

**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS
ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS****Aliakhunova M.***Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Rheumatology Laboratory at the Republican Specialized Scientific and Clinical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan***КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА,
АССОЦИИРОВАННОГО С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.****Алиахунова М.Ю.***Доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией ревматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан*
<https://doi.org/10.5281/zenodo.21982211>**Abstract**

The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory characteristics of rheumatoid arthritis (RA) associated with autoimmune thyroiditis (AIT). A total of 120 patients with confirmed RA were enrolled and divided into groups with and without AIT. Comprehensive clinical, laboratory, and instrumental assessments were performed, including evaluation of disease activity, thyroid function, and immunological parameters. Patients with RA associated with AIT demonstrated higher disease activity, more severe articular manifestations, poorer functional status and quality of life, as well as significant alterations in thyroid function and ultrasonographic thyroid structure compared with patients with RA alone. These findings emphasize the importance of early screening for thyroid dysfunction in patients with RA and support a multidisciplinary approach to diagnosis and management.

Аннотация

Цель исследования — изучить клинические и лабораторные особенности течения ревматоидного артрита (РА), ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). В исследование включены 120 пациентов с подтвержденным диагнозом РА, разделенные на группы с наличием и отсутствием АИТ. Проведена комплексная клиническая, лабораторная и инструментальная оценка активности заболевания, функции щитовидной железы и иммунологических показателей. Установлено, что сочетание РА с АИТ сопровождается более высокой активностью заболевания, большей выраженностью суставного синдрома, ухудшением функционального состояния и качества жизни, а также значительными изменениями тиреоидного статуса и ультразвуковой структуры щитовидной железы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости раннего выявления тиреоидной патологии у пациентов с РА и комплексного междисциплинарного подхода к их ведению.

Keywords: rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, thyroid dysfunction, DAS28, autoantibodies, quality of life.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидная дисфункция, DAS28, аутоантитела, качество жизни.

В настоящее время РА рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание, приводящее к поражению не только суставов и околосуставных тканей, но и вегетативной и центральной нервной систем, эндокринной системы, с возможным нарушением их взаимосвязи, которое приводит к дополнительному осложнению течения основного заболевания.

Целью исследования явилось клинико-лабораторная диагностика ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом. Диагноз РА был предложен американским обществом ревматологов и Европейской ассоциацией по ревматизму (ACR 2010/eular, 2010).

Материалы и методы. диагностики АИТ были предложены Российской ассоциацией эндокринологов в рамках клинической конференции по диагностике аутоиммунного тиреоидита в 2002

году. Всем пациентам, поступившим в ревматологическую клинику проведено комплексное обследование на предмет выявления всех признаков аутоиммунных заболеваний.

Клиническое обследование пациентов с ревматоидным артритом включает изучение следующих количественных параметров суставного синдрома: количество болезненных и припухших суставов, длительность утренней скованности (в минутах), интенсивность боли, а также общую оценку состояния пациентом и врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 означает отсутствие боли, а 100 — ее максимальную интенсивность.

У всех пациентов были взяты общепринятые анализы также были определены, оценивающие тиреоидный статус показатели: свободный Т3 (0,7-2,0 нг/л), свободный Т4 (4,8-11,6 мкг/л), ТТГ (0,3-

4,0 млМЕ/л), антитела к тиреопероксидазе (антиТПО, 30 ЕД/л), антитела к тиреоглобулину (антиТГ, 100 МЕ/мл), инструментальные методы обследования такие как рентгенография суставов, УЗИ щитовидной железы).

Для проспективного анализа исследования были отобраны 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ревматоидного артрита в возрасте 50,5±5,6 лет, со средней продолжительностью заболевания 8,01±3,8 лет.

Результаты. Все пациенты заполнили анкету для определения дисфункции щитовидной железы. Согласно результатам анализа, представленным в

таблице 1, несколько клинических признаков значительно различались между группами РА, АИТ и РА+АИТ, в том числе: усиление отечности (χ^2 -11,4; $p=0,001$) 75% и 33%, сильная усталость (χ^2 -12,6; $p=0,001$) 70% и 30%, сухость кожи (χ^2 -12,6; $p=0,001$) 75% и 25%, и запор (χ^2 -17,8; $p=0,001$) 80% и 20%. Задержка ответа наблюдалась у 75% пациентов в группе РА+АИТ и у 54% в группе РА, нарушение памяти — у 55% и 45%, увеличение массы тела — у 30% и 18% пациентов соответственно, а также были выявлены достоверные различия между группой РА+АИТ и группой РА ($p<0,05$; $p<0,01$).

1 -таблица

Сравнительный анализ клинических признаков пациентов

Жалобы и клинические признаки, количество (%)	РА+АИТ n= (60)		РА n= (60)		достоверность различий показателей в группах
	n	%	n	%	
Увеличение отечности суставов, %	45	75	19	33	χ^2 -11.4 $p=0,001$
Сонливость (%)	18	30	36	26	χ^2 -1.3 $P=0,32$
Замедленная реакция, число (%)	45	75	32	54	χ^2 -5.4 $P=0,05$
Повышенная утомляемость, число (%)	42	70	18	30	χ^2 -12.6 $P=0,001$
Ухудшение памяти, число (%)	33	55	27	45	χ^2 -4.9 $P=0,05$
Апатия и снижение настроения (%)	22	38	17	29	χ^2 -0.8 $P=0,32$
Брадикардия, количество (%)	18	30	12	20	χ^2 -2.4 $P=0,09$
Увеличение массы тела (%)	18	30	11	18	χ^2 -10.5 $P=0,01$
Выпадение волос, (%)	42	70	19	32	χ^2 -16.3 $P=0,001$
Сухость кожи (%)	45	75	15	25	χ^2 -12.6 $P=0,001$
Запоры (%)	48	80	12	20	χ^2 -17.8 $P=0,001$

Примечание: P — надежность различия групповых показателей: надежный — $p<0,05$; средний — $p<0,01$; высоконадежный — $p<0,001$; χ^2 — критерий хи-квадрат — метод, выбранный для различения теоретического и практического проявления качественных признаков в группах; чем выше его показатель, тем выше степень практического проявления качественных признаков.

В таблице 2 представлен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с РА с АИТ и без него. В группе РА+АИТ наблюдались различия в возрасте пациентов по сравнению с группой РА (54,3±4,6; 44,5±6,2; $p<0,05$), а по длительности заболевания в группе с патологией АИТ преобладали 37,6% пациентов с запущенной стадией (<2 лет) и 56,7% пациентов с поздней стадией (≥2 лет). В группе пациентов с РА было больше случаев очень ранней стадии заболевания (до 6 месяцев) (34,4%) и запущенной стадии (<2 лет) (56,1%) ($p<0,05$). Гендерных различий в группах РА+АИТ и РА не наблюдалось.

При сравнительном анализе активности заболевания: уровень активности I по индексу DAS 28 был выявлен у 3 (7,1%) пациентов в группе РА+АИТ и у 4 (5%) в группе РА, статистически значимой разницы между группами не

наблюдалось. Уровень активности II был выявлен у 19 (31,6%) пациентов в группе РА+АИТ и у 34 (57,1%) в группе РА, что в 1,8 раза выше, чем в предыдущей группе. Также уровень активности III с высоким индексом DAS 28 был выявлен у 27 (63,3%) пациентов в группе РА+АИТ и у 21 (35,7%) пациента в группе РА, что в 1,77 раза выше, чем в предыдущей группе, и была отмечена значительная разница.

По продолжительности заболевания, в группе РА+АИТ результат был на 16% выше (8,08±2,39) по сравнению с группой РА (6,8±1,6), что является статистически значимой разницей ($p<0,05$). Также при анализе рентгенологических стадий заболевания по Штайнбрюккеру было установлено, что в группе РА преобладала II рентгенологическая стадия (40%, 27%, $p<0,05$), тогда как у пациентов с РА, ассоциированным с АИТ, в относительно

высокой пропорции наблюдались деструктивные процессы и анкилоз суставов, характерные для III стадии (40%, 30%, $p<0,05$).

Хотя объективные и субъективные симптомы были более выражены в группе РА+АИТ, различий между группами по степени функциональной

недостаточности суставов обнаружено не было. Однако группа РА+АИТ показала в $1,7\pm0,3$ и $1,4$ раза лучшие показатели качества жизни, чем группа РА, и была выявлена достоверная разница ($r<0,05$).

2-таблица

Клинические характеристики пациентов с РА с наличием и отсутствием АИТ (n=60)

	Показатель	РА АИТ n=60, abs, (%)	РА n=60 abs, (%)
1	Пол (абс.%): женский мужской	47 (77,5) 13 (22,5)	72 (73,5) 26 (26,5)
2	Возраст, лет ($M\pm m$)	$54,3\pm4,6^*$	$44,5\pm6,2^*$
3	Иммунологические характеристики РА (абс.%) Серопозитивный Серонегативный	48 (80) 33 (55)	34 (57,1) 26 (42,9)
4	Клиническая стадия РА (по длительности РА) Очень ранняя (<6 месяцев) Ранняя (6-12 месяцев) Продвинутая (<2 лет) Поздняя стадия (≥ 2 лет)	- 5 (8,3) 23 (38,3) * 32 (53,3)	13 (21,7) 4 (6,7) 9 (15) 34 (56,7)
5	Длительность суставного синдрома, лет ($M\pm m$)	$7,2\pm1,7$	$6,7\pm1,8$
6	Длительность РА, лет ($M\pm m$)	$8,08\pm2,39^*$	$6,8\pm1,6$
7	Активность заболевания по индексу DAS 28 ($M\pm m$)	$6,7\pm1,2^*$	$5,3\pm1,4$
8	Активность заболевания по индексу DAS 28 (абс.%) Низкая (DAS28 <3,2) Умеренная (3,2<DAS28<5,1) Высокая (DAS28>5,1)	14 (23,3) 19 (31,6) * 27 (45) *	5 (8,3) 34(56,7) * 21 (35) *
9	Внесуставные (системные) симптомы (абс.%) Присутствуют Отсутствуют	12 (20,2) 48 (79,8)	58 (59,1) 40 (40,8)
10	Наличие эрозий (абс) Неэрозивный эрозивный	14 (35) 26 (65)	23 (23,4) 75 (76,5)
11	Рентгенологическая стадия по Штайнброкеру (абс %) I II III IV	6 (10) 16 (27) 24 (40) 14 (23)	3 (3) 24 (40) 18 (30) 15 (25)
12	Функциональный класс (абс %) I II III IV	4 (6,7) 19 (31,6) 30 (50) 7 (11,7)	3(5) 21 (35) 29 (48,3) 7 (11,7)
13	Индекс HAQ ($M\pm m$)	$1,7\pm0,3^*$	$1,2\pm0,2$

*РА+АИТ и РА - различия между группами по надежности, $r<0,05$

Результаты, полученные в ходе исследования, и данные литературы подчеркивают, что анализ характера проявления системных симптомов РА, «серьезных» внесуставных проявлений, своевременное выявление агрессивной и быстро развивающейся патологии дает возможность рационального подхода к выбору ранней и активной терапии.

Сравнивались изменения тиреоидной ультратонкой ткани в группах РА+АИТ и РА. У

пациентов группы РА+АИТ была обнаружена статистически значимая разница между группами по гетерогенному составу и очаговым изменениям щитовидной железы ($r<0,05$). В группе РА статистически значимой разницы в размерах правой и левой долей щитовидной железы и размерах шеи не было. У пациентов группы РА+АИТ по сравнению с группой РА (26,6%) в большинстве случаев было выявлено неоднородное содержание щитовидной железы, в 60% случаев –

достоверная разница ($r < 0,01$). Диффузное содержимое было обнаружено в большинстве случаев у всех пациентов с РА + АИТ и имело статистически значимый характер ($P < 0,02$). При сравнении этих групп было установлено, что неравномерная структура щитовидной железы встречалась в 2,63 раза чаще у пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом, а смешанные диффузно-неравномерные изменения также были выявлены только у пациентов этой группы, что статистически значимо ($p < 0,01$). Кроме того, очаговые изменения отмечались почти у половины пациентов с РА + АИТ (51,7%). Заметно было увеличение объема щитовидной железы у пациентов с РА + АИТ по сравнению с группой РА, но статистически значимой разницы не наблюдалось. Диффузные экзогенные изменения щитовидной железы представляли собой многочисленные нерегулярно расположенные гипоехогенные зоны различной формы, также отмечались фиброзные структуры.

В активный период ревматоидного процесса у пациентов возникала боль при пальпации щитовидной железы, ее размер увеличивался, консистенция железы становилась плотной, а иногда появлялась боль при глотании. Эти клинические данные в сочетании с изменениями уровня гормонов щитовидной железы позволили нам подтвердить развитие АИТ у пациентов, а ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило гиперэхогенную ткань щитовидной железы, «ложные» узлы, неровные контуры щитовидной железы и асимметрию ее сегментов, что характерно для АИТ.

Диффузно-узловая гипертрофическая форма наблюдалась у 8 (36,4%) пациентов с субклиническим гипотиреозом, у 2 (22,2%) пациентов с явным гипотиреозом и у 5 (17,2%) пациентов с эутиреоидным типом. Атрофия щитовидной железы была выявлена только у 2 (22,2%) пациентов с явным гипотиреозом ($r < 0,01$). Атрофическая форма щитовидной железы в основном наблюдается при явном гипотиреозе, а на начальных стадиях заболевания атрофия железы не наблюдается.

Уровни гормонов щитовидной железы и антител сравнивались между пациентами с РА+АИТ и РА. Значение ТТГ было в 1,8 раза выше в группе РА+АИТ по сравнению с группой РА ($4,2 \pm 4,1$, $2,3 \pm 1,5$, $r < 0,01$). Достоверных различий в значениях $eT3$ и $eT4$ обнаружено не было. Значения соотношения АТ к ТПО были в 8 раз выше ($87,3 \pm 12,2$ и $9,1 \pm 40,2$, $r < 0,01$), а соотношение АТ к ТГ было в 5,75 раз выше ($81,1 \pm 39,6$ и $14,1 \pm 38,4$, $r < 0,01$) в группе РА+АИТ по сравнению с группой РА.

У пациентов с РА по функциональным изменениям щитовидной железы субклинический гипотиреоз был выявлен у 22 (36,7%) пациентов, явный гипотиреоз — у 9 (15%) пациентов, а эутиреоидный тиреоидит — у 29 (48,3%) пациентов. Гиперфункция щитовидной железы — гипертиреоз — среди пациентов, участвовавших в исследовании, не была выявлена. У пациентов с АИТ течение и активность заболевания зависят от степени дисфункции щитовидной железы.

Изменения состояния щитовидной железы у пациентов с РА, ассоциированным с АИТ, анализировались в сравнении с функциональными характеристиками щитовидной железы в подгруппах пациентов с субклиническим, явным гипотиреозом и эутиреозом (таблица 3). При этом уровень $eT3$ был выше в группе с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом ($2,1 \pm 1,2$ и $2,4 \pm 1,9$), чем в группе с явным гипотиреозом, значение $eT4$ было выше во всех подгруппах РА + АИТ, чем в группе РА, но более низкие значения были зафиксированы только при явном гипотиреозе по сравнению с другими группами ($6,4 \pm 2,3$, $p > 0,05$), статистически значимых различий не обнаружено. Также динамическое повышение уровня ТТГ, ТПО и ТГ в функциональных группах РА + АИТ было статистически значимым по сравнению с группой РА ($p < 0,05$).

Количество ТТГ в субклинических гипотиреозидных функциональных группах пациентов с АИТ было в 3,2 раза выше, чем в эутиреоидной группе, и в 2,43 раза выше в группах с РА ($5,6 \pm 1,7$ и $1,7 \pm 0,6$; $5,6 \pm 1,7$ и $2,3 \pm 1,5$; $r < 0,05$). Было установлено, что значения индекса ТТГ в эутиреоидных группах были аналогичны значениям в группе с РА. При субклиническом гипотиреозе антитела к ТПО были обнаружены у 13 (61,9%) пациентов, антитела к ТГ — у 8 (38,1%) пациентов, а антитела обеих групп — у 2 (9,5%) пациентов; при манифестном гипотиреозе антитела к ТПО были обнаружены у 4 (66,7%) пациентов, антитела к ТГ — у 2 (33,3%) пациентов, а антитела обеих групп — у 3 (50%) пациентов; в функциональной группе эутиреоза антитела к ТПО были обнаружены у 13 (68,4%) пациентов, антитела к ТГ — у 6 (31,6%) пациентов, а антитела обеих групп — у 1 (5,3%) пациента. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с ревматоидным артритом у 25 (62,5%) были антитела к ТПО, у 9 (22,5%) — антитела к ТГ, а у 6 (15%) — антитела обоих поколений. Кроме того, соотношение антител к щитовидной железе к антителам к тиреопероксидазе (анти-ТПО) было выше, чем к антителам к тиреоглобулину (анти-ТГ), и антитела к ТПО считались высоконадежным индикатором для диагностики аутоиммунного тиреоидита. 3 - жадвал

**Анализ параметров состояния щитовидной железы у пациентов
с РА+АИТ и РА**

Показатели	эТ3	эТ4	ТТГ	ТПО к АТ	ТГ к АТ
РА	2,8±1,8	14,2±3,3	2,3±1,5	18,3±40,2	14,1±38,4
РА+АИТ субклинический гипотиреоз n=22	2,1±1,2	10,7±2,2	5,6±1,7 [#]	83,6±44,3 [#]	80,4±35,7 [#]
РА+АИТ манифестный гипотиреоз n=9	1,6±1,5	6,4±2,3	7,1±1,4 [*]	85,7±46,8 [*]	83,6±38,4 [*]
РА+АИТ эутиреоз n=29	2,4±1,9	13,6±3,5	1,7±0,6 ^Δ	38,4±32,6 ^Δ	32,4±23,6 ^Δ

Примечание: Р - достоверность различия групповых показателей: достоверность - * $p < 0,05$; средняя - ** $p < 0,01$; ***высоко достоверность - $p < 0,001$; # - достоверность различия показателей групп 1 и 2, * - 1 и 3 и Δ - достоверность различия показателей групп 1 и 4.

При анализе количества болезненных суставов, количества опухших суставов, уровня активности и индекса CDAI, являющихся показателями оценки суставного синдрома у пациентов с РА, ассоциированным и не ассоциированным с АИТ, были обнаружены достоверные статистические значения среди пациентов с РА+АИТ с субклиническим и манифестным гипотиреозом и пациентов группы РА. Количество болезненных суставов в группе пациентов с РА, не связанных с АИТ, составило 6,1±1,2, а у пациентов с субклиническим и явным гипотиреозом — 7,6±2,2 (24,5%) и 8,2±2,3 (25,6%) соответственно (# $p < 0,05$). Также количество опухших суставов в группе с субклиническим гипотиреозом составило 7,4±2,1, что в 1,32 раза выше, чем результат 5,6±1,4 в группе РА. У пациентов с явным гипотиреозом этот показатель составил 8,1±2,4, что в 2,76 раза выше, чем в группе РА (# $p < 0,05$). Продолжительность утренних приступов составила 76,1±4,7 мин в группе пациентов с РА и 116,5±4,5 мин в подгруппе с манифестной формой РА+АИТ, что на 34,6% больше по сравнению с группой пациентов с РА (# $p < 0,05$).

Индекс CDAI составил 25,5±13,2 в группе субклинического гипотиреоза и 26,5±12,3 в группе явного гипотиреоза, что в 1,18 и 1,23 раза выше, чем в группе РА (21,6±12,1) соответственно (# $p < 0,05$). Также индекс активности DAS-28 составил 5,6±1,3 и 6,2±2,4 в группах субклинического и явного гипотиреоза, что на 17,8% и 25,8% выше, чем в группе РА (4,6±1,3), что является статистически значимой разницей (# $p < 0,05$).

Согласно индексу HAQ, ухудшение качества жизни было отмечено во всех подгруппах РА+АИТ по сравнению с группой РА (1,25±0,13), но статистически значимая разница наблюдалась только в группах субклинического и явного гипотиреоза, 1,32±0,11 и 1,57±0,12 соответственно ($p < 0,05$). Только в эутиреоидной группе РА+АИТ и группе РА значимой разницы не было обнаружено, что затрудняет клиническую диагностику АИТ на данном этапе.

Таким образом, анализ клинических проявлений заболевания у пациентов обеих групп в ходе исследования характеризует тяжесть симптомов и повышенную активность основного

заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом.

Список литературы:

1. Агаки С.А., Граппа Л.Г. Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и течением ревматоидного артрита // Научно практическая ревматология. – 2001. – № 3. – С. 4.
2. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // – СПб. – 2006. – С.368.
3. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Ахунова Г.Р. Проблемы взаимосвязи патологии щитовидной железы и ревматологических заболеваний / /Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 4(26).
4. Грязнова МА, Хамнуева ЛЮ. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. - №19(7).3 – С.3-39.
5. Елисеева Л.В. Течение ревматоидного артрита, сочетающегося с патологией щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2002. – С.21.
6. Уитман 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.
7. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity // F1000Res. – 2017. - №6. – P.1776.
8. Charles PJ, Plant D, Chowdhury W, Worthington J, Venables P. Antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase in rheumatoid arthritis: environmental and genetic associations // Ann Rheum Dis. – 2011. - №70. – P.A88
9. Cojocaru-Gofita IR, Ciurea P, Rosu A, Musetescu AE, Vreju F, Barbulescu A. Hypothyroidism-risk factor for treatment resistant, aggressive rheumatoid arthritis onset // Scand J Rheumatol. – 2010. - №39. – P.29.
10. Colin MD, Gilbert HD. Chronic autoimmune thyroiditis // New. Engl. J. Med. – 2016. - №335. P.99-107