

Б.О. Ребров
Г.Б. Благодаренко
О.О. Реброва

Луганський державний
 медичний університет

СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ТИРЕОЇДНА ДИСФУНКЦІЯ

Резюме. У статті наведено дані про щільний зв'язок системних захворювань сполучної тканини з порушеннями функції щитовидної залози.

Ключові слова: системні захворювання сполучної тканини, тиреоїдна дисфункція, поширення, взаємозв'язок.

Ендокринні зрушення мають істотне значення у виникненні та прогресуванні ревматичних захворювань. Ендокринна перебудова, що виникає в період статевого дозрівання, вагітності, пологів, абортів, клімаксу служить фоном для розвитку захворювань сполучної тканини [2]. З іншого боку, розвиток та прогресування ревматичних захворювань веде до зміни нейроендокринного стану [7, 33]. Серед різноманітних ендокринних захворювань, які відзначають при системних захворюваннях сполучної тканини (СЗСТ), найбільш поширеною є тиреоїдна дисфункція (ТД) [27, 51].

ТД, тобто порушення структури та функції щитовидної залози (ЩЗ), є дуже поширеним станом у людини. За даними різних епідеміологічних досліджень ТД відзначають у 10–50% дорослого населення [8]. На розповсюдженість ТД впливає наявність і вираженість дефіциту йоду [14]. Так, за даними В.В. Фадеєва (2004) захворювання ЩЗ у регіонах легкого йодного дефіциту відзначають у 38,9% дорослих та у 53,3% дітей [11], а при великому дефіциті йоду — у 65,5% населення. [5]. При цьому жінки хворіють у 2,5–10 разів частіше, ніж чоловіки [4]. Слід зазначити також, що осіб із ТД у 5–7 разів частіше вражають різні захворювання, що підтверджено високим виявленням ТД у стаціонарних пацієнтів, які лікуються з іншого приводу [47]. Найчастіше ТД виявляють при аутоімунних захворюваннях, що, можливо, пов'язане зі спільним характером патологічного процесу [68].

На сьогодні накопичено велику кількість даних про взаємозв'язок між СЗСТ і порушеннями функції ЩЗ. Уперше в 1956 р. I.M. Roitt та співавтори [57] виявили роль антитиреоглобулінових антитіл при хворобі Хашімото, при цьому в 3 із 27 хворих відзначали ревматоїдний артрит (РА). Пізніше, у 1961 р. R.C. White та співавтори [78] та W. Hijmans та співавтори [39] вперше повідомили про випадки тиреоїдиту, що супроводжує системний червоний вовчак (СЧВ). Надалі було безліч різних публікацій, що вказують на поєднання ТД із СЧВ і РА [42, 55, 69, 70,].

Важливо відмітити, що ураження ЩЗ у пацієнтів із РА частіше має характер не явного, клінічно вираженого захворювання, а з прихованим субклінічним перебігом [54].

Слід зазначити, що для діагностики СЗСТ, зокрема РА, користуються загальноновизнаними критеріями [3, 16], однак для ТД такі критерії чітко не визначені. Більшість дослідників використовують у ролі критеріїв ТД клінічні ознаки і так само інструментальні та/чи лабораторні критерії: збільшення розмірів ЩЗ [51]; підвищення/зниження відносно встановлених норм трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4) і тиреотропного гормону (ТТГ) [18]; наявність антитиреоїдних антитіл (аТА) і, особливо антитіл до тиреоїдної пероксидази (аТПО; антимікросомальних антитіл) і антитиреоглобуліну (аТГ). Рідше як імунологічний критерій ТД використовують визначення аутоантігенів до рецепторів ТТГ [67].

За клініко-лабораторними критеріями ТД розділяється на клінічний гіпо- і гіпертиреозидизм, субклінічний гіпо- і гіпертиреозидизм (зміни ТТГ, Т4, Т3, аТА) й еутиреозидну дисфункцію (лише підвищення аТА) [18, 51].

Відповідно до останніх міжнародних консенсусів, субклінічна тиреоїдна дисфункція (СТД) є біохімічним поняттям [18, 31, 37, 62]. Показником, що визначає СТД, є рівень ТТГ, що передбачає гіпофізарну «незадоволеність» концентрацією тиреоїдних гормонів [25]. СТД визначається як стан, при якому нормальні рівні вільного Т4 й/або Т3 сполучаються з відмінним від норми рівнем ТТГ. При низькому (невизначуваному) показнику ТТГ діагностується субклінічний гіпертиреозидизм, при підвищеному — гіпотиреоїдизм [9]. Комітет експертів прийшов до висновку, що нормальний рівень ТТГ коливається у межах 0,45–4,5 МОД/л, при відсутності аТА [62, 63, 77]. Однак більшість клініцистів вважають біохімічний підхід однобічним і таким, що не відповідає сучасним вимогам до ведення хворих [20, 37, 64]. Існують суперечливі дані щодо симптомів СТД [40, 56]. Неузгодженим залишається також рівень ТТГ, що визначає СТД [19, 22, 30, 40].

Поширеність СТД різна, коливається в достатньо широких межах і становить 0,5–10% осіб у загальній популяції та 7–26% — серед людей літнього віку, залежить від рівня споживання йоду в конкретному регіоні [24, 40]. Граничний рівень ТТГ, який визначає СТД, особливо гіпоСТД, також залежить від рівня споживання йоду. J.G. Hollowell та співавтори (2002), за результатами дослідження NHANES III (13 334 особи), наполягають на тому, що верхня

межа норми ТТГ має бути змінена на 2,5 мОд/л [40]. Це підтверджується даними, отриманими під час дослідження SHIP-1 у 1488 здорових осіб у йододефіцитних районах Німеччини за критеріями, аналогічними NHANES III, із референтним інтервалом ТТГ 0,25–2,12 мОд/л [75]. Важливі результати отримано G. Vrabant та співавторами (2006), які показали, що для хворих із клінічними проявами гіпоСТД верхньою межею ТТГ варто вважати 2,5 мОд/л [22].

Дані про поширеність поєднання СЗСТ і ТД досить різні, що, можливо, пов'язано з різними клінічними й діагностичними підходами, однак більшою мірою поширення залежить від наявності «йододефіциту» в досліджуваному регіоні. Так, за даними індійських дослідників, ТД сполучається із СЧВ у 13,1% та з РА — у 5,1% випадків [51]. Дослідження хворих на РА та СЧВ, проведене в Єгипті W.T. El-Sherif та співавторами (2004), показало, що у хворих на РА порушення функції ЩЗ відзначали у 5% випадків [35]. У Китаї А.Т.У. Chan та співавтори (2001) виявили наявність ТД при РА у 10,9% хворих, а при СЧВ — у 24,6% [27]. Поширеність ТД багато в чому має регіональний характер, але у хворих на РА воно значно вище, ніж у загальній популяції. Так, за даними Данського дослідження гіпоТД (включаючи СТД) у хворих на РА виявляли в 2,5 рази частіше, ніж у популяції (6,8% і 2,7%). Причому серед жінок поширеність гіпоТД у популяції становить 2,5%, але у жінок із РА — у 7 разів вища (18%) [54]. Слід зазначити, що гіпоСТД установлювалася за критеріями Dutch national healthcare consensus committee та відповідала ТТГ >4,0 при наявності нормального вільного Т4 (11–25 пмоль/л) [30]. У Англійському дослідженні у 295 хворих на РА встановлено гіпоТД у 13% і стійку кореляцію між РА та ТД [68]. Нашими співвітчизниками також встановлена наявність ТД у хворих на РА. Так, Л.Я. Бабиніна та Т.М. Бенца (2004) при дослідженні 385 хворих на РА із системними проявами виявили ураження ЩЗ у 25,45% осіб, 65,7% яких мали прояви гіпотиреозу, а у 34,3% встановлено гіпертиреоз [1]. О.К. Мелеховець та Н.В. Климанська (2004) при обстеженні 95 хворих на РА, які лікувалися в ревматологічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні протягом 2002–2003 рр., встановили тиреоїдну патологію в 63%, причому клінічний та субклінічний гіпотиреоз на тлі автоімунного тиреоїдиту відзначали у 46% хворих, дифузну та вузлову патологію ЩЗ із гіпертиреозом виявлено у 8%, вузловий зоб із еутиреозом — у 11%. [6].

Серед хворих із поєднанням РА й ТД переважають жінки. Вони становлять 75% хворих [54] і навіть більше (40:1) [51].

Досить цікаві дані про поширення СЗСТ отримано при вивченні ТД у значного контингенту арабів Кувейту (2008) як здорових (577), так і хворих на СЗСТ (177 пацієнтів із РА, 60 — із СЧВ і 25 — із синдромом Шегрена (СШ)). Вивчався ТТГ, Т4, аТГ, аТПО. У цілому ТД встановлено у 38,5% пацієнтів із РА, у 43,3% — із СЧВ, у 28,3% — із СШ, у той час як у здорового контролю ТД встановлено у 3,7% обстежених. При цьому гіпоСТД визначали в 1,7% здорового контролю: у 10,2% — хворих на РА, у 13,3% —

на СЧВ і 16% — із СШ. Серед жінок із РА гіпоСТД встановлено в 11,4% випадків, серед чоловіків — у 5,4%. При СЧВ і СШ ТД виявлено тільки у жінок. Клінічний гіпотиреоз відзначали в 1,4% контролю, у 10,2% — хворих на РА, у 8,3% — на СЧВ, у 4% — на СШ. Гіпертиреоз виявляли рідше: у 0,2% контролю, у 4,5% — хворих на РА, у 5% — на СЧВ. Еутиреїдне ураження ЩЗ у 0,4% контролю, 13,6% — РА, 16,7% — СЧВ [13]. За даними грецьких науковців (2004) дослідження стану ЩЗ у 112 хворих на РА показало наявність гіпоСТД у 12%, підвищення титру аТПО — у 31% і зміни при УЗД ЩЗ — у 36%, що, на думку ряду авторів, дозволяє встановити в них автоімунний тиреоїдит [67]. За даними італійських дослідників, які вивчали стан ЩЗ у 112 хворих на РА і 80 — на псоріатичний артрит, було встановлено, що поширення ураження ЩЗ подібне при досліджуваних захворюваннях. При цьому у пацієнтів із РА у 31% випадків визначали аТПО, гіпоехогенну ЩЗ при УЗД — у 36% випадків і підвищення ТТГ — у 12% випадків [15]. Стійку кореляцію між ТД і РА виявив I. Ilias та співавтори (1999) при обстеженні 69 хворих на РА, на відміну від 65 пацієнтів із остеоартрозом [41].

Тривале спостереження хворих із СШ у 1960–2007 рр. у США показало, що СШ часто поєднується з гіпоСТД, яка виникла внаслідок автоімунного тиреоїдиту, та ці процеси мають загальні генетичні та патогенетичні механізми. СШ у 10 разів частіше виявляють у хворих на автоімунний тиреоїдит, і автоімунний тиреоїдит, у свою чергу, у 9 разів частіше відзначається у хворих із СШ. При цьому всі пацієнти були жіночої статі з позитивним аТГ, аТПО й антитілами до паріетальних клітин слинних залоз [43].

Трохи вища поширеність ТД при СЧВ порівняно з РА, можливо, пов'язана з більшою інтенсивністю імунзапального процесу й, можливо, як наслідок, розвиток ТД при СЧВ спостерігається у більш ранньому віці, у середньому в 28,0 років, а при РА — у 35,7 року. Також встановлена у хворих із ТД наявність антитіл, характерних для СЗСТ, що свідчить про автоімунну природу ТД. Можливо, виявлення у одного пацієнта і СЗСТ, і ТД — це прояв єдиного автоімунного процесу, що об'єднує обидва захворювання. Водночас приєднання ТД до РА призводить до його прискороеного прогресування. Середній вік хворих на РА у поєднанні з ТД значно менший, ніж у хворих з ізольованим РА [51].

Найчастішим клінічним проявом ТД у поєднанні з РА є гіпофункція ЩЗ. А.Т.У. Chan (2001) звертає увагу на наявність у 57,1% хворих на РА субклінічної тиреоїдної дисфункції за гіпотиреоїдним типом (гіпоСТД) і лише у 28,6% — клінічно вираженого гіпотиреозу [27]. Інші дослідники (R. Porkodi et al., 2004) — навпаки: виявили, що серед хворих на РА із ТД кількість осіб із гіпоСТД становить лише 17,1%, а клінічною гіпоТД — 73,2% хворих. Еутиреїдна дисфункція при цьому визначається значно рідше (у 2,4%) [51]. W.T. El-Sherif та співавтори (2004) встановили гіпоСТД у 67% хворих на РА у поєднанні з ТД, у 33% — гіперСТД [35].

Вплив ТД на перебіг СЗСТ багато в чому опосередкований порушеннями імунної системи. Водно-

час зміни в самій залозі можуть бути зумовлені дією факторів, які викликають ревматичне запалення [10]. Серед аТА, що найчастіше виявляються як ознаки ТД при РА, слід зазначити ізольоване підвищення аТПО у 88% [51], аТГ — у 56% [51] або підвищення аТПО та аТГ водночас у 52% хворих [51]. W.T. El-Sherif та співавтори (2004) при дослідженні обмеженого контингенту (20 хворих на РА та 20 — із СЧВ у Єгипті) виявили, що при РА більш специфічним є аТГ (30%), наявність аТПО визначається в обмеженій (5%) кількості осіб, і водночас підвищення титру аТПО, за їх даними, спостерігалось у 50% пацієнтів із СЧВ із ТД [35]. У інших дослідженнях також підтверджується більше діагностичне значення аТПО саме у хворих на СЧВ при поєднанні із ТД в 64% випадків, коли аТГ — в 41% [53]. АТА визначаються у хворих, у яких ТД не була діагностована. Так, F. Atzeni та співавтори (2008) при обстеженні 9 чоловіків і 61 жінки, хворих на РА, середній вік — 47 років, установили наявність аТПО у 26 (37%) і аТГ у 16 (23%) осіб. При цьому гіпоСТД виявили у 5 (7,1%) хворих, у яких було підвищення ТТГ >4,5 мОд/л [17]. A.M. Al-Awadhi та співавтори (2008) показали наявність аТА у 3,1% людей групи контролю, 12,4% — пацієнтів із РА, 18,3% — із СЧВ та 12% — із СШ [13]. Результати інших досліджень свідчать про виявлення при РА аТПО в 11–32% без клінічних і біохімічних ознак тиреоїдиту, а в 10% випадків у хворих на РА встановлюють тиреоїдит [27]. Обстеження 70 пацієнтів із активним РА в Італії (2008) показало підвищення титру аТПО у 26 (37%) хворих, аТГ — у 16 (23%) хворих і підвищення ТТГ (гіпоСТД) — у 5 (7,1%) хворих [17]. Частіше (51,2%) це були серопозитивні хворі з наявністю ревматоїдного фактора (РФ) [51]. З іншого боку, у осіб із ТД при доведеній відсутності СЗСТ часто визначаються характерні для системних захворювань антитіла, при цьому їхнє клінічне значення ще невизначене [60]. Так, при обстеженні 168 хворих із ТД, пов'язаною з автоімунним тиреоїдитом, 58 (35%) осіб були позитивними за антинуклеарними антитілами (ANA), у 12% — визначали антитіла до ДНК та антитіла до кардіоліпіну, IgG і IgM тощо [67]. Дослідження, проведене R. Tunc у Туреччині (2004), показало, що аТА (аТПО, аТГ) відзначаються у 94% пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, в 11% — із СШ, у 7% — із РА і у 17% — з поєднанням РА із СШ [71]. Наявність підвищених титрів аТА при РА дослідники часто розцінюють як еутиреоїдну ТД. Причому це відзначається досить часто. Так, O.N. Ramuk і N. Sakir (2007) інформують про виявлення аТА у 29,7% хворих на РА. Відзначимо, що поєднання аТА й СЗСТ корелювало зі шкалою депресії за даними опитування [50]. Отримані дані свідчать про загальний патогенетичний механізм розвитку ТД і СЗСТ. Поліклональна імунна відповідь не є органоспецифічною, виявляється, що антитіла проти клітин тиреоїдних фолікулів спрямовані також проти інших тканин, зокрема слинних залоз (СШ) та, можливо, судинно-ендотелію [61, 67].

Між ТД і РА існує взаємозв'язок і на генетичному рівні, що підтверджується наявністю загального HLA DR4 у пацієнтів із РА й автоімунними захворюваннями ЩЗ із визначенням стійкої кореляції між РА й ТД

[68]. Це підтверджує думку A. Lernmark (2001) про те, що СЗСТ та автоімунний тиреоїдит належать до автоімунних захворювань, причому особливості клінічних проявів зумовлені різним ступенем органоспецифічності й/або системності [12]. В інших дослідженнях за участю хворих на РА із ТД показано, що HLA-DR4 встановлювався у 67% серопозитивних хворих і у 33% — серонегативних, тоді як HLA-DR2 — у 67% серонегативних і у 13% — серопозитивних хворих [45]. Імуногенетичне дослідження пацієнтів із СЗСТ та ТД, проведене R. Scofield (2007) при обстеженні родин, в яких було два чи більше хворих на СЧВ, і визначали чутливі локальні СЧВ-гени, показало, що при поєднанні із СШ у цих хворих у 50% спостерігалася ТД. Зазначене поєднання високо корелює з ризиком розвитку ТД [58]. При спробах установити спадкові або зовнішні причини автоімунних захворювань дослідники звертають увагу на зв'язок між різними автоімунними захворюваннями, зокрема такими, як РА й автоімунні захворювання ЩЗ. У різних дослідженнях, починаючи з 1960 р., виявлено зв'язок між тиреоїдитом Хашімото та РА [23, 55], однак більшість із них були неконтрольованими, найчастіше проводилися малими групами, у стаціонарах, у обстежуваних осіб була велика кількість супутніх захворювань. Незважаючи на окремі негативні результати [46], декілька центрів неодноразово встановлювали взаємозв'язок між захворюваннями ЩЗ та РА як загальний для родини пацієнтів із РА, що мали генетичну асоціацію з HLA-DR4 [38]. На сьогодні вже опубліковані результати рандомізованих досліджень, виконаних згідно з правилами GCP (2008). Так, при проведенні проспективного дослідження за участю 119 пацієнтів із РА і 93 — із незапальними ревматичними захворюваннями (остеоартроз та первинна фіброміалгія) з визначенням ТЗ, Т4, ТТГ, РФ і ANA — встановлено, що в групі хворих на РА у 27 (30%) із 91 жінки і в 7 (25%) з 28 чоловіків визначалася ТД. При цьому в контролі ТД встановлена лише в 11% (усі 10 хворих — жінки). У 10 із 34 хворих із ТД діагноз був встановлений у ході дослідження при підвищенні ТТГ і нормального Т4. У хворих на РА із ТД визначалася менша тривалість РА (8,6 року), тоді, як середня тривалість РА становила 13,5 року. При аналізі отриманого матеріалу дослідники зробили припущення, що зв'язок між РА й ТД є результатом загальної генетичної схильності до автоімунних захворювань [59].

З іншого боку, різними дослідниками показано, що у хворих із встановленою ТД досить часто виявляються СЗСТ, але частота та клінічні прояви їх мали деякі регіональні відмінності. Так, із 254 пацієнтів Бразилії з хворобою Грейвса СЗСТ виявлено у 24 (9,4%). [32]. У Туреччині M. Soy та співавтори (2007) вивчали частоту ревматичних захворювань у осіб із автоімунними тиреоїдними проблемами (56 жінок і 9 чоловіків). У результаті СЗСТ визначено у 40 (62%) хворих та в усіх встановлено гіпотиреоїдний стан [60]. Багаторічне дослідження, проведене в Угорщині за участю 1517 осіб із автоімунними захворюваннями ЩЗ, діагнозом, що був встановлений не лише на підставі клінічних і ультразвукових даних, але й тонкогілкової біопсії ЩЗ, показало,

що у 30% пацієнтів захворювання ЩЗ асоціюються із СЗСТ. При цьому РА визначали у 4% обстежених. Водночас при тиреоїдиті Хашімото РА становив 6%, а при хворобі Грейвса — лише 1,6% хворих. У цілому поширення РА при тиреоїдиті Хашімото було у 160 разів вищим, а при хворобі Грейвса — у 50 разів вищим, ніж у популяції [21]. Асоційованість аутоімунних захворювань ЩЗ із СЗСТ, зокрема з РА, відзначають дослідники із Греції, вказуючи на переважний розвиток РА при гіпотиреоїдних станах [28].

Важливість проблеми поєднання ТД і СЗСТ полягає в тому, що їхні симптоми, розглянуті ізольовано, багато в чому подібні. Тому встановити наявність ТД і проводити відповідне його лікування хворих на РА дуже важливо [27]. R. Porkodi та співавтори (2004) при вивченні клінічних проявів ТД у 798 пацієнтів із СЗСТ показали, що часто лікування ТД проводилося до діагностики СЗСТ або навіть замість неї. Дослідження, зокрема, показало, що ТД передувала РА у 24% хворих, розвивалася на тлі РА — у 48,8% і діагностована одночасно з РА — у 26,8%. Слід зазначити, що середня тривалість від початку захворювання на ТД становила 28,3 міс, а на РА — 37,8 міс [51]. ГіпоСТД має клінічні прояви, що спостерігаються при РА: втомлюваність, анемія, артралгія/артрит, міалгія. Причому у хворих із первинною гіпоТД описані деструктивні проксимальні артропатії. Водночас у хворих на РА, для яких характерні ураження проксимальних суглобів, розвиток ТД збільшує вираженість ураження цих суглобів [36]. Крім спільності клінічних проявів РА й ТД, ряд дослідників виявили більш високий рівень маркерів запалення (швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ) тощо) при клінічному й навіть субклінічному гіпотиреозі [29, 72], а також тиреоїдиті Хашімото [65]. Наявність маркерів запалення при гіпоТД багатьма авторами виділяється у синдром «хронічного запалення» [44]. Показано розвиток синдрому хронічного запалення при тиреоїдиті Хашімото [65, 66]. Встановлено, що ТТГ індукує продукцію фактора некрозу пухлини (ФНП)- α кісткомозковими клітинами [76], підвищення ШОЕ [44], СРБ [74] та інтерлейкіну (ІЛ)-6 [76, 34]. Найбільш виражена загальна запальна реакція проявляється при наявності аТА [65]. При гіпоСТД підвищення СРБ і порушення згортання крові відзначається незалежно від інших факторів (віку, статі, серцево-судинних захворювань тощо) і регресує при застосуванні левотироксину (LT) [49]. J.J. Carrero та співавтори (2007) показали, що зниження ТЗ асоціювалося з підвищенням маркерів запалення (високочутливого СРБ, ІЛ-6, VCAM-1), а також корелювало зі зниженням інсуліноподібного фактора росту (insulin-like growth factor-1, IGF-1) і s-альбуміну [26]. J. Malyszko та співавтори (2006) описав взаємозв'язок між тиреоїдними гормонами й маркерами запалення (високочутливого СРБ, феритину, АлАТ, АсАТ [48]).

Варто підкреслити, що при ТД, особливо гіпотиреозі, відзначається наявність «суглобового синдрому». Причому лікування гіпотиреозу істотно поліпшує суглобову симптоматику і, навпаки, при його розвитку, зокрема після струмектомії, у багатьох

хворих з'являються артралгії, підвищується ШОЕ, СРБ. Так, при спостереженні 128 пацієнтів у Фінляндії, де вузловий зоб і РА поширені, виявилось, що після струмектомії у 64,3% хворих протягом 1 міс після операції розвивалося погіршення стану, причому в 38,8% з них у вигляді гострої атаки РА, тоді як в осіб із РА після проведення порожнинних операцій погіршення розвивалося лише у 8,2% [73]. Характерно, що артропатія при гіпоТД, що має подібні з РА симптоми, добре «відповідає» на замісну терапію. При одержанні LT в адекватних дозах зникає ранкова скутість суглобів, зменшується вираженість симптомів запалення, припиняється залучення нових суглобів. При поєднанні ТД із РА кращі клініко-лабораторні результати отримані у серонегативних хворих [45]. Хоча можливий патогенез цих проявів не повністю встановлений, можна припустити, що аутоантитіла, що виникають при тиреоїдиті, мають перехресну дію при розвитку деяких аутоімунних ревматичних захворюваннях, і системна запальна реакція також багато в чому пов'язана з розвитком тиреоїдиту [52].

Слід зазначити й те, що до алгоритму стандартного лікування хворих на СЗСТ входять глюкокортикоїди, які пригнічують виділення ТТГ [18].

Таким чином, порушення функції ЩЗ є дуже поширеним стражданням і часто поєднується із СЗСТ, і навпаки. Найчастішою формою ТД при СЗСТ є гіпотиреоз як клінічний, так і субклінічний. Поширення ТД, і гіпоСТД зокрема, у хворих на СЗСТ багато в чому залежить від регіональних особливостей споживання йоду. Аутоімунні захворювання ЩЗ мають спільні причини й механізми розвитку з СЗСТ. Одночасна наявність СЗСТ і ТД прискорює перебіг захворювання, підсилює клініко-лабораторні прояви активності РА й сповільнює розвиток ремісії. При СЗСТ необхідно проводити ретельну клінічну, інструментальну й лабораторну діагностику стану ЩЗ. При наявності у хворих на СЗСТ клінічних, імунологічних і/чи інструментальних (ультразвукових) ознак ТД, рівень ТТГ >2,5 МОд/л слід розглядати, як можливий для призначення замісної терапії левотироксину.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Бабиніна Л.Я., Бенца Т.М.** (2004) Ураження щитовидної залози у хворих на ревматоїдний артрит. Сімейна медицина, 2: 34 – 35.
2. **Вихляева Е.М.** (2006) Руководство по эндокринной гинекологии. Изд. Мед. информ. Аг-во, Москва, 286 с.
3. **Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовнішторгвидав України, Київ, 156 с.
4. **Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Затолокіна Е.Н.** (2009) Проблема йодного дефіциту у жителів сільського регіона. Сибир. мед. журн., 1: 70–72.
5. **Маслянюк В.А., Руснак О.К., Кроха Н.В. та ін.** (2006) Епідеміологічні аспекти патології щитовидної залози в Чернівецькій області. Новости медицины и фармации, 1(3): 8–9.
6. **Мелеховец О.К., Климанская Н.В.** (2004) Аутоиммунная патология щитовидной железы у больных ревматоидным артритом. Проблемы эндокрин. патологии, 2: 9–14.
7. **Митьковская Н.П.** (2001) Функциональное состояние щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой в процессе проведения криоплазмафереза с плазмо-

сорбцией. Матер. юбил. научн. конф. Акт. вопр. соврем. мед. Минск, Ч. 2: 9–11.

8. **Олійник В.А.** (2001) Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості). Журн. практ. лікаря, 2: 5–7.

9. **Ребров Б.А., Благодаренко А.Б., Реброва О.А.** (2008) Диагностика и лечение субклинической тиреоидной дисфункции. Міжнар. ендокринолог. журн., 4(16): 131–137.

10. **Турмухамбетова Б.Т., Аметов А.С., Козлова Л.К. и др.** (2009) Патология щитовидной железы у больных ревматоидным артритом. Клин. эксперимент. тиреоидология, 3(5): 63–67.

11. **Фадеев В.В.** (2005) Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. Видар, Москва, 240 с.

12. **Åke Lernmark** (2001) Autoimmune diseases: are markers ready for prediction? J. Clin. Invest., 108(N 8): 1091–1096.

13. **Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A. et al.** (2008) Frequency of abnormal thyroid function tests in Kuwaiti Arabs with autoimmune diseases. Med Princ Pract., 17(1): 61–65.

14. **Aminorroaya A., Janghorbani M., Amini M. et al.** (2009) The Prevalence of Thyroid Dysfunction in an Iodine-Sufficient Area in Iran. Arch. Iran Med., 12(3): 262–270.

15. **Antonelli A., Delle Sedie A., Fallahi P. et al.** (2006) High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. J. Rheumatol., 33(10): 2026–2028.

16. **Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al.** (1988) The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 31: 315–324.

17. **Atzeni F., Doria A., Ghirardello A. et al.** (2008) Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. Autoimmunity, 41(1): 111–115.

18. **Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al.** (2003) Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid, 13: 3–126.

19. **Biondi B.** (2004) Cardiovascular consequences of subclinical hyper- and hypothyroidism. Hot Thyroidology (www.hotthyroidology.com).

20. **Biondi B., Cooper D.S.** (2008) The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. Endocr. Rev., 29(1): 76–131.

21. **Biró E., Szekanecz Z., Czirják L. et al.** (2006) Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin. Rheumatol., 25(2): 240–245.

22. **Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al.** (2006) Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur. J. Endocrinol., 154: 633–637.

23. **Buchanan W.W., Crooks J., Alexander W.D. et al.** (1961) Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. Lancet, i: 245–248.

24. **Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al.** (2000) The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med., 160: 526–534.

25. **Cappola A.R.** (2007) Editorial: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Heart. J. Clin. Endocrinol. Metab., 92(9): 3404–3405.

26. **Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J. et al.** (2007) Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. J. Intern. Med., 262(6): 690–701.

27. **Chan A.T.Y., Al-Saffar Z., Bucknall R.C.** (2001) Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Rheumatology, 40: 353–354.

28. **Charalabopoulos K., Mittari E., Peschos D. et al.** (2006) Rare association of chronic lymphocytic thyroiditis with dermatomyositis. Arch. Med. Res., 37(4): 563–565.

29. **Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M. et al.** (2003) Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis, 166: 379–386.

30. **College voor Zorgverzekeringen (CVZ)** (2003) Diagnostisch Kompas. Diemen, The Netherlands: CVZ.

31. **Cooper D.S.** (2001) Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. N. Engl. J. Med., 345: 260–265.

32. **Cruz A.A., Akaishi P.M., Vargas M.A. et al.** (2007) Association between thyroid autoimmune dysfunction and non-thyroid autoimmune diseases. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg., 23(2): 104–108.

33. **Cutolo M., Pizzorni A.** (2003) Hypothalamic pituitary adrenocortical and gonadal functions in rheumatoid arthritis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 992: 107–117.

34. **Dardano A., Ghiadoni L., Plantinga Y. et al.** (2006) Recombinant humanTSHreduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 91: 4175–4178.

35. **El-Sherif W.T., El Gendi S.S., Ashmawy M.M. et al.** (2004) Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. Egypt. J. Immunol., 11(2): 81–90.

36. **Gerster J.C., Valceschini P.** (1992) Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism without chondrocalcinosis. Report of 3 cases. J. Rheumatol., 19: 637–641.

37. **Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J. et al.** (2005) Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J. Clin. Endocrinol. Metab., 90: 581–585.

38. **Grennan D.M., Dyer P.A., Clague R. et al.** (1983) Family studies in RA—the importance of HLA-DR4 and of genes for autoimmune thyroid disease. J. Rheumatol., 10: 584–589.

39. **Hijmans W., Doniach D., Roitt M. et al.** (1961) Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disease. Br. Med. J., 5257: 909–914.

40. **Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al.** (2002) Serum TSH T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab., 87: 486–499.

41. **Ilias I., Mastorakos G., Mavrikakis M. et al.** (1999) Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay. Acta Med. Austriaca, 26(1): 26–28.

42. **Innocencio R.M., Romaldini J.H., Ward L.S.** (2004) Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. Medicina (B Aires), 64(3): 227–230.

43. **Jara L.J., Navarro C., Brito-Zeron Mdel P. et al.** (2007) Thyroid disease in Sjögren's syndrome. Clin. Rheumatol., 26(10): 1601–1616.

44. **Kvetny J., Heldgaard P.E., Bladbjerg E.M. et al.** (2004) Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 61: 232–238.

45. **LeRiche N.G.H., Bell D.A.** (1984) Hashimoto's thyroiditis and polyarthritis: a possible subset of seronegative polyarthritis. Ann. Rheum. Dis., 43: 594–598.

46. **Linos A., Worthington J.W., Palumbo P.J. et al.** (1980) Occurrence of Hashimoto's thyroiditis and diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis. J. Chronic. Dis., 33: 73–77.

47. **Magri F., Galimberti C.A., Chytiris S. et al.** (2007) Prevalence of thyroid dysfunction in old residents in the province of Pavia, northern Italy. European Society of Endocrinology – 01 April 2006 – 05 April 2006 End. Abstracts, 11: 778.

48. **Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak K. et al.** (2006) Possible Relations Between Thyroid Function, Endothelium, and Kidney and Liver Function in Kidney Allograft Recipients. Transplant proc., 38(10): 3509–3513.

49. **Mariotti S., Cambuli V.M.** (2007) Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. Thyroid., 17(11): 1067–1073.

50. **Pamuk O.N., Cakir N.** (2007) The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. Clin. Rheumatol., 26(1): 55–59.

51. **Porkodi R., Ramesh S., Mahesh A. et al.** (2004) Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J. Indian. Rheumatol. Assoc., 12: 88–90.

52. **Punzi L., Betterle C.** (2004) Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. Joint Bone Spine, 71(4): 275 – 283.

53. **Pyne D., Isenberg D.A.** (2002) Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 70–72.

54. **Rateman H.G., van Halm V.P., Voskuyl A.E. et al.** (2008) Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 229–232.

55. **Raymond J.P., Kahn M.F., Bourgeois P. et al.** (1985) Etude prospective controllee des parametres thyroïdiens cliniques et biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev. Rhum. Mal. Osteoarthr.*, 52: 317–321.

56. **References of Consensus 9 on the Treatment of Clinically Hypothyroid, but Biochemically Euthyroid Patients** (2010) http://intlhormonesociety.org/ref_cons/. The International Hormone Society. — Date Modified: 30/08/2010. 19 p.

57. **Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N. et al.** (1956) Auto antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter); preliminary communications. *Lancet*, II: 820–821.

58. **Scofield R. Hal, Bruner Gail R., Harley John B. et al.** (2007) Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 410–413.

59. **Shiroky J.B., Cohen M., Ballachey M.L. et al.** (1993) Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis; a controlled prospective survey. *Ann. Rheum. Dis.*, 52: 454–456 / Downloaded from ard.bmj.com on 13 February 2008.

60. **Soy M., Guldiken S., Arikan E. et al.** (2007) Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol. Int.*, 27(6): 575–577.

61. **Stefano Taddei, Nadia Caraccio, Agostino Virdiset et al.** (2006) Low-Grade Systemic Inflammation Causes Endothelial Dysfunction in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91(12): 5076–5082.

62. **Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al.** (2004) Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291: 228–238.

63. **Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H.** (2005) The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90: 5489–5496.

64. **Szkudlinski M.W., Fremont V., Ronin C. et al.** (2002) Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure–function relationships. *Physiol. Rev.*, 82: 473–502.

65. **Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al.** (2006) Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91: 5076–5082.

66. **Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al.** (2003) Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88: 3731–3737.

67. **Tektonidou M.G., Anapliotou M., Vlachoyiannopoulos P. et al.** (2004) Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1159–1161.

68. **Thomas D.J.B., Young A., Gorsuch A.N. et al.** (1983) Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 42: 297–300 / Downloaded from ard.bmj.com on 15 February 2008.

69. **Trbojevic B., Djurica S.** (2005) Diagnosis of thyroid disease. *Srp. Arh. Celok.*, 133 (1): 25–33.

70. **Tsai R.T., Chang T.C., Wang C.R. et al.** (1993) Thyroid disorders in Chinese patients with Systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.*, 13: 9–13.

71. **Tunc R., Gonen M.S., Acbay O. et al.** (2004) Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 575–577.

72. **Tuzcu A., Bahceci M., Gokalp D. et al.** (2005) Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.*, 52: 89–94.

73. **Veikko A.I. Laine, Kauko J. Vainio, Holopainen T.E.** (1954) Effect of thyroidectomy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 13: 250–251 / Downloaded from ard.bmj.com on 15 February 2008.

74. **Virdis A., Colucci R., Fornai M. et al.** (2005) Cyclooxygenase-2 inhibition improves vascular endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock: role of inducible nitric-oxide synthase and oxidative stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 312: 945–953.

75. **Volzke H., Ludemann J., Robinson D.M. et al.** (2003) The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.*, 13: 803–810.

76. **Wang H.C., Dragoo J., Zhou Q. et al.** (2003) An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF – production by bone marrow cells. *Blood*, 101: 119–123.

77. **Wartofsky L., Dickey R.A.** (2005) The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90: 5483–5488.

78. **White R.C., Bass B.H., Williams E.** (1961) Lymphadenoid goiter and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet*, i: 368–373.

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

**Б.А. Ребров, А.Б. Благодаренко,
О.А. Реброва**

Резюме. В статье приведены данные о тесной взаимосвязи системных заболеваний соединительной ткани с нарушениями функции щитовидной железы.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, тиреоидная дисфункция, распространенность, взаимосвязь.

SYSTEMIC DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE AND THYROID DYSFUNCTION

**В.О. Ребров, G.B. Blagodarenko,
O.O. Rebrova**

Summary. Data about close interrelations of systemic connective tissue diseases with thyroid dysfunction are presented in this article.

Key words: systemic connective tissue diseases, thyroid dysfunction, prevalence, interrelation.

Адреса для листування:

Ребров Борис Олексійович
91045, Луганськ,
кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1
Луганський державний медичний університет