако несколько механизмов могут этому способствовать. Аутореактивные Т клетки, которые могут быть

причиной первичного разрушения ЩЖ, так же как активация поликлональных В клеток при СКВ, могут индуцировать аутоиммунные тиреоидиты и СКВ у одного и того же пациента. Также является возможным, что АЗЩЖ являются вторичными по отношению к выработке тиреотропина активированными лимфоцитами или аутоантител против ЩЖ, ее гормону или рецепторам. Другие факторы, такие как генетические и экологические факторы, также могут быть затронуты [35].

Среди ученых нет единой точки зрения о связи тиреоидной дисфункции с активностью, длительностью заболевания, ролью антитиреоидных антител.

М.Ю. Добролюбовым и соавт. (2009) отмечена связь частоты и тяжести аутоиммунного тиреоидита с активностью болезни. Частота АИТ оказалась наиболее высокой у больных с 2 и 3-й степенями активности. При нарастании степени активности СКВ отмечалась тенденция к снижению уровня Т3 и Т4, отчетливый рост уровня антител к ТТГ, в 2 и 5 раз при 2-й и 3-й степенях активности по сравнению с 1-й. Содержание антител к ТПО было сравнимым при 1 и 2-й степенях активности, при 3-й степени отмечен достоверный рост среднего значения по подгруппе [5].

В исследовании Z. Zakeri и M. Sandooghi (2010) более высокая частота дисфункции ЩЖ была отмечена у больных СКВ с положительными антителами к ЩЖ. Кроме того, уровень антител к ТПО был выше у больных СКВ с нарушением функции ЩЖ, чем у больных СКВ без нарушения функции ЩЖ. Этого не отмечалось в контрольной группе здоровых людей. Авторы пришли к выводу, что нарушения функции ЩЖ у больных СКВ были больше связаны с такими аутоиммунными заболеваниями, как гипотиреоз (субклинический и явный) или синдромом эутиреоидной патологии. Кроме того, эти результаты позволяют предположить, что обнаружение высокого уровня антител ТПО у больных СКВ может помочь в раннем выявлении связанных расстройств ЩЖ [47].

D. Kausman et al. (1995) провели серологическое исследование ЩЖ у 150 новых пациентов с СКВ, которые наблюдались в течение 7,9 лет. В среднем, 21% имели положительные антитела к ЩЖ. Из всех пациентов, имеющих положительные антитела к ЩЖ, 60% остались устойчиво положительными. Все пять случаев клинических заболеваний ЩЖ, и два из трех случаев субклинического гипотиреоза наблюдались в группе с устойчиво положительными серологическими результатами ЩЖ [38].

Ряд исследований [20, 44] выявили, что высокие титры антител были в основном обнаружены при тиреоидите Хашимото. На основании этих данных было сделано предположение, что антитиреоидные антитела могут быть хорошим предиктором выявления тиреоидита Хашимото при развитии у пациентов СКВ.

Литературные данные по изучению особенностей клинических проявлений СКВ, сочетающейся с патологией ЩЖ, различны. Исследования, проведенные M.G. Tektonidou et al. (2004), показали, что у больных СКВ с заболеваниями ЩЖ более высокий уровень вовлечения суставов, кожи и слизистых оболочек, увеличение лимфатических узлов и почечных проявлений, чем у боль-

ных СКВ без заболеваний ЩЖ [46]. Ряд исследователей (2007) показали, что пациенты с фотосенсибилизацией и поражением почек имели значительно более высокий уровень Т4 (субклинический гипертиреоз), чем пациенты без фотосенсибилизации и поражения почек [44]. Также F.M. Melo et al. (2005) обнаружили низкий уровень сывороточного альбумина и поражение почек у больных СКВ с нарушением функции ЩЖ [42]. По данным S. Appenzeller et al. (2009), синдром Шегрена и положительный ревматоидный фактор более часто наблюдались у больных СКВ с АЗЩЖ [30].

Противоположные результаты приводит В.Г. Серебряков (1990), который отметил преобладание хронического варианта течения и умеренной активности волчаночного процесса у больных СКВ при сопутствующем аутоиммунном поражении ЩЖ (тиреоидите Хашимото, ДТЗ). Наиболее часто встречаемыми клиническими симптомами у больных СКВ с аутоиммунной тиреоидной патологией были «бабочка» (63%), фотосенсибилизация (80%), артралгии (87%). Поражение почек проявлялось преимущественно мочевым синдромом, тогда как у больных СКВ без сопутствующей тиреоидной патологии имел место нефрит/нефротический синдром. Частота синдрома Шегрена у больных СКВ с тиреоидитом Хашимото (11%) не превышала таковую в группе сравнения (29%) [22].

Диагностика заболеваний ЩЖ при СКВ представляет большие трудности из-за перекрещивания симптомов СКВ и тиреоидной патологии. Как СКВ, так и заболевания ЩЖ могут сопровождаться утомляемостью, общей слабостью, местными отеками, миалгиями, артралгиями и рядом других неспецифических симптомов [21].

Дисфункция ЩЖ, особенно гипотиреоз, является основной причиной развития поражения суставов при заболеваниях ЩЖ. Об этом свидетельствует тот факт, что аутоантитела ЩЖ встречаются чаще всего в суставном выпоте, чем в крови при различных артритах [45]. Интересно отметить, что развитие ревматологических проявлений при заболеваниях ЩЖ возможно даже на фоне эутиреоидного состояния, что свидетельствует о возможной роли аутоиммунного дисбаланса [44].

Таким образом, частота аутоиммунной тиреоидной патологии при СКВ значительно превышает данные популяционного исследования (3,9–24% при 1–6%), что указывает на целесообразность мониторинга тиреоидного статуса у больных с СКВ.

В настоящее время не вызывает сомнения, что АЗЩЖ, как и СКВ, возникают у людей с генетической предрасположенностью. Это подтверждается в исследованиях обнаружением одинаковых галлотипов HLA у больных с СКВ и АЗЩЖ [19].

Механизмы сосуществования АЗЩЖ и СКВ не достаточно выяснены и подлежат дальнейшему изучению.

В многочисленных работах, посвященных изучению дисфункции ЩЖ у больных СКВ, достаточно распространенной патологией явился гипотиреоз. С другой стороны, ретроспективное исследование азиатских пациентов с СКВ, проведенное K.L. Goh et al (1986), показало больше распространенность тиреотоксикоза (2,8%), чем гипотиреоза (0,9%) или тиреоидита (0,6%). Хотя результаты этих исследований показывают расхождения в от-

ношении чаще встречающегося типа дисфункции ЩЖ, имеются доказательства высокой вероятности развития аутоиммунных изменений в этой железе по сравнению с общей популяцией, где заболеваемость гипотиреозом оценена на 1% [34].

Большинство авторов придерживаются мнения, что сопутствующая аутоиммунная тиреоидная патология отягощает течение СКВ. Однако ряд авторов отмечают преобладание хронического варианта течения и умеренной активности волчаночного процесса при сопутствующем аутоиммунном поражении ЩЖ.

Таким образом, проблема патологии ЩЖ при СКВ является актуальной.

Тиреоидная патология у больных псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В настоящее время в доступной нам литературе нет сведений о возможных механизмах сосуществования органоспецифических аутоиммунных заболеваний ЩЖ с системными ревматологическими заболеваниями, такими как псориатическим артритом (ПСА) и анкилозирующий спондилит (АС).

Работы, посвященные изучению тиреоидной функции у больных с ПСА и АС, немногочисленны. G. Bianchi и др. показали высокую распространенность увеличения объема ЩЖ, повышенного уровня свободного Т4 и анти-микросомальных антител у пациентов с ПСА, однако они не рассматривали йодный статус участников, который мог бы повлиять на объем и функцию ЩЖ [31].

A. Antonelli et al. (2006) изучали распространенность заболеваний ЩЖ в группе больных с ПСА. Исследование ЩЖ было проведено у 80 больных с ПСА, здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту (1 : 5), и у 112 пациентов с РА с одинаковым потреблением йода. Были получены следующие результаты: АТ к ТПО, гипотиреозность ЩЖ и субклинический гипотиреоз встречались значительно чаще у женщин с ПСА, чем у женщин контрольной группы, и их частота была подобна частоте у пациентов с РА (положительный титр АТ к ТПО – 28, 12 и 31%; гипотиреозность ЩЖ – 31, 16 и 36%; субклинический гипотиреоз – 25, 8 и 12% соответственно). Среди мужчин положительные титры АТ к ТПО и гипотиреозность ЩЖ выявлены чаще у больных с ПСА и РА, чем в контрольной группе (положительный титр АТ к ТПО – 14, 5 и 2%; гипотиреозность ЩЖ – 16, 10 и 3% соответственно). Все пациенты с ПСА с субклиническим гипотиреозом имели полиартрит ($p < 0,05$) и большую длительность заболевания (19 ± 15 лет против 11 ± 8 , $p = 0,03$), чем пациенты с эутиреоидным ПСА. Распространенность субклинического гипертиреоза, узлов ЩЖ и увеличение ЩЖ не значительно отличаются среди трех групп. Результаты, полученные A. Antonelli et al. (2006), демонстрируют значительно более высокую распространенность аутоиммунных процессов в ЩЖ (положительные АТ к ТПО, гипотиреозность щитовидной железы) у мужчин и женщин с ПСА и субклинического гипотиреоза у женщин с ПСА, чем в общей популяции [29].

U. Lange с соавт. (1999) исследовали функцию ЩЖ и распространенность антитиреоидных антител у 22 женщин с АС и у 22 здоровых людей. Функция ЩЖ была проверена путем внутривенного введения 400 мкг тиреотрон-

ного гормона (ТТГ). В группе больных с АС исходно увеличение объема ЩЖ наблюдалось в 10 случаях, базальный св. Т₄, св. Т₃ и общ. Т₃ были значительно ниже, ТТГ и общ. Т₄ оказались в пределах нормы и уровень реверсивного Т₃ был значительно повышен. Распространенность антитиреоидных антител была значительно выше в группе больных АС. У пациентов с АС, также как и у контрольной группы, в ответ на внутривенное введение ТТГ в течение периода наблюдения от 2 ч не наблюдалось различий в секреции гормонов ЩЖ [40].

D.R. Blake с соавт. (1979) при исследовании синовиальной жидкости коленных суставов у пациента с АС обнаружили антитела к тиреоглобулину. В течение 3 месяцев титр антител к тиреоглобулину снизился от >1 : 10000 до 1 : 1280, который сопровождался снижением СОЭ, лейкоцитов и СРБ. Возможно, это говорит о том, что антитиреоидные антитела производятся локально в суставах этих пациентов [32].

Таким образом, на настоящий момент не сформировано однозначного взгляда на характер и частоту патологии ЩЖ у больных с ПсА и АС, не изучена связь тиреоидного статуса с активностью, тяжестью, характером системных проявлений и длительностью заболевания, не выяснены патогенетические механизмы, участвующие в ассоциации ПсА, АС и заболеваний ЩЖ.

В заключение следует отметить, что проблема патологии ЩЖ при ревматологических заболеваниях актуальна. Разноречивые, а зачастую и противоположные данные литературы, касающиеся особенностей взаимосвязи тиреоидных и ревматологических заболеваний, диктуют необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Литература

- Агаки С.А., Граппа Л.Г. Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и течением ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 3. – С. 4.
- Бадочкин В.В., Гиляревский С.Р. Существуют ли особенности течения ревматоидного артрита при его сочетании с аутоиммунным тиреоидитом? // Медицинская помощь. – 1999. – № 4. – С. 16–18.
- Баймухамедова Р.О. Возрастные и эндокринные аспекты РА : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1993. – 27 с.
- Балаболкин М.И. Состояние и перспективы изучения проблемы физиологии и патологии щитовидной железы // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69, № 10. – С. 5–11.
- Добролюбов М.Ю., Бугрова О.В. Клиническое течение системной красной волчанки и поражение щитовидной железы: тезисы докладов V съезда ревматологов России. – М., 2009. – С. 38.
- Елисеева Л.В. Течение ревматоидного артрита, сочетающегося с патологией щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2002. – 21 с.
- Зеновко Е.И., Павлов Б.А., Корешков Г.Г., и др. Состояние системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у больных ревматоидным артритом // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 1. – С. 49–52.
- Зиннетуллина Н.Х. Особенности тиреоидного статуса у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чебоксары, 2003. – 23 с.
- Зонова Е.В., Голованова О.В., Леонова Ю.Б. и др. Зависимость эффективности терапии от уровня сывороточных цитокинов у больных ревматоидным артритом // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 5 (133). – С. 72–76.
- Зуева А.А. Иммунопатологические сдвиги и уровень цитокинов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2003. – 23 с.
- Кандор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.
- Кац Я.Я., Митрофанов В.А. Ревматоидный артрит. – М. : ВУНМИЗ МЗ РФ, 2000. – 80 с.
- Мягкова М.А. Естественные антитела к гормонам. – М. : Медицина, 2001. – 260 с.
- Мякоткин В.А. Генетические аспекты ревматических болезней // Вестник Рос. АМН – 1998. – № 12. – С. 15–18.
- Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болезней : справочное пособие. – М., 1994. – 261 с.
- Насонов Е.Л., Баранов А.А., Чичасова Н.В. и др. Клиническое значение С-реактивного белка при ревматоидном артрите. Обзор литературы и собственные данные // Клиническая медицина. – 1997. – № 7. – С. 29–32.
- Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 43–46.
- Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении (лекция) // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 5. – С. 30–35.
- Подчерняева Н.С., Шилин Д.Е., Караштина О.В. и др. Сочетание системной красной волчанки и аутоиммунного тиреоидита у детей: закономерность или случайность? // Педиатрия. – 1999. – № 4. – С. 4–9.
- Серебряков В.Г. Аутоиммунная патология щитовидной железы при ревматоидном артрите и системной красной волчанке // Ревматология. – 1991. – № 1. – С. 30–33.
- Серебряков В.Г., Алекберова З.С. Клинико-лабораторные особенности системной красной волчанки в сочетании с патологией щитовидной железы // Ревматология. – 1990. – № 4. – С. 13–17.
- Серебряков В.Г., Алекберова З.С., Корешков Г.Г. и др. Особенности течения ревматоидного артрита, сочетающегося с патологией щитовидной железы // Терапевтический архив. – 1990. – Т. 62, № 5. – С. 48–50.
- Сороцкая В.Н., Беляева Е.А., Лукичев О.Д. Поражение щитовидной железы у больных с ревматическими заболеваниями // Ревматология. – 2000. – № 4. – С. 96.
- Уйтман Э. Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы [Электронный ресурс] / русский перевод докт. мед. наук В.В. Фадеева // Thyroid International. – 2005. – № 1. – URL: http://www.voed.ru/sop_autoimm_pat_zab_sh_zh.htm.
- Хетагурова З.В. Функциональное состояние гипофиза, периферических эндокринных желез и пути коррекции основных гормональных нарушений у больных РА : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1983. – 35 с.
- Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. Генетические маркеры диффузного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 2. – С. 3–4.
- Andonopoulos A.P., Siambi V., Makri M. et al. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study // Clin. Rheum. – 1996. – No. 15. – P. 599–603.
- Kakehasi A.M., Dias V.N., Duarte J.E. et al. Thyroid abnormalities in systemic lupus erythematosus: a study in 100 brazilian patients // Rev. Bras. Reumatol. – 2006. – Vol. 46, No. 6. – P. 375–379.
- Antonelli A., Delle Sedie A., Fallahi P. et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with

- psoriatic arthritis // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, No.10. – P. 2026–2028.
30. Appenzeller S., Pallone A.T., Natalin R.A. et al. Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus // J. Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 15, No. 3. – P. 117–119.
31. Bianchi G., Marchesini G., Zoli M. et al. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders // J. Clin. Rheumatol. – 1993. – Vol. 12, No. 4. – P. 479–484.
32. Blake D.R., Stansfield E., McGregor A.M. et al. Antithyroid-antibody activity in the synovial fluid of patients with various arthritides // Lancet. – 1979. – Vol. 314, No. 8136. – P. 224–226.
33. Chopra I.J. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, No. 2. – P. 329–334.
34. Goh K.L., Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. – 1986. – Vol. 45, No. 7. – P. 579–83.
35. Heba Sayed Assal, Ashraf Elsherbiny, Ahmed Alsayed et al. Thyroid dysfunction in patients with systemic connective tissue disease // Macedonian J. Med. Scien. – 2009. – [Vol.] 2(3).
36. Ilias I., Mastorakos G., Mavrikakis M. et al. A Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay // Acta. Med. Austriaca. – 1999. – Vol. 26, No. 1. – P. 26–28.
37. Jacobson E.M., Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity // Thyroid. – 2007. – Vol. 17, No. 10. – P. 949–961.
38. Kausman D., Isenberg D.A. Thyroid auto-immunity in systemic lupus erythematosus: the clinical significance of a fluctuating course // Br. J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 34, No. 4. – P. 361–364.
39. Kerimovi-Morina D. Autoimmune thyroid disease and associated rheumatic disorders // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2005. – Vol. 133, Suppl. 1. – P. 55–60.
40. Lange U., Boss B., Teichmann J. et al. Thyroid disorders in female patients with ankylosing spondylitis // Eur. J. Med. Res. – 1999. – Vol. 4, No. 11. – P. 468–474.
41. Magnus J.H., Birketvedt T., Haga H.J. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 1995. – No. 24. – P. 180–182.
42. Melo F.M., Cavlaçaniti M.S., Santos S.B. et al. Association between serum markers for celiac and thyroid autoimmune disease // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2005. – Vol. 49, No. 4. – P. 542–547.
43. Rittenhouse P.A., Redei E. Thyroxine administration prevents streptococcal cell wall-induced inflammatory responses // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138, No. 4. – P. 1434–1439.
44. Al-Girgawy Sh.A.-F., Al-Shabrawy D.A. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus // Egypt. Rheumatol. Rehab. – 2007. – Vol. 34, No. 3. – P. 497–508.
45. Staykova N. D. Rheumatoid arthritis and thyroid abnormalities // Folia Medica. – 2007. – Vol. 49, No. 3–4. – P. 5–12.
46. Tektonidou M.G., Ahanpiotou M., Motspoula H.M. et al. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases // Annals of the Rheumatic Disease. – 2004. – Vol. 63, No. 9. – P. 1159–1161.
47. Zakeri Z., Sandooghi M. Thyroid disorder in systemic Lupus Erythematosus patients in Southeast Iran // Shiraz E-Medical J. – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 34–38.

Поступила 21.08.2011